

Validation et qualification

dans un environnement régulé



Validation et
qualification

Sommaire

	Page
Introduction	2
Historique	3
Bonnes Pratiques de Fabrication	3
Publications de BPF des différentes organisations	4
Validation	5
Types de validation	6
Qualification	6
Validation de systèmes informatiques	9
Système validé	9
Tendances	9
Conclusion	9
Annexe	10

Introduction

La qualification de l'équipement dans l'industrie pharmaceutique est une partie essentielle de l'assurance qualité et est réglementée par la loi. Le présent livre blanc donne une vue d'ensemble de la classification de la validation et de la qualification dans l'environnement BPF¹, et décrit la méthode générale de qualification avec les étapes essentielles de DQ², d'IQ³, d'OQ⁴ et de PQ⁵. Le livre blanc se focalise notamment sur la qualification de l'appareil. Il est fait mention de la validation de systèmes informatiques. Le livre blanc s'adresse en premier lieu aux personnes intéressées qui n'ont pas encore été sensibilisées à ce thème. Il s'adresse en premier lieu aux personnes intéressées qui n'ont pas encore été sensibilisées à ce thème.

¹ Bonnes Pratiques de Fabrication, ² Design Qualification, ³ Installation Qualification, ⁴ Operational Qualification, ⁵ Performance Qualification

Historique

Pour garantir la sécurité des consommateurs, les médicaments sont soumis à une surveillance stricte de la part des autorités tout au long de leur cycle de vie. Pour se conformer à la directive des autorités visant à fabriquer en continu des produits de qualité constante, des systèmes d'assurance qualité ont été mis en place dans l'industrie pharmaceutique dès les années 60. Il s'agit des fameuses bonnes pratiques.

Bonnes Pratiques de Fabrication

Les bonnes pratiques représentent chaque phase du cycle de vie d'un médicament, du développement à la commercialisation, en passant par les tests et la fabrication.

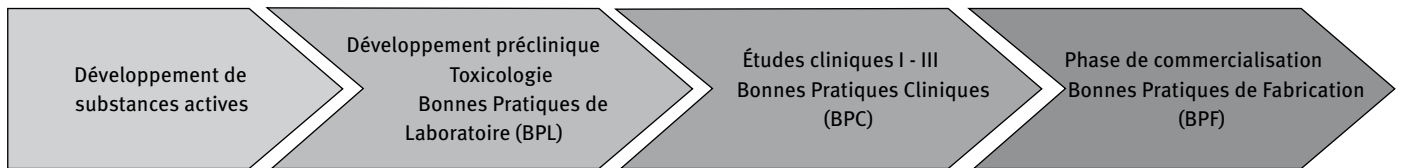


Figure : Cycle de vie d'un médicament

La notion de Bonnes Pratiques de Fabrication (en anglais Good Manufacturing Practice, GMP), a été introduite par la FDA (Food and Drug Administration). Les BPF sont reconnues à l'échelle internationale et regroupent un ensemble de réglementations et textes complémentaires.

Les premières règles de BPF ont été publiées en 1968 par l'Organisation mondiale de la santé (WHO en anglais).

Au fil des ans, d'autres bonnes pratiques ont été introduites comme, par exemple, les Bonnes Pratiques de Laboratoire ou les Bonnes Pratiques Cliniques.

Initialement pensées pour les produits médicamenteux, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont aujourd'hui également utilisées dans l'industrie agro-alimentaire et cosmétique.

Publications de BPF des différentes organisations

Les autorités compétentes en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments, la FDA (États-Unis) et l'EMA (Union européenne) au niveau national, mais aussi le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme) et l'ICH (International Conference on Harmonisation) au niveau international, ont publié des lignes directrices relatives aux BPF. Le PIC/S est une organisation internationale engagée en faveur de la reconnaissance mutuelle des inspections des pouvoirs publics.

L'ICH s'efforce d'élaborer des réglementations unifiées et mutuellement acceptées pour les États-Unis, le Japon et l'Union européenne. Le tableau suivant donne une vue d'ensemble des documents intéressants sur les BPF et les BPL, sans prétendre à l'exhaustivité.

Organisation	Réglementation	Titre	Contenu
EMA	BPF	Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication parties I et II	Exigences des BPF applicables aux médicaments et substances actives : procédés validés, tests de stabilité continus, gestion des risques
	Annexe 11	Systèmes informatiques	
	Annexe 15	Qualification et validation	
	Annexe 20	Gestion du risque qualité	
ZLG	Aide mémoire 07121105	Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle (Inspection de la qualification et de la validation en matière de fabrication et d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique)	Explications approfondies du point de vue des inspecteurs
FDA	Title 21 CFR Part 210 Title 21 CFR Part 211	CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS	Exigences des BPF applicables aux médicaments et substances actives
	Guidance for Industry	Process Validation: General Principles and Practices Final Guidance for Industry and FDA Staff	
OMS	WHO, Annex 2	Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles	Exigences minimales en matière de BPF à l'échelle internationale
ICH	ICH, Q1A	Stability Testing of New Drug Substances and Products	Directives harmonisées pour les États-Unis, le Japon et l'UE
	ICH, Q7A	Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	
	ICH, Q8A	Pharmaceutical Development	
	ICH, Q9A	Quality Risk Management	
PIC/S	PI 006-3	RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION	Guidance
	PS/INF 11/2015	GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15	Identique à l'annexe 15 des BPF européennes

Aux États-Unis, les Bonnes Pratiques de Fabrication actuelles (cGMP - current Good Manufacturing Practice) sont intégrées au Code of Federal Regulations 21 CFR Part 210 (médicaments) et 21 CFR Part 211 (substances actives), et donc légalement contraignantes pour les fabricants et les importateurs. Les cGMP sont révisées tous les ans (d'où leur notion d'actualité).

En Europe, il existe aussi deux guides des BPF. La partie I s'adresse aux fabricants de médicaments et la partie II, aux fabricants de substances actives.

Le guide européen des BPF partie I comprend 9 chapitres qui formulent les exigences fondamentales en matière d'assurance qualité concernant le procédé de développement et de fabrication, les employés, les locaux et l'équipement et le contrôle qualité. Autre exigence essentielle des deux guides des BPF : l'exécution en continu de tests de stabilité de la substance active et du médicament fini. Ces tests de stabilité peuvent être réalisés dans des chambres d'essais climatiques de BINDER GmbH.

« ...Les exigences fondamentales des Bonnes Pratiques de Fabrication sont les suivantes : (i) Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise [...] (ii) Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ; »

Validation

La validation est une méthode d'assurance qualité et une composante importante des BPF. Au niveau européen, elle est définie dans les guides des BPF de l'UE :

« Établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (voir aussi « qualification ») » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication partie I

La FDA avait précédemment défini la validation comme suit :

« La validation établit la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en terme de qualité et de spécifications. »

Le point de vue actuel de la FDA exige du fabricant une compréhension approfondie des procédés : « *Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products.* »

Validation des procédés : La collecte et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé à la production commerciale, qui établissent la preuve scientifique qu'un procédé est capable de fournir systématiquement des produits de qualité.

Les définitions visent à ce que le fabricant de produits pharmaceutiques maîtrise de façon compréhensible tous les procédés d'assurance qualité, qu'il connaisse les risques inhérents et qu'il s'efforce de maintenir cet état (validé). Bien que la validation soit exigée par les BPF, il n'est pas expliqué en détail comment elle doit se dérouler et sur quoi elle doit porter.

L'annexe 15 : Qualification et validation fournit une aide en la matière avec des explications et des définitions essentielles sur le déroulement de la validation et ses types. Une analyse des risques est par ailleurs exigée afin de déterminer l'étendue et le degré d'approfondissement de la validation. L'annexe 20 : Gestion du risque qualité fournit des informations plus détaillées à ce sujet et correspond en substance à la directive ICH Q9 Quality Risk Management.

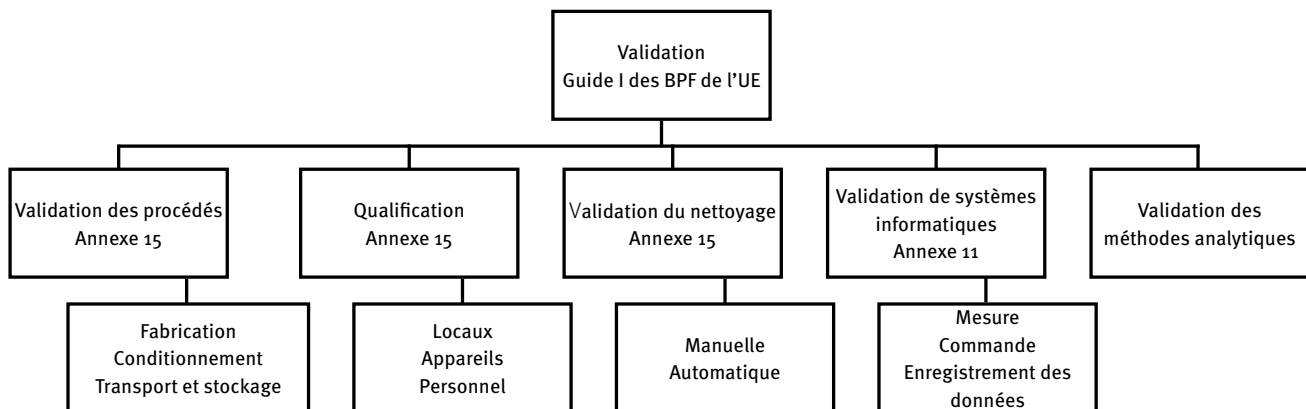


Figure 2 : Vue d'ensemble des activités de validation

Il ressort des activités de validation que, d'une part, la notion de validation est utilisée au sens large et que, d'autre part, elle décrit des activités de validation autonomes comme, par exemple, la validation des procédés ou la validation des systèmes informatisés. Concernant les locaux, l'équipement et le personnel, on utilise exclusivement le terme de qualification. Bien que les BPF de l'UE n'instaurent pas un langage commun, il s'est avéré au fil des ans que la qualification se rapporte à tout ce qui est physique et la validation, aux processus, aux méthodes et aux procédés. L'approche est similaire en matière de validation et de qualification.

Toute activité de validation est précédée du Validation Master Plan (VMP, plan directeur de validation). Ce document cadre contient des informations sur l'entreprise, décrit le projet de validation et désigne les personnes responsables. Il est également fait mention de la politique de validation et de la procédure de validation de base. Le Validation Master Plan contient les protocoles et rapports de validation permettant une documentation conforme aux BPF de l'ensemble des activités de validation. Le calendrier figure également dans le plan de validation. Il est autorisé de faire référence à des documents existants, ainsi qu'à des normes et documents de BPF.

Types de validation

La validation doit toujours, si possible, intervenir de façon prospective, c'est-à-dire avant le démarrage de la production proprement dite. La validation rétrospective se rapporte à des systèmes et procédés existants ; les données de procédé physiques et analytiques des lots déjà fabriqués sont alors considérées. On parle de validation concomitante lorsque celle-ci ne peut pas commencer avant le démarrage de la production.

Qualification

La définition de la qualification est similaire à celle de la validation :

« *Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.* » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication partie I

Ou encore :

« *Action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. La qualification fait partie de la validation, mais les étapes de qualification à elles seules ne constituent pas une validation de procédé.* » Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication partie I

L'annexe 15 spécifie ce qui doit être qualifié et le lien entre qualification et validation.

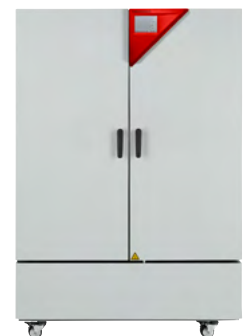
« *Les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée.* » Annexe 15 au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication

La qualification est un processus qui se déroule en quatre étapes :

- **Qualification de la conception (en anglais Design Qualification, DQ)**
Vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.
- **Qualification de l'installation (en anglais Installation Qualification, IQ)**
Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.
- **Qualification opérationnelle (en anglais Operational Qualification, OQ)**
Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.
- **Qualification des performances (en anglais Performance Qualification, PQ)**
Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

Étuves à CO₂

Chambres climatiques à conditions constantes



» [Chambre d'essais climatiques KBF 1020](#)

Le schéma ci-dessous illustre le déroulement de la qualification et le lien entre les différents éléments de celle-ci.

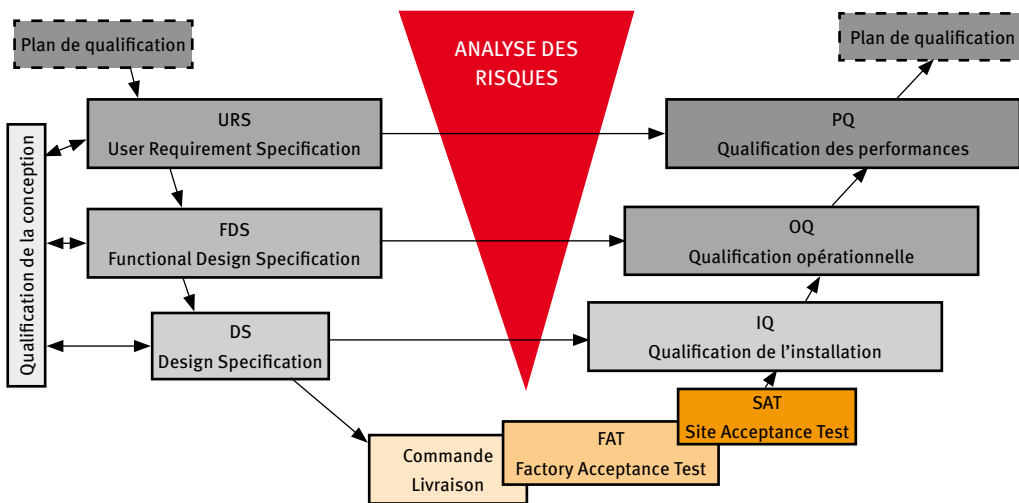
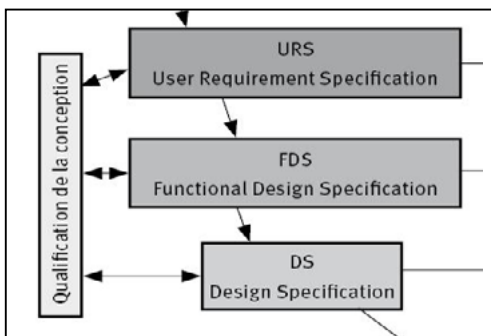


Figure 3 : Déroulement de la qualification

Le plan de qualification régit l'ensemble des activités de qualification. Contrairement au plan de validation, il décrit en détail les mesures de qualification à mettre en œuvre. Il définit les personnes responsables et les tests à réaliser, et contient non seulement l'analyse des risques mais aussi les critères d'acceptation, c'est-à-dire les paramètres, caractéristiques critiques et scénarios opérationnels à vérifier. Les autorités et les règles de BPF n'imposent aucune exigence concernant la portée de la qualification. Chaque phase de qualification doit être autorisée avant lancement et prend fin avec le résumé écrit des résultats de qualification dans le rapport de qualification correspondant. Il est d'usage de regrouper le plan et le rapport de qualification dans un document unique.

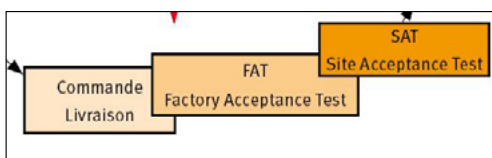
Les différentes phases de la qualification

La phase de **qualification de la conception** consiste à élaborer le cahier des charges et des obligations. Sur le plan formel, la qualification de la conception comprend trois composants : le cahier des charges de l'utilisateur (en anglais User Requirement Specification, URS), le cahier des obligations (en anglais Functional Design Specification, FDS) et la spécification de la conception (en anglais Design Specification, DS).



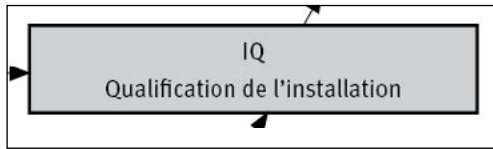
La qualification de la conception en détail : Le cahier des charges de l'utilisateur, décrit les exigences que doit satisfaire l'appareil ou le système. Le cahier des charges de l'utilisateur est élaboré par le donneur d'ordre et prend également en compte les exigences des BPF. Le cahier des charges de l'utilisateur constitue la base de la qualification des performances. L'étape suivante consiste à élaborer le cahier des obligations sur la base du cahier des charges de l'utilisateur. Il s'agit de spécifier ici les fonctions techniques permettant de satisfaire les exigences de l'utilisateur. Ce document sert de base à la sélection des fournisseurs. Le cahier des obligations est vérifié par la qualification opérationnelle. L'étape suivante consiste à élaborer la spécification de la conception sur la base du cahier des obligations. Ce document

contient des informations détaillées sur l'appareil ou le système à acquérir, y compris l'ensemble des modifications, les accessoires et la documentation requise. La preuve attestant que la spécification de la conception est satisfaite est apportée par la qualification de l'installation. Dans le cas d'appareils moins complexes tels que, par ex., des étuves bactériologiques ou des chambres climatiques destinées aux tests de stabilité, la spécification de la conception peut aussi être intégrée au cahier des obligations. La qualification de la conception est l'élément le plus important de la qualification car elle consiste à élaborer non seulement les spécifications mais aussi les plans, protocoles et rapports de qualification pour la qualification de l'installation, la qualification opérationnelle et la qualification des performances. La qualification de la conception s'achève par la commande du système/de l'appareil.



L'essai de réception en usine (en anglais Factory Acceptance Test, FAT) est réalisé sur le lieu de fabrication et établit la preuve documentée que l'appareil ou le système a été fabriqué et fonctionne conformément à vos spécifications. Une fois l'essai de réception en usine réussi, l'appareil ou le système est réceptionné

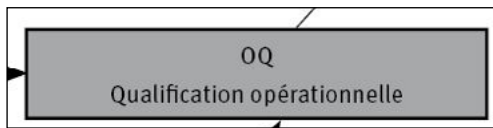
par le client chez le fabricant et reçoit la validation de la livraison. Une fois la livraison effectuée, un essai de réception sur site (en anglais Site Acceptance Test, SAT) est généralement réalisé chez le client et doit démontrer une nouvelle fois que l'appareil fonctionne conformément aux spécifications. Dans le cas de systèmes complexes, il est fortement recommandé de procéder à l'essai de réception en usine et à l'essai de réception sur site. Dans le cas d'équipements standards tels que, par ex., une **chambre climatique** ou une **étuve bactériologique**, il est possible de renoncer à l'essai de réception en usine et de combiner l'essai de réception sur site avec la qualification de l'installation.



La **qualification de l'installation** établit la preuve documentée que l'appareil ou le système a été livré en bon état, complet et conformément à la documentation précédemment spécifiée. Une fois l'inspection visuelle réalisée, l'appareil ou le système est installé conformément aux indications du fabricant. Les utilisateurs sont initiés à son maniement. Dans le cadre de la qualification de l'installation,

les sondes sont calibrées et réglées si cela n'a pas été fait pendant l'essai de réception sur site.

Toutes les activités entreprises sont documentées dans un rapport dont la validation constitue la condition préalable de la qualification opérationnelle consécutive.

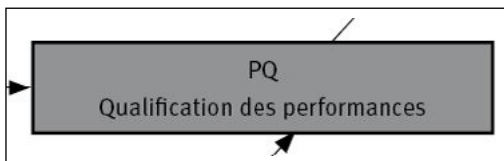


La **qualification opérationnelle** fournit la preuve documentée que le système ou l'appareil fonctionne bien conformément aux spécifications. Par exemple, pour une chambre d'essais climatiques, des valeurs de consigne sont définies pour la température et l'humidité relative de l'air, et les valeurs réelles atteintes

sont documentées. Il est par ailleurs possible de vérifier la distribution thermique, le déclenchement de l'alarme de température et le temps de recouvrement après ouverture des portes si ces éléments ont été préalablement spécifiés dans le plan de qualification. Cela se fait généralement à vide.

À cette phase de la qualification, les modes opératoires normalisés (en anglais Standard Operating Procedures, SOP) pour les utilisateurs, les plans de maintenance et les journaux de bord doivent être disponibles. Il est en outre stipulé à quelle fréquence et pour quels changements une requalification de l'installation doit être réalisée.

La qualification opérationnelle prend fin une fois le rapport de qualification validé par les responsables. La qualification opérationnelle est habituellement réalisée directement après la qualification de l'installation.



La dernière activité de qualification est la **qualification des performances**. Il s'agit d'établir ici la preuve documentée que l'appareil produit les résultats exigés de façon reproductible, à l'état chargé et dans les conditions de service. Lors des tests de stabilité, la distribution thermique dans différentes conditions de charge présente un intérêt tout particulier. Par ailleurs, selon l'analyse des risques,

les conditions les plus défavorables (en anglais Worst Case) peuvent faire partie de la qualification des performances. Divergeant des conditions idéales, ces états de fonctionnement peuvent montrer dans quelle mesure la qualité du produit est concernée.

Ici aussi une documentation écrite est requise. L'appareil/le système est réputé qualifié une fois le rapport final validé par les personnes responsables.

Lors de la qualification, il convient généralement d'appliquer le principe « autant que nécessaire, mais aussi peu que possible » pour rester économique et ne pas mobiliser trop de ressources. Afin de réduire la charge de travail liée à l'élaboration des documents de qualification, il est possible d'utiliser des documents existants.

Pour les appareils standard notamment, tels que les chambres climatiques, les documents de qualification standardisés du fabricant peuvent être intégrés dans la documentation propre à l'entreprise. Pour les appareils utilisés dans un environnement régulé, BINDER GmbH propose pour la réalisation de la qualification de l'installation, de la qualification opérationnelle et de la qualification des performances des documents adaptés aux exigences des clients. Ces documents décrivent les procédures et contiennent listes de contrôle et synthèses finales.

Validation de systèmes informatiques

Dans l'industrie pharmaceutique, les systèmes informatiques d'enregistrement électronique de données, de mesure et de commande sont désormais devenus la norme. L'annexe 11 du guide des BPF de l'UE exige explicitement que le logiciel soit validé et que l'infrastructure informatique soit qualifiée dans la mesure où le traitement de l'information participe à des étapes de l'assurance qualité.

Aux États-Unis, cette exigence est ancrée dans la législation (Title 21 CFR Part 820). La Partie 11 régit par ailleurs le traitement des signatures électroniques. Sur le modèle de l'annexe 11, il existe un aide-mémoire de la FDA pour l'industrie et les employés de la FDA qui décrit la mise en œuvre. Les chambres d'essais climatiques de BINDER GmbH utilisés pour les tests de stabilité en matière d'assurance qualité peuvent par exemple être liées à un logiciel d'enregistrement de données et de commande d'appareils correspondant.

La procédure de validation/qualification du système informatique est la même que pour la qualification des appareils ou des systèmes.

Système validé

La réussite de la qualification, de la validation des systèmes informatisés, mais aussi de la validation du nettoyage et des méthodes analytiques, est indispensable à la validation dans son ensemble du processus de fabrication (global) dans lequel est intégré le système/l'appareil. La validation n'est effectuée une fois pour toutes : il s'agit de maintenir l'état validé.

Tendances

Nouveauté des réglementations BPF en Europe et aux États-Unis, à la place d'une revalidation régulière il est désormais exigé de mettre en œuvre une vérification continue du procédé (en anglais Ongoing Process Verification) afin de maintenir en permanence l'état validé. Cette nouvelle approche transfère la considération du cycle de vie du procédé de fabrication à celle de la validation des procédés, pour une prise en compte globale durant toutes les phases, de la planification à la mise à l'arrêt.

Ceci dénote une tendance de la part des autorités à accorder moins d'importance à l'application brute de formalismes pour privilégier davantage l'application de principes scientifiques. Pour la qualification des appareils, cela implique une répétition planifiée et compréhensible de tests de qualité de la qualification opérationnelle et de la qualification des performances pour maintenir l'état qualifié de l'appareil ou du système.



Conclusion

Dans un environnement régulé, l'utilisateur ne peut pas échapper aux processus d'assurance qualité relatifs à la validation. Pour satisfaire l'exigence de validité, quelques efforts sont nécessaires selon la complexité de l'objet à valider. Ceci engendre des coûts et mobilise des ressources dans l'entreprise. L'obligation de planifier, d'évaluer et de vérifier en continu un procédé de façon documentée présente aussi des avantages : une planification précise et une analyse des risques peuvent se traduire par une baisse des coûts en permettant d'éviter toute « surprise » pendant l'exploitation. La préservation de la qualité constante des produits évite de coûteuses actions de rappel et améliore la satisfaction de la clientèle.

Annexe

Références :

WHO, Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles

Ministère fédéral de la santé : Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication parties I et II

Ministère fédéral de la santé : Annexe 11 au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication : Systèmes informatiques

Ministère fédéral de la santé : Version finale de l'annexe 15 au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication : Qualification et validation

Aide mémoire 07121105 Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle (Inspection de la qualification et de la validation en matière de fabrication et d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique)
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (Office allemand pour la protection de la santé liée au médicaments et aux dispositifs médicaux)

ICH, Q1A, Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH, Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH, Q8A Pharmaceutical Development

ICH, Q9A Quality Risk Management

ICH, Q10A Pharmaceutical Quality System

FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices

General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

PIC/S: GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15 *

PIC/S, PI 006-3:RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE
PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION

Auteur :

Patrick Katz, formateur chez BINDER GmbH

Profil de la société :

À propos de BINDER GmbH :

BINDER est le spécialiste mondial des chambres de simulation pour les laboratoires scientifiques et industriels. Grâce à ses solutions techniques, la société contribue pour une grande part à améliorer durablement la santé et la sécurité des individus. Sa gamme de produits convient aussi bien aux applications courantes qu'aux travaux pointus en matière de recherche et de développement, de production et d'assurance qualité. Avec près de 400 employés dans le monde et un taux d'exportation de 80 %, la société BINDER a enregistré en 2015 un chiffre d'affaires de plus de 60 millions d'euros.

Contact :

BINDER GmbH

Im Mittleren Ösch 5

78532 Tuttlingen

Tél. : +49(0)74 62-20 05-0

info@binder-world.com

www.binder-world.com