

Qualification des équipements de production

1. Définition

La qualification s'applique, selon les BPF, principalement aux équipements et aux installations. C'est une « opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné ».

Objectifs : L'opération de qualification permet de :

- Vérifier et garantir la fiabilité des équipements, et par conséquent éviter l'utilisation d'équipements non appropriés ou non conformes qui pourraient avoir des conséquences négatives sur la qualité des produits
- Etablir des procédures de fonctionnement,
- Prévoir la maintenance, l'entretien, le changement des éléments défectueux afin d'assurer la conformité aux normes ou spécifications définies et nécessaires à la qualité des produits fabriqués.
- Apporter une certaine maîtrise des aspects critiques des opérations.
- Maîtriser le temps et les coûts.

2. Qualification vs Validation

Dans le domaine pharmaceutique, le vocabulaire employé à une signification précise: on valide une démarche, un procédé, une méthode, une manière de faire.

On qualifie un équipement, une installation, une ligne de production, un outil de production.

Les deux démarches sont complémentaires et visent à garantir que les opérations de production dans leur ensemble ne permettent pas de libérer un produit ne répondant pas aux critères de qualité, efficacité et d'innocuité déposé dans l'AMM.

3. Les différents types d'approches

L'équipement est, de nos jours, le lien principal entre les matières premières et le produit fini. Il doit être installé, opérationnel et doit se maintenir en conformité avec ses spécifications de conception. Quel que soit le secteur d'activité, les mêmes principes s'appliquent à tous les équipements

- **L'approche prospective**

Une qualification prospective se déroule :

- lors de l'acquisition de nouveaux équipements de production ;
- lors d'un changement de site de production ;
- lors d'une modification de l'équipement estimée majeure ou susceptible d'affecter directement ou indirectement la qualité du produit.

- **L'approche rétrospective**

Elle se déroule sur des équipements déjà en place dans le cas des qualifications rétrospectives. Cette approche n'est plus acceptable.

- **L'approche concomitante**

La qualification concomitante repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un équipement déjà en place dans une unité de production.

Les équipements sont opérationnels au fur et à mesure sans attendre que la qualification soit complétée. Cette méthode peut convenir aux fabricants des médicaments orphelins.

4. Le plan directeur de validation (PDV=VMP pour Validation Master Plan)

Toutes les activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.

Le PDV doit être un document bref, clair et concis.

Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :

- a) Politique de validation ;
- b) Structure organisationnelle des activités de validation ;
- c) Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- d) Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- e) Planification et programmation ;
- f) Maîtrise des changements ;
- g) Référence aux documents existants.

Dans le cas de projets importants, il peut s'avérer nécessaire d'élaborer des plans directeurs de validation séparés.

5. Les étapes de qualification

La démarche de qualification s'inspire du cycle en V de gestion de projet, c'est un modèle conceptuel de gestion de projet. Il permet, en cas d'anomalie, de limiter un retour aux étapes précédentes. Les phases de la partie montante doivent renvoyer de l'information sur les phases en vis-à-vis lorsque les défauts sont détectés, afin d'améliorer le fonctionnement.

URS : Spécification des besoins de l'usager: définit les critères de qualité requis pour rencontrer les besoins des usagers. Il sert à définir les tests et les critères d'acceptation de la QP.

FS: Spécification des besoins fonctionnels: il décrit la façon dont les équipements atteindront les exigences d'URS et sert aussi à définir les tests et critères d'acceptation de la QO.

DS: Design spécification: décrit les détails des composants, et sert à définir les vérifications et spécification de la QI.

Test d'acceptation en usine (FAT) : essai réalisé chez le fabricant afin de s'assurer que le système fonctionne bien selon les spécifications avant d'être livré.

Test d'acceptation sur site (SAT) : réalisé chez le client afin de s'assurer que le système livré fonctionne bien et selon les spécifications.

Mise en service (commissioning): le système sera en service selon les procédures des fournisseurs ou selon la pratique établie dans l'industrie. Le commissioning permet aussi de vérifier que les branchements sont adéquats.

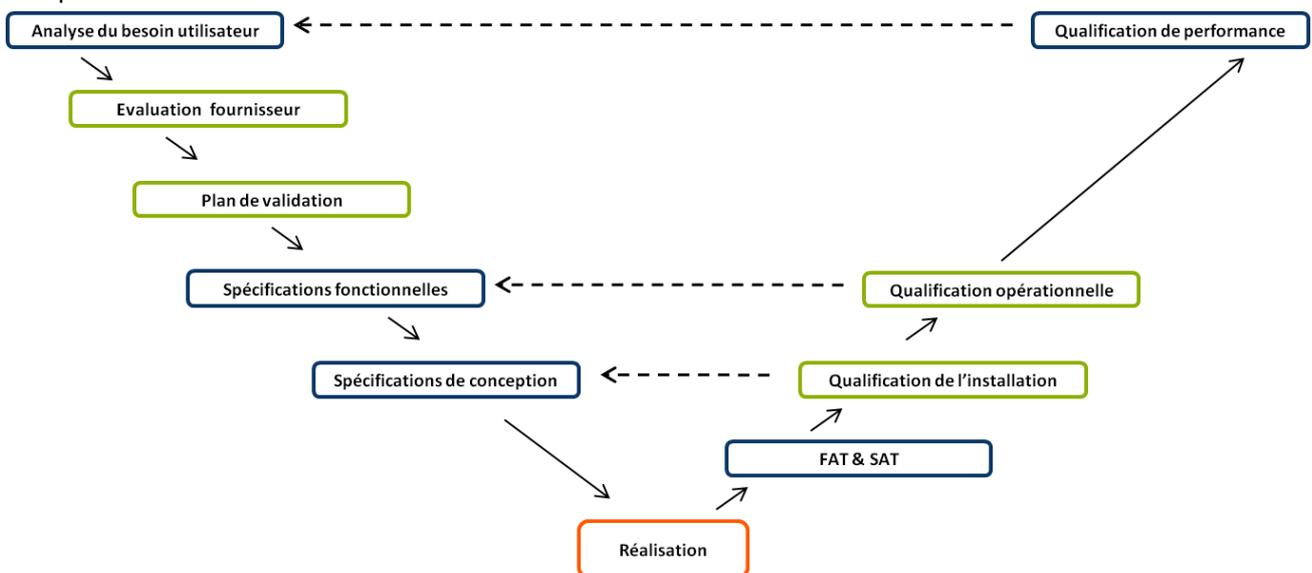


Fig. 1. Cycle en V

Pour chaque étape, la démarche de traçabilité est la suivante:

- **Protocole** : comprend des informations générales développées, expliquent les raisons et les objectifs de l'étude, donnent une description complète des méthodes à suivre, fixent les paramètres à mesurer, décrivent la manière d'analyser les résultats et fournissent des critères d'acceptation déterminés au préalable pour tirer des conclusions.
- **Tests** : Un nombre d'essais suffisant pour déterminer la reproductibilité et fournir une variabilité entre les essais successifs. Ces tests réalisés aux moyens d'instruments étalonnés le jour de l'exécution ceci est justifié par le certificat d'étalonnage.
- **Rapport** : Des rapports écrits présentant sommairement les résultats. Les conclusions doivent être préparées, évalués, approuvés et conservés.

Cette démarche se traduit aussi par l'expression « Ecrire ce que l'on doit faire; faire ce que l'on a écrit; Ecrire ce que l'on a fait ».

Les étapes de qualifications sont les suivantes :

- **Qualification de conception (QC)**

La qualification de conception correspond à l'élaboration d'un cahier des charges. C'est l'étape initiale de la qualification. Elle a pour but de fixer les spécifications fonctionnelles de l'équipement.

- **Qualification d'installation (QI)**

Traduire les spécifications fonctionnelles en spécifications technique. C'est une vérification documentée que les installations, système et équipements tel qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations des fabricants.

L'ensemble des documents et plans relatifs à l'installation (les isométries, les PID, les certificats matière, les certificats d'étalonnage, les certificats de conformité, le descriptif, le principe, le manuel d'exploitation, la nomenclature, le plan de maintenance proposé, les schémas électrique et pneumatique, les certificats de soudage) doivent être fournis. La vérification de la conformité d'installation se réalise avant tout démarrage d'un équipement par déroulement du protocole de qualification d'installation.

Un exemple d'un protocole de qualification d'installation d'une remplisseuse de sirop se décompose selon le format suivant :

- A. Documents et plans.
- B. Descriptif de l'équipement : nom, localisation, constructeur, modèle, numéro de série, date d'épreuve et fonction de l'équipement.
- C. Composants : nom, repère, constructeur, modèle et numéro de série du composant.
- D. Instrumentation : boucle ouverte : nom, type, repère, constructeur et signal de sortie de l'instrument.
- E. Instrumentation : boucle fermée : nom, type, repère, constructeur et signal de sortie de l'instrument.
- F. Raccordements fluides : pression, température, débit, dimension et matériau de raccordement.
- G. Raccordements électriques.
- H. Raccordements informatiques et téléphonie.
- I. Contrôles spécifiques : sécurité du personnel, état général de l'installation, contrôle des montages, contrôles hydrauliques, contrôle du nettoyage.
- J. Annexes.
- K. Conclusion : elle permet le déclenchement de la qualification opérationnelle.

- **Qualification opérationnelle (QO)**

C'est une vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tel qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

Exemple de la réalisation de la qualification opérationnelle d'une remplisseuse de sirop s'effectue selon le format suivant :

- A. Documents et plans.
 - B. Tests opérationnels en fonctionnement normal.
 - C. Tests opérationnels en fonctionnement dégradé : coupures des réseaux électriques et pneumatiques (sécurité du processus et des opérateurs).
 - D. Annexes.
 - E. Conclusion : elle va permettre de déclencher la qualification de performance.
- **Qualification de performance (QP)**

C'est une 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.

Exemple de la réalisation de la qualification de performance d'une remplisseuse de sirop s'effectue selon le format suivant :

- A. Documents et plans.
- B. Tests de performance
- C. Annexes
- D. Conclusion : elle va permettre de conclure la qualification de l'équipement ou des locaux.

La QI, QO et QP sont les parties essentielles de la qualification des équipements. Chacune de ces étapes doit peut-être complétée avant que la suivante ne commence, ou bien deux ensemble (QI et QO, ou bien QO et QP)

Une fois que les protocoles de chaque étape sont rédigés et approuvés, les études et tests exigés peuvent débuter. Quand ces derniers sont évalués et approuvés, les rapports correspondants à chaque étape sont mis à la disposition des personnes impliquées dans l'étape suivante.

Validation du procédé

1. Historique de la validation

Dans le domaine pharmaceutique, le développement de la validation des procédés a été considérablement influencé par une série d'incidents historiques. Ces événements découlent souvent de controverses liées à la drogue, ayant un impact profond sur l'industrie. Nous ferons un voyage à travers une chronologie historique illustrant certains de ces événements remarquables, mettant en lumière l'importance d'une validation de processus robuste.

Incident	Année	Raison	Impact
Tragédie de l'élixir sulfanilamide	1937	Élixir contaminé par DEG	Plus de 100 morts
Incident du Cutter	1955	Virus de la polio vivant dans le vaccin	40 000 cas de paralysie, 10 décès
Incident de Thalidomide	1962	Thalidomide sédatif et anti-nauséeux pour les femmes enceintes avec des effets indésirables graves sur les fœtus	15000 nouveaux nés avec des malformations congénitales, dont 8000 morts
Meurtres au Tylenol	1982	Capsules de Tylenol contenant du KCN	7 décès

Incident	Année	Raison	Impact
Falsification de l'héparine	2008	Héparine contaminée par un ingrédient contrefait (chondroïtine sursulfatée)	81 décès
Incident du valsartan	2012-2018	Valsartan contaminé par la N-nitrosodiméthylamine (NDMA)	Risque accru de cancer

De plus, au cours de la période 2019-2023, les États-Unis ont enregistré à eux seuls un nombre impressionnant de 6 948 rappels de médicaments. Ces rappels peuvent être motivés par divers facteurs, notamment des problèmes de sécurité, un étiquetage erroné, une contamination, et des écarts de concentration ou d'activité. En approfondissant notre compréhension du monde de la validation des processus, nous reconnaissons l'impératif de prévenir de tels incidents et d'assurer les normes de qualité et de sécurité les plus élevées dans la production pharmaceutique.

2. Les autorités compétentes en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments,

Au niveau régional/national

la FDA (Food and Drug Administration, États-Unis)
l'EMA (European Medicines Agency, Union européenne),
ANSM (Agence Nationale de Sécurité de Médicament)
ANPP (Agence Nationale de Produits Pharmaceutiques)

Au niveau international

WHO (World Health Organisation)
PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme)
ICH (International Conference on Harmonisation)

3. Définitions

3.1. Selon EMA / BPF EU partie II

La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en oeuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.

3.2. Selon FDA (définition actuelle depuis 2011)

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.

4. Pourquoi valider ?

- ✓ Concevoir et construire la qualité, la sûreté et l'efficacité au sein même du produit
- ✓ Démontrer que les fabricants contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques
- ✓ Mieux comprendre le procédé, réduisant ainsi les risques d'incidents lors de la production
- ✓ Réduire les défauts (moins de rappels)
- ✓ Alléger les contrôles en cours de production et en fin de fabrication
- ✓ Réduire les coûts

5. LES APPROCHES DE VALIDATION DE PROCÉDES DE FABRICATION

La validation des procédés de fabrication est abordée par la FDA et l'EMA, avec des différences notables dans leurs approches. La FDA présente une seule approche qui contient trois étapes, mais l'EMA présente trois approches en accompagnement avec un suivi en continu.

5.1. Selon EMA

5.1.1. L'approche traditionnelle (selon EMA)

- Acceptation de l'utilisation d'au moins 3 lots consécutifs.
- Préparation d'un protocole définissant les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité critiques (AQC), basés sur les données de développement et les connaissances documentées.

5.1.2. Approche de Vérification en continu du procédé (selon EMA)

Pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception (QbD de ICH Q8), 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.

- 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 produit critiques 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 (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. (la même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée)

5.1.3. Approche hybride (selon EMA)

Utilisation d'une approche combinant traditionnelle et vérification en continu lorsque les connaissances du produit et de fabrication sont suffisantes. 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.

5.1.4. Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie (selon EMA)

- Objectif de surveiller la qualité du produit tout au long du cycle de vie.
- Revue régulière de l'ampleur et de la fréquence du suivi en continu, utilisant des outils statistiques pour garantir le contrôle.

6. La revalidation

La revalidation constitue un outil de perfectionnement et de vérification que les changements introduits volontairement ou non dans le procédé n'ont pas d'effets nuisant sur les caractéristiques du produit et de sa qualité finale. Il existe deux catégories de revalidation :

- ✓ La revalidation périodique à intervalles déterminés, ça sert à la confirmation de la maîtrise du procédé
- ✓ La revalidation à la suite d'un changement pouvant avoir une incidence sur l'efficacité la sûreté ou la qualité du produit (cours SUPAC)

6.1. Selon FDA

FDA décrit les activités de validation du procédé en trois étapes :

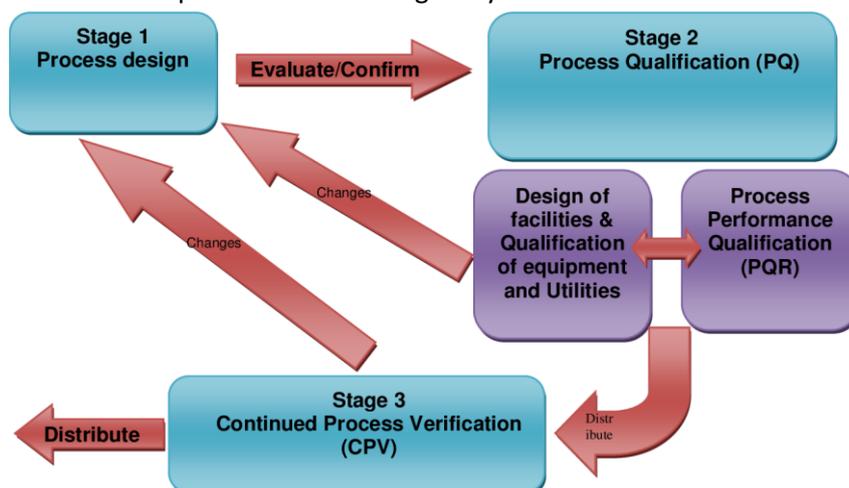
Étape 1 : Conception du procédé .

Étape 2 : Qualification du procédé .

2.1. Qualifications des équipements

2.2. Qualification de performance du procédé (PPQ)

Étape 3 : Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie



Conclusion

En conclusion, la qualification des équipements et la validation des processus demeurent des piliers essentiels dans l'industrie pharmaceutique. Ces pratiques rigoureuses garantissent la fiabilité des procédés de production, la qualité des produits et, en fin de compte, la sécurité des patients. En continuant à accorder une attention minutieuse à la qualification des équipements et à la validation des processus, nous contribuons à instaurer une confiance durable dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. C'est par le biais de ces normes élevées que nous façonnons un avenir où l'excellence et la sécurité sont au cœur de chaque étape de la fabrication pharmaceutique.

Références

- Pharmaceutical equipment validation: the ultimate qualification guidebook by Phil Cloud. Informa healthcare. 1998.
- GMP. Annex 15: Qualification and Validation
- <https://www.nalys-group.com/en/blog/technical-library/v-cycle-in-the-pharmaceutical-environment>
- cGMP-Process validation : General Guidelines and practices. 2011
- GMP-Annex 15 : Qualification and Validation
- FDA Data dashboard - Drug Recalls: <https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/recalls.htm>