

Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire

Annexe 15 : Qualification et validation

Principe

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, à l'équipement, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui sont susceptibles d'être utilisés aussi comme une orientation éventuelle supplémentaire pour les substances actives sans ajouter de nouveaux critères à EudraLex, Volume 4, Partie II. Les BPF stipulent que le fabricant se doit de contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen d'un programme de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié apporté aux installations, à l'équipement, aux services et aux procédés, susceptible d'influer sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'incidence sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle être évaluée. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication des médicaments doivent aussi être validés conformément aux exigences stipulées en Annexe 11. Les concepts connexes et les recommandations figurant en ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.

Généralités

Une approche de gestion des risques liés à la qualité d'un médicament doit s'appliquer tout au long du cycle de vie dudit médicament. Dans le système de gestion des risques liés à la qualité, les décisions sur la portée et l'ampleur du processus de qualification et de validation doivent être fondées sur une évaluation des risques justifiée et documentée des installations, de l'équipement, des utilités et des procédés. Une validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. Les données appuyant les études de qualification et/ou de validation provenant de sources extérieures aux programmes développés par les fabricants eux-mêmes peuvent être utilisées si une telle approche est justifiée et s'il existe une garantie suffisante que des contrôles ont été en place tout au long de l'acquisition de ces données.

1. ORGANISATION ET PLANIFICATION DU PROCESSUS DE QUALIFICATION ET DE VALIDATION

- 1.1. Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des installations, de l'équipement, des utilités, des procédés et des produits.
- 1.2. Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par des personnes disposant d'une formation adéquate se conformant aux procédures approuvées.
- 1.3. Le personnel de qualification/validation doit reporter, bien que cela ne relève pas nécessairement d'une fonction de gestion de la qualité ou d'assurance de la qualité, à un management qualité ou à une fonction d'assurance qualité, tel que défini dans le système de qualité pharmaceutique. La surveillance de la qualité doit néanmoins être suffisante tout au long du processus de validation.
- 1.4. Les éléments clés du programme de qualification et validation sur site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou document équivalent.

46 1.5. Le PDV ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et
47 inclure ou référencer des données au moins sur les éléments suivants :

- 48 i. Politique de qualification et de validation ;
- 49 ii. Structure organisationnelle incluant des rôles et des responsabilités pour les
50 activités de qualification et de validation ;
- 51 iii. Récapitulatif des installations, de l'équipement, des systèmes et des procédés
52 sur site et statut de qualification et de validation ;
- 53 iv. Contrôle des changements et gestion des déviations pour le processus de
54 qualification et de validation ;
- 55 v. Recommandations sur le développement des critères d'acceptation ;
- 56 vi. Références à des documents existants ;
- 57 vii. Stratégie de qualification et validation, y compris la re-qualification, le cas
58 échéant.

59 1.6. Pour les projets de grande envergure et complexes, la planification revêt une plus
60 grande importance et des programmes de validation distincts peuvent améliorer la
61 clarté du propos.

62 1.7. Une approche de gestion des risques liés à la qualité doit être adoptée pour les
63 activités de qualification et de validation. À la lumière d'une plus grande
64 connaissance et compréhension de tous les changements pendant la phase de
65 projet ou pendant la production commerciale, les évaluations des risques doivent
66 être renouvelées comme requis. La manière dont les évaluations des risques sont
67 utilisées pour appuyer les activités de qualification et de validation doit être
68 clairement documentée.

69 1.8. Des vérifications appropriées doivent être intégrées dans le travail de qualification et
70 validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

71 **2. DOCUMENTATION, PDV Y COMPRIS**

72 2.1. De bonnes pratiques de documentation sont importantes pour permettre la gestion des
73 connaissances tout au long du cycle de vie du produit.

74 2.2. Tous les documents générés pendant le processus de qualification et de validation
75 doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent comme défini dans le
76 système de qualité pharmaceutique.

77 2.3. Les liens entre les documents dans les projets complexes de validation doivent être
78 clairement définis.

79 2.4. Les protocoles de validation doivent être préparés et doivent définir les systèmes, les
80 caractéristiques et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation
81 associés.

82 2.5. Les documents de qualification peuvent être associés les uns aux autres, le cas
83 échéant, par exemple une qualification d'installation (QI) et une qualification
84 opérationnelle (QO).

85 2.6. Si des protocoles de validation et d'autres documents sont fournis par un tiers

prestataire de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité avec les procédures internes avant approbation. Les protocoles des fournisseurs peuvent être complétés par des documents/des protocoles de test supplémentaires avant d'être utilisés.

2.7. Tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, par exemple changement des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc., doit être documenté comme une déviation et être justifié du point de vue scientifique.

2.8. Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation préalablement définis doivent être enregistrés comme une déviation et faire l'objet d'un examen complet conformément aux procédures locales. Toute répercussion sur la validation doit être discutée dans le rapport.

2.9. La révision et les conclusions de la validation doivent être documentées, et les résultats obtenus être résumés au regard des critères d'acceptation. Tout changement ultérieur des critères d'acceptation doit être justifié du point de vue scientifique, et une recommandation finale être formulée quant à l'issue de la validation.

2.10. Une approbation formelle autorisant à procéder à la phase suivante du processus de qualification et de validation doit être obtenue par de la personne responsable compétente soit comme partie de l'approbation du rapport de validation, soit en tant que document de synthèse distinct. L'accord conditionnel autorisant à procéder à la phase suivante du processus de qualification peut être donné même si certains critères d'acceptation ou certaines déviations n'ont pas été entièrement abordés et s'il existe une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante.

3. PHASES DU PROCESSUS DE QUALIFICATION POUR L'ÉQUIPEMENT, LES INSTALLATIONS, LES UTILITES ET LES SYSTÈMES

3.1. Les activités du processus de qualification doivent prendre en compte l'intégralité des phases, depuis le développement initial. Des spécifications de l'utilisateur jusqu'à la fin de l'utilisation de l'équipement, de l'installation, de l'utilité ou du système. Les phases principales et certains critères suggérés qui peuvent être inclus dans chaque phase (même s'ils dépendent des circonstances propres au projet et s'ils peuvent différer) sont indiqués ci-dessous :

Spécifications de l'utilisateur (SCU)

3.2. Les spécifications de l'équipement, des installations, des utilités ou des systèmes doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU doit être un point de référence tout au long du processus de validation.

Qualification de la conception (QC)

3.3. La qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification de l'équipement, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les spécifications de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

Test d'acceptation en usine (TAU)/Test d'acceptation sur site (TAS)

3.4. L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évalué, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.

3.5. Avant l'installation, l'équipement doit être certifié conforme au CCU/à la description fonctionnelle au site du fournisseur, le cas échéant.

3.6. Si cela est approprié et justifié, une révision de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du TAU, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.

3.7. Le TAU peut être complété par l'exécution d'un TAS après réception de l'équipement sur le site de fabrication.

Qualification de l'installation (QI)

3.8. La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur l'équipement, les installations, les utilités ou les systèmes.

3.9. La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, de l'équipement et des fonctions d'acheminement par rapport aux schémas et aux spécifications techniques

ii. Vérification de l'installation correcte par rapport aux critères prédéfinis

iii. Collecte et rassemblement des instructions de fonctionnement et de mise en œuvre et des exigences d'entretien élaborées par le fournisseur

iv. Étalonnage des instruments

v. Vérification des matériaux de construction

Qualification opérationnelle (QO)

3.10. La qualification opérationnelle (QO) est normalement effectuée après la QI, mais selon la complexité de l'équipement, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO).

3.11. La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et de l'équipement pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;

ii. Tests confirmant les limites supérieure et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le « cas le plus défavorable ».

3.12. Une procédure de QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standard de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation de l'opérateur et d'entretien préventif.

Qualification des performances (QP)

3.13. La qualification des performances QP doit normalement être effectuée après les procédures de QI et de QO menées à bien. Mais dans certains cas, il convient de l'effectuer en même temps que la procédure de QO ou la procédure de validation du procédé.

3.14. La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Tests, utilisant des matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit factice présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au cas le plus défavorable. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ;
- ii. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles.

4. RE-QUALIFICATION

4.1. L'équipement, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous surveillance.

4.2. Quand une re-qualification est nécessaire et effectuée à une date précise, la date doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. La possibilité de changements mineurs avec le temps doit par ailleurs être évaluée.

5. VALIDATION DU

PROCÉDÉ – Généralités

5.1. Les critères et principes exposés dans cette section s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la première validation des nouveaux procédés, la validation suivante des procédés modifiés, les transferts entre sites et la procédure de vérification de procédé en continu. Il est implicite, dans cette annexe, qu'un procédé robuste de développement de produit est en place pour permettre à la validation du procédé d'être menée à bien.

5.2. La section 5 doit être utilisée conjointement avec la ligne directrice actuelle de l'EMA sur la validation du procédé.

5.2.1. La ligne directrice sur la validation de procédé est seulement destinée à fournir une orientation sur les informations et les données à produire lors de la soumission réglementaire. Cependant, les exigences relatives aux BPF pour la validation du procédé continuent tout au long du cycle de vie du procédé.

5.2.2. Cette approche doit être appliquée pour lier le produit et le développement du procédé. Elle garantit la validation du procédé de fabrication commerciale et le maintien du procédé dans un état de surveillance pendant la production commerciale de routine.

5.3. Les procédés de fabrication peuvent être développés par une approche traditionnelle ou par une approche de vérification en continu. Quelle que soit l'approche retenue, les procédés doivent impérativement démontrer leur solidité et garantir une qualité

- 210 constante du produit avant son lancement sur le marché. Les procédés de fabrication
211 utilisant l'approche traditionnelle doivent être soumis à un programme de validation
212 prospective, chaque fois que cela est possible, avant la certification du produit. La
213 validation rétrospective n'est plus une approche acceptable.
- 214 5.4. La validation du procédé de nouveaux produits doit couvrir l'intégralité des
215 concentrations commercialisées et des sites de fabrication visés. L'approche
216 matricielle ou d'encadrement des résultats peut être justifiée pour de nouveaux
217 produits si l'on dispose de connaissances larges du procédé dès la phase de
218 développement et d'un programme de vérification continue approprié.
- 219 5.5. Pour la validation du procédé de produits qui sont transférés d'un site à un autre ou
220 sur le même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant
221 l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats. Des connaissances existantes
222 du produit, notamment le contenu de la validation précédente, doivent néanmoins
223 être mises à disposition. Des concentrations, des tailles de lots et des tailles de
224 conditionnements/types de contenants différents peuvent aussi utiliser une approche
225 matricielle ou d'encadrement des résultats, si cela est justifié.
- 226 5.6. Pour le transfert de produits hérités, le procédé de fabrication et les contrôles doivent
227 impérativement être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre
228 aux normes en cours de l'autorisation de mise sur le marché pour ce type de produit.
229 Si nécessaire, des variations à l'autorisation de mise sur le marché doivent être
230 soumises.
- 231 5.7. La validation du procédé doit établir si l'ensemble des caractéristiques qualitatives et
232 des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation
233 et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement satisfaits par le
234 procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou non critiques les paramètres du procédé
235 et les caractéristiques qualitatives doivent être clairement documentés, et prendre en
236 compte les résultats des activités d'évaluation des risques.
- 237 5.8. Normalement les lots fabriqués pour la validation du procédé doivent être de la
238 même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute
239 autre taille doit être justifiée ou précisée dans d'autres sections d'EudraLex,
240 Volume 4.
- 241 5.9. L'équipement, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation
242 du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour
243 l'usage prévu.
- 244 5.10. Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du
245 procédé découlant des études de développement ou d'autres sources doivent être
246 accessibles au site de fabrication, en l'absence de toute justification contraire, et
247 servir de fondement aux activités de validation.
- 248 5.11. Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement
249 ou de transfert entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par
250 le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation
251 approuvée. Le personnel de production devrait normalement intervenir dans la
252 fabrication des lots de validation pour faciliter la compréhension de la fabrication du
253 produit.

254 5.12. Les fournisseurs des matières premières et des matériaux de conditionnement
255 critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; dans le cas
256 contraire, une justification reposant sur l'application des principes de gestion des
257 risques liés à la qualité doit être documentée.

258 5.13. Il est particulièrement important que les connaissances du procédé pour la
259 justification de l'espace de conception (le cas échéant) et pour le développement de
260 tout modèle mathématique (le cas échéant) permettant de confirmer une stratégie de
261 contrôle de procédé, soient disponibles.

262 5.14. La mise sur le marché de lots de validation doit être prédéfinie. Les conditions de
263 production des lots doivent pleinement satisfaire aux BPF, aux critères d'acceptation
264 de validation, aux critères de vérification du procédé en continu (le cas échéant) et à
265 l'autorisation de mise sur le marché ou autorisation des essais cliniques.

266 5.15. Pour la validation du procédé des médicaments expérimentaux (ME), se reporter à
267 l'Annexe 13.

268 ***Validation simultanée***

269 5.16. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque
270 élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence
271 avant même que le programme de validation soit achevé ; une procédure de validation
272 simultanée peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation
273 simultanée doit impérativement être justifiée, documentée dans le PDV pour être
274 visible, et être approuvée par le personnel habilité.

275 5.17. Si une approche de validation simultanée est adoptée, les données doivent être
276 suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et
277 répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être
278 formellement documentés et mis à disposition du pharmacien responsable avant
279 certification du lot.

280 ***Validation traditionnelle***

281 5.18. Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont
282 fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.

283 5.19. Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur
284 des principes de gestion des risques liés à la qualité, permettre d'établir la gamme
285 normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour
286 l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre
287 de lots nécessaire pour démontrer un niveau élevé d'assurance que le procédé est
288 capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité.

289 5.20. Sans préjudice du point 5.19, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de
290 trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une
291 validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte
292 du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standard, ou que des produits ou
293 procédés similaires sont déjà utilisés sur site. Un premier exercice de validation avec
294 trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots
295 suivants à titre d'exercice de vérification constante du procédé.

296 5.21. Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres
297 critiques du procédé (PCP), les caractéristiques qualitatives critiques (CQC) et les
298 critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données de

- 299 développement ou les connaissances documentées du procédé.
- 300 5.22. Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans
301 pour autant s'y limiter :
- 302 i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot
303 correspondant ;
 - 304 ii. Fonctions et responsabilités ;
 - 305 iii. Résumé des CQC à examiner ;
 - 306 iv. Résumé des PCP et leurs limites ;
 - 307 v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet
308 d'un examen ou d'une surveillance pendant l'activité de validation, et les motifs
309 de leur inclusion ;
 - 310 vi. Liste de l'équipement/des installations à utiliser (y compris l'équipement de
311 mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;
 - 312 vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant.
 - 313 viii. Contrôles en cours de processus proposés avec critères d'acceptation et motif(s)
314 expliquant la sélection de chacun des contrôles proposé ;
 - 315 ix. Tests supplémentaires à effectuer avec les critères d'acceptation ;
 - 316 x. Plan d'échantillonnage et justification du plan ;
 - 317 xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
 - 318 xii. Procédé de libération et certification des lots (le cas échéant).

319 ***Vérification en continu***

320 5.23. Pour les produits développés par une approche de conception de la qualité, où il a été
321 scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère
322 un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du
323 procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation traditionnelle.

324 5.24. La méthode utilisée pour vérifier le procédé doit être définie. Une stratégie de
325 contrôle scientifique doit exister pour les caractéristiques requises pour les matières
326 entrantes, les caractéristiques qualitatives critiques et les paramètres critiques du
327 procédé pour confirmer la réalisation du produit. Une évaluation régulière de la
328 stratégie de contrôle doit également être incluse. La technologie d'analyse de procédé
329 (PAT) et un processus statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme
330 outils. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots
331 nécessaire pour démontrer un niveau élevé d'assurance que le procédé est capable de
332 fabriquer systématiquement un produit de qualité.

333 5.25. Les principes généraux énoncés ci-dessus aux points 5.1 – 5.14 restent valables.

334 ***Approche hybride***

335 5.26. Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu
336 du procédé peut être utilisée quand les connaissances et la compréhension du produit

et du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont robustes.

5.27. Cette approche peut aussi être utilisée pour des activités de validation après changements ou pendant la vérification en continu du procédé, même si le produit a été validé à l'origine avec une approche traditionnelle.

Vérification en continu du procédé tout au long du cycle de vie

5.28. Les paragraphes 5.28-5.32 s'appliquent aux trois approches de validation mentionnées ci-dessus, c'est-à-dire l'approche traditionnelle, en continu et hybride.

5.29. Les fabricants doivent surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien d'un état de surveillance tout au long du cycle de vie du produit et l'évaluation des tendances du procédé concernées.

5.30. L'ampleur et la fréquence de la vérification en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau en cours des connaissances du procédé et des performances du procédé.

5.31. La vérification en continu du procédé doit être conduite selon un protocole approuvé ou des documents équivalents, et un rapport correspondant doit être préparé pour documenter les résultats obtenus. Des outils statistiques doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capacité d'un procédé donné, et pour garantir un état de surveillance.

5.32. La vérification en continu du procédé doit être utilisée tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Des changements progressifs avec le temps doivent aussi être envisagés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, par exemple l'élargissement de l'échantillonnage, doit être considérée.

6. VÉRIFICATION DU TRANSPORT

6.1. Les produits finis, les médicaments expérimentaux, le produit en vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions stipulées dans l'autorisation de mise sur le marché, l'étiquetage approuvé, le fichier des spécifications du produit, ou comme justifié par le fabricant.

6.2. Il est reconnu que la procédure de vérification du transport peut relever du défi à cause des facteurs variables impliqués, mais les voies de transport doivent être clairement définies. Les variations saisonnières et autres variations doivent aussi être considérées durant la procédure de vérification du transport.

6.3. Une évaluation des risques doit être effectuée pour juger de l'incidence des variables au cours du transport autres que les conditions qui sont contrôlées ou surveillées en permanence, par exemple les délais durant le transport, les dispositifs de surveillance défaillants, le remplissage d'azote liquide, la sensibilité du produit et tout autre facteur pertinent.

6.4. À cause des conditions variables escomptées pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, en l'absence de toute justification contraire.

7. VALIDATION DU CONDITIONNEMENT

381 7.1. La variation des paramètres de traitement de l'équipement, en particulier pendant
382 le conditionnement primaire peut avoir une incidence significative sur l'intégrité et
383 le fonctionnement correct de l'emballage, par exemple les blisters thermoformés,
384 les sachets et les composants stériles, c'est pourquoi l'équipement du
385 conditionnement primaire et secondaire pour le produit fini et le produit en vrac
386 doit être qualifié.

387 7.2. La qualification de l'équipement utilisé pour le conditionnement primaire doit être
388 effectuée avec les gammes de fonctionnement minimale et maximale définies pour
389 les paramètres critiques du procédé comme la température, la vitesse de la machine
390 et la pression de scellage, ou pour tout autre facteur.

391 8. QUALIFICATION DES UTILITES

392 8.1. La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air, d'autres gaz, etc., doit être confirmée
393 après installation en utilisant les étapes de qualification décrites ci-dessus en
394 section 3.

395 8.2. La période et l'ampleur de la qualification doivent refléter les variations
396 saisonnières, le cas échéant, et l'utilisation escomptée de l'utilité.

397
398 8.3. Une évaluation des risques doit être effectuée en cas de contact direct éventuel avec
399 le produit, par exemple le système de chauffage, de ventilation et de climatisation
400 (CVC), ou de contact indirect avec les échangeurs thermiques par exemple pour
401 réduire tout risque de défaillance.

402 9. VALIDATION DES MÉTHODES DE TEST

403 9.1. Toutes les méthodes analytiques utilisées dans les exercices de qualification,
404 validation ou nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de
405 quantification appropriée, si nécessaire, comme défini dans le chapitre 6 d'EudraLex,
406 Volume 4, Partie I.

407 9.2. En cas d'analyse microbienne du produit, la méthode doit être validée pour confirmer
408 que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

409 9.3. En cas d'analyse microbienne des surfaces dans une salle propre, la validation doit
410 être effectuée sur la méthode de test pour confirmer que les agents nettoyants n'ont
411 pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

412 10. VALIDATION DU NETTOYAGE

413 10.1. La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des
414 procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Des
415 agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique
416 appropriée. Le regroupement d'équipements du même type appelle une justification
417 de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.

418 10.2. Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères
419 d'acceptation énoncés pour la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui
420 seul n'est généralement pas acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses
421 jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour les résidus n'est pas considérée
422 comme une approche acceptable.

423 10.3. Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long et la

validation avec vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux. Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que l'équipement est propre et prêt à être utilisé.

10.4. La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la gamme normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et l'équipement doit être validée.

10.5. Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si les facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au cas le plus défavorable doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage.

10.6. Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique¹. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation des risques incluant toutes les références complémentaires. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation¹ doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments d'équipement utilisé dans le procédé.

10.6.1. Les macromolécules et les peptides thérapeutiques sont connus pour se dégrader et se dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique ne peut donc pas s'appliquer dans ces circonstances.

10.6.2. Si l'analyse de certains résidus de produit spécifiques n'est pas possible, d'autres paramètres représentatifs peuvent être choisis, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité.

10.7. Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage.

10.8. L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir le délai de maintien de la saleté et de la propreté pour le procédé de nettoyage.

10.9. En cas de fabrication de campagne, l'incidence sur la facilité du nettoyage à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour les exercices de validation du nettoyage.

10.10. En cas d'utilisation d'une approche par cas le plus défavorable comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du cas le plus défavorable, et l'incidence des nouveaux produits sur le site

¹ Voir la ligne directrice de l'EMA sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes.

463 être évaluée. La solubilité, l'aptitude au nettoyage, la toxicité et l'activité
464 thérapeutique peuvent figurer parmi les critères de détermination du cas le plus
465 défavorable.

466 10.11. Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points
467 à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères
468 d'acceptation.

469 10.12. Le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou
470 par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les
471 méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat. La récupération
472 doit s'avérer possible pour chacune des matières de contact prélevée dans
473 l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisées.

474 10.13. La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois approprié en
475 fonction de l'évaluation des risques et doit répondre aux critères d'acceptation afin
476 de prouver que la méthode de nettoyage est validée.

477 10.14. En cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un
478 équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent
479 être utilisés pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5
480 d'EudraLex, Volume 4, Partie I.

481 10.15. En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que
482 l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.
483

484 **11. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS**

485 11.1. Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des
486 connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.

487 11.2. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en
488 cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit,
489 un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de
490 production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre
491 changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la
492 reproductibilité du produit.

493 11.3. En cas d'utilisation d'espace de conception, l'incidence sur les changements
494 apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à l'espace de
495 conception enregistré dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de
496 mesures réglementaires être évaluée.

497 11.4. La gestion des risques liés à la qualité doit être utilisée pour évaluer les changements
498 planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, les
499 systèmes de qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut
500 réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système pour éviter toute
501 conséquence involontaire et planifier tout effort nécessaire de validation,
502 vérification ou nouvelle qualification du procédé.

503 11.5. Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables
504 ou le personnel compétent en la matière conformément au système de qualité
505 pharmaceutique.

- 506 11.6. Les données complémentaires, par exemple les copies de documents, doivent être
507 révisées pour confirmer que l'incidence du changement a été démontrée avant
508 l'approbation finale.
- 509 11.7. Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas
510 échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

12. GLOSSAIRE

Ci-dessous figurent les définitions des termes en rapport avec le processus de qualification et validation qui ne sont pas données dans d'autres sections de la version actuelle EudraLex, Volume 4.

Approche matricielle ou d'encadrement des résultats. Approche de validation scientifique basée sur les risques telle que seuls les lots des extrêmes de certains facteurs de conception prédéterminés et justifiés, par exemple la concentration, la taille des lots et/ou la taille des conditionnements, sont mis à l'épreuve pendant le processus de validation. Le schéma part du principe que la validation des extrêmes vaut la validation de tout niveau intermédiaire. Lorsqu'il s'agit de valider une gamme de concentrations, l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être applicable si les concentrations sont identiques ou de composition très proche, par exemple pour des comprimés faits de différentes charges de compression d'un granulé de base similaire ou pour des capsules faites en remplissant différentes charges de la même composition de base dans des enveloppes de gélules de différentes tailles. L'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut s'appliquer à différentes tailles de contenants ou différents remplissages du même système de fermeture de contenant.

Contrôle des changements. Système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, de l'équipement ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système.

Validation du nettoyage. La validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement.

Vérification du nettoyage. Ensemble de données produites par le biais d'une analyse chimique après chaque lot/campagne visant à démontrer que les résidus du produit ou des agents utilisés préalablement pour le nettoyage ont été réduits en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement.

Validation simultanée. Validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté en même temps que la commercialisation des lots de validation.

Vérification du procédé en continu. Approche alternative à la validation du procédé où les performances du procédé de fabrication sont surveillées et évaluées en permanence. (ICH Q8)

Stratégie de contrôle. Ensemble planifié de contrôles résultant des connaissances actuelles du produit et du procédé, et garantissant les performances du procédé et la qualité du produit. Ces vérifications peuvent inclure des paramètres et des caractéristiques associés à la substance pharmacologique et aux matières et composants du produit pharmacologique, aux conditions de fonctionnement des installations et de l'équipement, aux contrôles en cours de processus, aux spécifications du produit fini et aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle. (ICH Q10)

Paramètre critique du procédé (PCP). Paramètre du procédé dont la variabilité a une incidence sur une caractéristique qualitative critique, et qui doit donc être surveillé ou contrôlé pour garantir que le procédé produit bien la qualité souhaitée. (ICH Q8)

Caractéristique qualitative critique (CQC). Caractéristique ou propriété physique,

chimique, biologique ou microbiologique qui devrait figurer dans une limite, une gamme ou une distribution approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit. (ICH Q8)

Qualification de la conception (QC). Vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et l'équipement convient pour l'objectif visé.

Espace de conception. Association et interaction multidimensionnelles de variables saisies, par exemple caractéristiques des matériaux, et de paramètres du procédé dont l'assurance de la qualité a été démontrée. Le travail dans l'espace de conception ne constitue pas un changement.

Sortir de l'espace de conception constitue un changement et déclenche normalement une procédure réglementaire de changement post-approbation. L'espace de conception est proposé par le candidat et est soumis à une évaluation et une approbation réglementaires. (ICH Q8)

Qualification de l'installation (QI). Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et l'équipement, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Gestion des connaissances. Approche systématique d'acquisition, d'analyse, de conservation et de diffusion des informations. (ICH Q10)

Cycle de vie. Ensemble des phases de la vie d'un produit, d'un équipement ou d'une installation, à compter de son tout premier développement ou sa toute première utilisation jusqu'à la cessation de son utilisation.

Vérification constante du procédé (ou vérification du procédé en continu.). Information documentée que le procédé demeure dans un état de surveillance pendant la fabrication commerciale.

Qualification opérationnelle (QO). Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et l'équipement, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées.

Qualification des performances (QP). Vérification documentée attestant que les systèmes et l'équipement sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.

Validation du procédé. Informations documentées attestant que le procédé, utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées.

Réalisation du produit. Obtention d'un produit présentant les caractéristiques qualitatives requises pour répondre aux besoins des patients, des professions de santé et des organismes de réglementation, et pour satisfaire aux exigences propres des clients. (ICH Q10)

Validation prospective. Validation effectuée avant la production de routine des produits destinés à la vente.

Qualité par conception. Approche systématique qui commence avec des objectifs prédéfinis et insiste sur la connaissance du produit et du procédé, et le contrôle du procédé en se fondant sur des données scientifiques éprouvées et une gestion solide des risques liés à la qualité.

Gestion des risques liés à la qualité. Procédé systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et de révision des risques liés à la qualité tout au long du cycle de vie. (ICH Q9)

Agents factices. Matériau très proche des caractéristiques physiques et, lorsque cela est

604 possible, des caractéristiques chimiques, par exemple viscosité, taille des particules, pH,
605 etc., du produit en cours de validation.

606 **État de surveillance.** État au cours duquel l'ensemble des contrôles donne
607 systématiquement la garantie que les performances du procédé et la qualité du produit sont
608 acceptables.

609 **Approche traditionnelle.** Approche de développement du produit au cours de laquelle les
610 points et les gammes de fonctionnement établis pour les paramètres du procédé sont définis
611 pour assurer la reproductibilité.

612 **Cas le plus défavorable.** Condition ou ensemble de conditions intégrant les circonstances
613 et les limites de traitement supérieure et inférieure, dans le cadre des procédures standard
614 de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du
615 processus par rapport aux conditions idéales. De telles conditions n'induisent pas
616 nécessairement l'échec du produit ou du procédé.

617 **Cahier des charges de l'utilisateur (CCU).** Ensemble de critères relatifs au propriétaire,
618 à l'utilisateur et à l'application technique nécessaires et suffisants pour créer une conception
619 faisable répondant à l'objectif visé du système.
620