

## **QUALIFICATION ET VALIDATION**

### **Principe**

Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation qui s'appliquent aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés utilisés pour la fabrication de médicaments, et qui peuvent être appliqués éventuellement aux substances actives sans ajouter toutefois de nouveaux prérequis à la Partie II du présent guide. Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'Annexe 11. Les concepts et recommandations figurant dans l'ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent aussi être pris en compte.

### **Généralités**

Une approche de gestion du risque qualité doit s'appliquer tout au long du cycle de vie du médicament. Dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champ d'application et le périmètre de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements, les utilités et les procédés. Une validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable. Les données soutenant les études de qualification et/ou de validation obtenues de source externe aux fabricants peuvent être utilisées à la condition qu'une telle approche ait été justifiée et qu'il existe une garantie suffisante concernant la mise en place de contrôles tout au long du processus d'acquisition de ces données.

## **1. ORGANISATION ET PLANIFICATION DE LA QUALIFICATION ET DE LA VALIDATION**

- 1.1. Toutes les activités de qualification et de validation doivent être planifiées et prendre en considération le cycle de vie des installations, des équipements, des utilités, des procédés et du produit.
- 1.2. Les activités de qualification et de validation ne doivent être effectuées que par du personnel dûment formé et se conformant aux procédures approuvées.
- 1.3. Le personnel de qualification/validation doit faire rapport selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel ne relève pas nécessairement d'une fonction en charge du management de la qualité ou de l'assurance de la qualité. Toutefois, une supervision qualité appropriée doit être effective tout au long du cycle de vie de la validation.
- 1.4. Les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (VMP: *Validation Master Plan*) ou document équivalent.
- 1.5. Le VMP ou document équivalent doit définir le système de qualification/validation et inclure ou référencer au minimum des informations sur les éléments suivants :
  - i. La politique de qualification et de validation ;
  - ii. La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;

- iii. Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ;
  - iv. La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ;
  - v. Les recommandations pour le développement des critères d'acceptation ;
  - vi. Les références aux documents existants ;
  - vii. La stratégie de qualification et de validation, incluant la requalification, le cas échéant.
- 1.6. Pour les projets de grande envergure et complexes, la planification revêt une plus grande importance et des programmes de validation distincts peuvent en faciliter la compréhension.
- 1.7. Une approche de gestion du risque qualité doit être utilisée pour les activités de qualification et de validation. Compte tenu de l'accroissement des connaissances et de l'expérience acquises au travers des changements rencontrés durant le développement ou la production commerciale, les évaluations des risques doivent être répétées selon le besoin. Le mode d'appréciation du risque utilisé pour soutenir les activités de qualification et de validation doit être clairement documenté.
- 1.8. Des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

## **2. DOCUMENTATION, INCLUANT LE VMP**

- 2.1 De bonnes pratiques documentaires sont importantes pour appuyer la gestion des connaissances tout au long du cycle de vie du produit.
- 2.2 Tous les documents générés au cours de la qualification et la validation doivent être approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique.
- 2.3 Les liens entre les documents dans les projets complexes de validation doivent être clairement définis.
- 2.4 Des protocoles de validation doivent être préparés en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés.
- 2.5 Les documents de qualification peuvent être fusionnés, le cas échéant, par exemple une qualification d'installation (IQ) et une qualification opérationnelle (OQ).
- 2.6 Lorsque des protocoles de validation et d'autres documents sont fournis par un prestataire tiers de services de validation, le personnel compétent du site de fabrication doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant approbation. Les protocoles des fournisseurs peuvent être complétés par des documents ou des protocoles de tests supplémentaires avant utilisation.
- 2.7 Tout changement significatif au protocole approuvé pendant son exécution, (par exemple, concernant des critères d'acceptation, des paramètres de fonctionnement, etc.), doit être documenté comme une déviation et justifié selon une approche 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'investigation complète conformément aux procédures. Toute répercussion sur la validation doit être argumentée dans le rapport.
- 2.9 La revue et les conclusions de la validation doivent faire l'objet d'un rapport, et les résultats obtenus être confrontés aux critères d'acceptation. Tout changement ultérieur des critères d'acceptation doit être justifié selon une approche scientifique,

et une recommandation finale formulée à l'issue de la validation.

- 2.10 Une libération formelle autorisant à procéder à la prochaine étape du processus de qualification et de validation doit être obtenue de la personne responsable concernée soit au travers de l'approbation du rapport de validation, soit dans un document de synthèse distinct. L'accord conditionnel autorisant à passer à la prochaine étape de la qualification peut être donné même si certains critères d'acceptation ou certaines déviations n'ont pas été entièrement traités et, dans ce cas, il existe une évaluation documentée confirmant l'absence d'incidence significative sur l'activité suivante.

### **3. ETAPES DE LA QUALIFICATION POUR LE MATERIEL, LES INSTALLATIONS, LES UTILITES ET LES SYSTEMES**

- 3.1 Les activités de qualification doivent prendre en compte l'intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la dernière utilisation des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes. Les étapes principales et certains critères pouvant être inclus dans chaque étape (bien que ceux-ci dépendent des circonstances intrinsèques au projet et peuvent différer) sont indiqués ci-dessous :

#### ***Cahier des charges de l'utilisateur (URS : User Requirements Specification)***

- 3.2 Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans des URS 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.

Les URS doivent être un point de référence tout au long du cycle de validation.

#### ***Qualification de la conception (DQ : Design Qualification)***

- 3.3 La qualification de la conception (DQ) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, 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 URS doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

#### ***Test d'acceptation en usine (FAT : Factory acceptance test)/Test d'acceptation sur site (SAT : Site acceptance test)***

- 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, les équipements doivent être certifiés conformes aux URS ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.
- 3.6 Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du FAT, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures d'IQ/OQ s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.
- 3.7 Le FAT peut être complété par l'exécution d'un SAT après réception de l'équipement sur le site de fabrication.

#### ***Qualification de l'installation (IQ)***

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

- 3.9 L'IQ doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :
- i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ;
  - ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;
  - iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;
  - iv. Étalonnage des instruments ;
  - v. Vérification des matériaux de construction.

### **Qualification opérationnelle (OQ)**

- 3.10 L'OQ est normalement effectuée après l'IQ, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (IOQ).
- 3.11 L'OQ doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :
- i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements 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 pire cas (« worst case »).
- 3.12 Une OQ menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

### **Qualification des performances (PQ)**

- 3.13 La PQ doit normalement être effectuée après qu'une IQ et qu'une OQ aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que l'OQ ou la validation du procédé.
- 3.14 La PQ doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :
- i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. 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 Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.
- 4.2 Quand une re-qualification est nécessaire et effectuée selon une périodicité précise, cette périodicité doit être justifiée et les critères d'évaluation définis. Par ailleurs, la possibilité de changements mineurs au cours du temps doit être évaluée.

## 5. VALIDATION DU PROCÉDÉ

### *Généralités*

- 5.1 Les exigences et principes exposés dans ce chapitre s'appliquent à la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils couvrent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts entre sites et la 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 Le chapitre 5 doit être utilisé 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 relier le développement du produit et celui du procédé. Elle garantit la validation du procédé de fabrication pour la mise sur le marché et le maintien du procédé sous contrôle pendant la production commerciale de routine.
- 5.3 Les procédés de fabrication peuvent être développés selon une approche traditionnelle ou selon une approche de vérification en continu. Quelle que soit l'approche retenue, les procédés doivent impérativement démontrer leur robustesse et garantir une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché. Les procédés de fabrication utilisant l'approche traditionnelle doivent être soumis à un programme de validation prospective, chaque fois que cela est possible, avant la certification du produit. La validation rétrospective n'est plus une approche acceptable.
- 5.4 La validation du procédé pour de nouveaux produits doit couvrir l'intégralité des dosages commercialisés et la totalité des sites de fabrication concernés. L'approche matricielle ou d'encadrement des résultats peut être justifiée pour de nouveaux produits si l'on dispose de connaissances approfondies du procédé dès la phase de développement et d'un programme de vérification continue approprié.
- 5.5 Pour la validation du procédé de produits qui sont transférés d'un site à un autre ou sur un même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant l'approche matricielle ou d'encadrement des résultats. Les connaissances existantes du produit, notamment le contenu de la validation précédente, doivent néanmoins être disponibles. Des dosages, des tailles de lots et des tailles de conditionnements/types de contenants différents peuvent aussi utiliser une approche matricielle ou d'encadrement des résultats, si cela est justifié.
- 5.6 Pour le transfert de produits existants, le procédé de fabrication et les contrôles doivent être conformes à l'autorisation de mise sur le marché et répondre aux normes en cours de l'autorisation de mise sur le marché pour ce type de produit. Si nécessaire, des variations à l'autorisation de mise sur le marché doivent être soumises.
- 5.7 La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs qualité produit et des paramètres du procédé, qui sont jugés importants pour garantir l'état de validation et la qualité acceptable du produit, peuvent être systématiquement atteints par le procédé. Les motifs qualifiant de critiques ou de non critiques les paramètres du procédé et les attributs qualité du produit doivent être clairement documentés, et prendre en compte les résultats des activités d'évaluation des risques.
- 5.8 Normalement les lots fabriqués pour la validation du procédé doivent être de la

même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée ou précisée au regard d'autres chapitres du présent guide.

- 5.9 Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation du procédé doivent être qualifiés. Les méthodes d'analyse doivent être validées pour l'usage prévu.
- 5.10 Pour tous les produits, indépendamment de l'approche utilisée, les connaissances du procédé provenant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication, sauf justification contraire, et servir de fondement aux activités de validation.
- 5.11 Pour les lots de validation du procédé, le personnel de production, de développement, ou le personnel de transfert entre sites peut intervenir. Les lots ne doivent être fabriqués que par le personnel formé conformément aux BPF au moyen de la documentation approuvée. Le personnel de production devrait normalement intervenir dans la fabrication des lots de validation pour faciliter la compréhension de la fabrication du produit.
- 5.12 Les fournisseurs des matières premières et d'articles de conditionnement critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; dans le cas contraire, une justification reposant sur l'application des principes de gestion du risque qualité doit être documentée.
- 5.13 Il est particulièrement important que les connaissances qui ont permis le développement initial du procédé soient disponibles pour justifier l'espace de conception (design space) le cas échéant, ou pour le développement de tout modèle mathématique permettant de confirmer la stratégie de contrôle du procédé.
- 5.14 La mise sur le marché de lots de validation doit être prédéfinie. Les conditions de production des lots doivent être pleinement conformes aux BPF, aux critères d'acceptation de la validation, aux critères de vérification en continu du procédé (le cas échéant) et à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation d'essai clinique.
- 5.15 Pour la validation du procédé des médicaments expérimentaux (IMP), se reporter à l'Annexe 13.

### ***Validation concurrente***

- 5.16 Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient, il peut être acceptable que la production de routine commence avant même que le programme de validation ne soit achevé ; une procédure de validation concurrente peut alors être utilisée. Mais la décision d'effectuer une validation concurrente doit impérativement être justifiée, documentée dans le VMP pour être visible, et être approuvée par le personnel habilité.
- 5.17 Si une approche de validation concurrente est adoptée, les données doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que tout lot de produit donné est uniforme et répond aux critères d'acceptation définis. Les résultats et la conclusion doivent être formellement documentés et mis à disposition d'une personne qualifiée avant certification du lot.

### ***Validation traditionnelle***

- 5.18 Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité.
- 5.19 Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité, permettre d'établir la gamme normale de variations et tendances, et produire suffisamment de données pour l'évaluation. Chaque fabricant doit impérativement déterminer et justifier le nombre de lots

nécessaire pour démontrer que le procédé de fabrication est systématiquement capable de délivrer un produit de la qualité requise.

- 5.20 Sans préjudice du point 5.19, il est généralement jugé acceptable qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé. Un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standard, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site. Un premier exercice de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par d'autres données obtenues avec des lots suivants à titre d'exercice de vérification en continu du procédé.
- 5.21 Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (CPP), les attributs qualité critiques du produit (CQA) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé.
- 5.22 Le protocole de validation du procédé doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :
- i. Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;
  - ii. Fonctions et responsabilités ;
  - iii. Résumé des CQA à examiner ;
  - iv. Résumé des CPP et leurs limites ;
  - v. Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion ;
  - vi. Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;
  - vii. Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant ;
  - viii. Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;
  - ix. Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ;
  - x. Plan d'échantillonnage et sa justification ;
  - xi. Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
  - xii. Processus de libération et de certification des lots (le cas échéant).

### ***Vérification en continu du procédé***

- 5.23 Pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception, où il a été scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation classique.
- 5.24 La méthode utilisée pour vérifier le procédé doit être définie. Une stratégie de contrôle scientifique doit être définie pour les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité critiques du produit et les paramètres critiques du procédé afin de confirmer la réalisation du produit. Une évaluation régulière de la stratégie de contrôle doit également être incluse. La technologie d'analyse de procédé en temps réel (PAT) et un processus de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme outils. Chaque fabricant doit déterminer et justifier le nombre de lots nécessaires pour démontrer que le procédé

est capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité.

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

### ***Approche hybride***

5.26 Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes.

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

### ***Suivi 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 sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné.

5.30 L'ampleur et la fréquence du suivi 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 actuel des connaissances du procédé et de ses performances.

5.31 Le suivi en continu du procédé doit être conduit selon un protocole approuvé ou des documents équivalents, et un rapport 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 en garantir le contrôle.

5.32 Le suivi en continu du procédé doit être utilisé 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. Les changements progressifs au cours du temps doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, comme par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée.

## **6. VÉRIFICATION DU TRANSPORT**

6.1 Les produits finis, les médicaments expérimentaux, les produits ~~intermédiaires~~ et vrac et les échantillons doivent être transportés depuis les sites de fabrication conformément aux conditions de 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 être en raison de facteurs variables, cependant les voies de transport doivent être clairement définies. Les variations saisonnières et autres variations des paramètres doivent aussi être considérées durant la vérification du transport.

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

6.4 En raison des conditions variables pendant le transport, la surveillance et l'enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, sauf justification contraire.



## **7. VALIDATION DU CONDITIONNEMENT**

- 7.1 La variation des paramètres de fonctionnement des équipements, en particulier pendant le conditionnement primaire, peut avoir une incidence significative sur l'intégrité et le fonctionnement correct de l'emballage, par exemple les blisters thermoformés, les sachets et les composants stériles. En conséquence, les équipements de conditionnement primaire et secondaire du produit fini et du produit vrac doivent être qualifiés.
- 7.2 La qualification des équipements utilisés pour le conditionnement primaire doit être effectuée avec les valeurs de fonctionnement minimales et maximales définies pour les paramètres critiques du procédé comme la température, la vitesse de la machine et la pression de scellage, ou pour tout autre facteur.

## **8. QUALIFICATION DES UTILITES**

- 8.1 La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air, d'autres gaz, etc., doit être assurée après installation en utilisant les étapes de qualification décrites ci-dessus en section 3.
- 8.2 La période et l'ampleur de la qualification doivent refléter les variations saisonnières, le cas échéant, et l'usage attendu des utilités.
- 8.3 Une évaluation du risque doit être effectuée en cas de contact direct éventuel avec le produit, par exemple le système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC), ou de contact indirect avec les échangeurs thermiques par exemple pour réduire tout risque de défaillance.

## **9. VALIDATION DES MÉTHODES D'ANALYSE**

- 9.1 Toutes les méthodes analytiques utilisées pour la qualification, la validation ou les opérations de nettoyage doivent être validées avec une limite de détection et de quantification appropriée, si nécessaire, comme défini dans le chapitre 6 de la partie I du présent guide.
- 9.2 En cas d'analyse microbiologique du produit, la méthode doit être validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.
- 9.3 En cas d'analyse microbiologique des surfaces dans une salle propre, la validation doit être effectuée avec la méthode de prélèvement utilisée pour confirmer que les agents désinfectants n'ont pas d'incidence sur la croissance des micro-organismes.

## **10. VALIDATION DU NETTOYAGE**

- 10.1 La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit. Des agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique appropriée. Le regroupement d'équipements du même type, appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.
- 10.2 Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable. La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable.
- 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 les équipements sont propres et prêts à être utilisés.

- 10.4 La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En cas d'utilisation d'un procédé automatique, la plage normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et les équipements 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 des facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas 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 toxicologique<sup>1</sup>. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque incluant toutes les données support. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du 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 peut ne pas être applicable 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 (TOC) 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 la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage.
- 10.9 En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité 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 la validation du nettoyage.
- 10.10 En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique.
- 10.11 Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation.
- 10.12 Le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisées.
- 10.13 La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée.

---

<sup>1</sup> 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.

- 10.14 En cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent être utilisés pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5 Partie I, du présent guide.
- 10.15 En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.

## **11. CONTRÔLE DES CHANGEMENTS**

- 11.1 Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.
- 11.2 Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit.
- 11.3 En cas d'utilisation d'un espace de conception, l'incidence des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et la nécessité de mesures réglementaires doit être évaluée.
- 11.4 La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements planifiés afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin d'éviter toute conséquence involontaire et de planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé.
- 11.5 Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.
- 11.6 Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que l'impact du changement a été démontré avant l'approbation finale.
- 11.7 Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas 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 du présent guide.

### ***Agents factices***

Matière très proche des caractéristiques physiques et, lorsque cela est possible, des caractéristiques chimiques, par exemple viscosité, taille des particules, pH, etc., du produit en cours de validation.

### ***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.

### ***Approche traditionnelle***

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

### ***Attribut qualité critique du produit (CQA)***

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)

### ***Cahier des charges de l'utilisateur (URS : User Requirements Specification)***

Ensemble de critères relatifs au propriétaire, à l'utilisateur et à l'application technique nécessaires et suffisants pour créer une conception faisable répondant à l'objectif visé du système.

### ***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, des équipements 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.

### **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.

### **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)

### **État de surveillance**

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

### **Gestion des connaissances**

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

### **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)

### **Paramètre critique du procédé (CPP : Critical Process Parameter)**

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)

### **Pire cas (« Worst case »)**

Condition ou ensemble de conditions intégrant les circonstances et les limites de traitement supérieures et inférieures, dans le cadre des procédures standard de fonctionnement, qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du processus par rapport aux conditions idéales. De telles conditions n'induisent pas nécessairement l'échec du produit ou du procédé.

### **Qualification de la conception (DQ : Design Qualification)**

Vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé.

### **Qualification de l'installation (IQ : Installation Qualification)**

Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

### **Qualification opérationnelle (OQ : Operational qualification)**

Vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées.

### **Qualification des performances (PQ : Performance Qualification)**

Vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.

### **Qualité par conception (Quality by design)**

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.

### **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)

### **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 des équipements, 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)

### **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.

### **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.

### **Validation prospective**

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

### **Validation concurrente**

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 constante du procédé (ou vérification du procédé en continu)***

Information documentée que le procédé demeure dans un état de surveillance pendant la fabrication commerciale.

***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.

***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)