



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre:

**MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**L'INTÉGRATION ET LA MISE EN PLACE DE LA RÉVISION DE  
L'ANNEXE 15 DES BPF CONCERNANT LA QUALIFICATION DES  
ÉQUIPEMENTS**

Présenté par

**Lucas DIAZ**

Soutenu le 30 janvier 2024 devant le jury constitué de

**M. Thierry VANDAMME**, Président  
Professeur de Biogalénique, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

**M. Thierry VANDAMME** Directeur de thèse  
Professeur de Biogalénique, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

**M. Guillaume CONZATTI**, Autres membres du jury  
Maître de conférences en Pharmacie galénique, Faculté de pharmacie de Strasbourg

**M. Mickaël BUCHINGER**, Autres membres du jury  
Pharmacien titulaire de la pharmacie du Centre, Colmar

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



# UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

## FACULTÉ DE PHARMACIE

**Doyen** Esther KELLENBERGER

**Directeurs adjoints** Julien GODET  
Béatrice HEURTAULT  
Emilie SICK

**Directeur adjoint étudiant** Léo FERREIRA-MOURIAUX

### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

#### Professeurs-praticiens hospitaliers :

Julien	GODET	Biostatistiques -science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique -santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

#### Enseignants contractuels :

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

#### Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

#### Maîtres de conférences – praticiens hospitaliers :

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique

#### Assistant hospitalier universitaire :

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

**JE JURE,**

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de mes six années d'études de pharmacie au sein de la faculté de Pharmacie de Strasbourg. Ce travail a été réalisé au travers de mon cursus à la faculté de Pharmacie de Strasbourg ainsi que de mon expérience au sein du service Méthodes Industrielles de Pharmatis, spécialiste des conditionnements unidoses, liquides et semi liquides basé à Estrées-Saint-Denis.

*À mon jury,*

**M. Thierry VANDAMME**, vous me faites l'honneur d'être à nouveau mon directeur de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre implication dans l'accomplissement de ce projet durant ces derniers mois. Je vous exprime également ma reconnaissance pour vos remarques et votre enseignement, notamment au sein du Master 1 d'Ingénierie Pharmaceutique, qui m'ont aidés à perfectionner cette thèse.

**M. Guillaume CONZATTI**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous exprime également ma gratitude pour votre réactivité, qui m'a aidé dans mes démarches concernant cette thèse.

**M. Mickaël BUCHINGER**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Nous nous connaissons depuis bien longtemps et avons partagé beaucoup de bons moments ensemble, que ce soit avant et pendant les études à la faculté. Bien que nous nous soyons perdus de vue pendant quelques années, tu as tout de suite accepté ma requête et pour cela je t'exprime ma reconnaissance.

*Au service Méthodes Industrielles de Pharmatis,*

**M. Pascal AUBRY**, je te remercie pour m'avoir intégré au service des Méthodes Industrielles ainsi que pour m'avoir apporté ton expertise et ton goût pour le domaine de la qualification d'équipements. Je t'exprime ma gratitude pour le temps et les conseils que tu m'as prodigués et qui m'ont aidé à parfaire mes connaissances de l'industrie pharmaceutique.

**Julien**, je te remercie pour ton accueil chaleureux au sein du service ainsi que d'avoir accepté de partager ton si grand bureau. Je te suis également reconnaissant pour ta patience face à mes lacunes techniques en mécanique. Grâce à toi je suis aujourd'hui un peu plus manuel qu'à l'époque.

*Aux professeurs de la faculté de Pharmacie de Strasbourg,*

Je tenais à vous remercier pour la qualité des enseignements dispensés ainsi que la disponibilité dont vous avez fait preuve durant mes études. Vous avez participé à éveiller en moi et en bien d'autres cette passion pour le métier de pharmacien, et pour cela je vous exprime ma gratitude.

*À mes amis,*

**Les Pharmaciens** : David, Xavier, Mathilde, Lyes, Hugo, Hana, Mickaël, Bryan et Johanna. Je vous remercie d'avoir partagé ces six belles années avec moi. Nous avons passé tant de bons moments ensemble que ce soit sur les bancs de la faculté, en TP, à la bibliothèque ou le soir dans les bars. Vous avez rendu ses années universitaires inoubliables et je vous remercie pour l'amitié que vous avez eu à mon égard. Nous nous sommes malheureusement perdus de vue au cours des années pour certains d'entre vous et j'espère que nous nous reverrons bientôt.

**Les « Power Rangers »** : Pierre, Kévin, Valentin, Roger, Frédéric, Clément, Evan et Lucas. Pour la majorité d'entre vous, cela fait maintenant près de quinze ans que nous nous connaissons.

Que ce soit à Lisbonne, Berlin, Budapest ou encore récemment à Prague nous avons vécu un nombre d'aventures ensemble considérable dont les souvenirs ne pourront et surtout ne devront jamais sortir de ma tête. Vous m'avez aidé à grandir au fil des années et je suis impatient de découvrir ce que le futur réserve à notre groupe. Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi quelles que soit les circonstances.

### *À ma famille*

#### **Mes parents :** Juan et Isabelle.

Je vous remercie pour votre amour et votre soutien inconditionnels tout au long de ces années. Je vous dédie à vous aussi cette thèse qui sans votre aide n'aurait pas aboutie.

Maman, merci pour ta capacité d'écoute et tes bons petits plats durant toutes ses années.

Papa, merci pour tes conseils avisés et la rigueur que tu m'as transmise.

#### **Mes frères :** Pablo et Nathan

Je vous remercie tous les deux pour les souvenirs d'enfance que nous avons créé ensemble.

Je sais que je pourrais toujours compter sur vous, peu importe où chacun d'entre nous vivons.

#### **Mes grands-mères :** Marie-Claire et Anna

Je vous remercie pour votre amour et votre confiance tout au long de ces années.

Mamie Claire, merci également pour ton soutien et ton aide dans mes démarches durant ces années.

J'ai également une pensée pour mes grands-pères : René et Antonio. J'aurais tant aimé que vous puissiez assister à cette thèse.

**Tout le reste de la famille,** je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements prodigués lors des nombreux repas de famille.

#### **Ma belle-famille :** Catie, Tess, Théo et Dave

Je vous remercie pour m'avoir immédiatement accepté au sein de votre famille. Votre gentillesse m'a touché et je suis heureux de pouvoir partager de bons moments avec vous.

#### **Tara,**

Je t'adresse ce remerciement particulier que tu attendais avec impatience.

Merci pour ton amour et ton soutien sans faille durant ces quatre années. Quelles que soit les situations et les difficultés, tu as toujours fait preuve d'écoute et de compréhension. Il est évident que sans ton appui, cette thèse n'aurait pas vu le jour. J'ai hâte de créer de merveilleux souvenirs avec toi et je n'ai aucun doute sur le fait que nous allons continuer à partager de nombreuses années ensemble.

## Table des matières

Remerciements.....	4
Table des matières.....	6
Liste des abréviations.....	9
Liste des figures.....	11
Liste des Tableaux.....	11
I. Partie 1 – Introduction à la qualification des équipements dans l’industrie pharmaceutique.....	12
A. Qu’est-ce que la qualification d’un équipement ? .....	12
B. Pourquoi qualifier un équipement ? .....	13
C. Cadre réglementaire .....	14
1. La réglementation en vigueur .....	14
a) La Food and Drug Administration (FDA).....	14
b) Les institutions européennes : la Commission Européenne (CE) et l’European Medicines Agency (EMA).....	15
c) L’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) .....	16
2. Les recommandations en vigueur .....	17
II. Partie 2 – L’évolution de la réglementation des BPF concernant la qualification .....	18
A. Historique de la réglementation avant la révision du 30 décembre 2016 .....	18
B. La révision de l’annexe 15 des BPF en date du 30 décembre 2016.....	18
1. Contexte de la révision.....	18
a) Life Cycle Approach .....	19
b) Quality by Design (QbD).....	19
2. Description de la modification de l’annexe 15 des BPF .....	20
III. Partie 3 – Intégration de la révision de l’annexe 15 des BPF à la stratégie de qualification des équipements .....	22
A. Méthodologie .....	22
1. Déroulement d’un projet de qualification .....	22
2. Le cycle en V .....	23
3. Habilitation et responsabilités des services en charge de la qualification des équipements...24	
B. Le Plan Directeur de Validation (PDV) .....	25
1. Définition et objectif.....	25
2. Composition.....	25
C. Le Cahier des Charges Utilisateur (CCU).....	26
1. Définition et objectif.....	26
2. Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	27
3. Composition.....	27

D.	Qualification de Conception (QC) .....	28
1.	Définition et objectif .....	28
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	28
3.	Composition .....	28
E.	Test d'Acceptation en Usine (TAU) / Test d'Acceptation sur Site (TAS) .....	29
1.	Définition et objectifs .....	29
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	29
3.	Composition .....	30
F.	Qualification d'Installation (QI) .....	30
1.	Définition et objectif .....	30
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	30
3.	Composition .....	31
G.	Qualification Opérationnelle (QO) .....	33
1.	Définition et objectif .....	33
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	33
3.	Composition .....	34
H.	Qualification de Performance (QP).....	34
1.	Définition et objectif .....	34
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	35
3.	Composition .....	36
IV.	Partie 4 – Maintien du statut « Qualifié » des équipements.....	37
A.	Maîtrise des changements : Change Control (CC) / Qualification de Modification (QM).....	37
1.	Définition et objectifs.....	37
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	37
3.	Les étapes d'un Change Control .....	38
a)	Création d'une demande de changement .....	38
b)	Évaluation de l'impact .....	38
c)	Actions à mener .....	39
d)	Clôture.....	39
B.	Requalification périodique : Revue de Qualification (RQ) .....	41
1.	Définition et objectifs.....	41
2.	Impact de la révision du 30 décembre 2016 .....	41
3.	Composition .....	42
V.	Partie 5 – Cas pratique au sein de l'industrie pharmaceutique d'une revue de qualification des équipements .....	44
A.	Mise en place d'une procédure de revue de qualification.....	44
1.	Introduction.....	44
2.	Objectif et domaine d'application.....	44

3.	Modalités de mise en œuvre.....	44
a)	Création d'un planning de revue de qualification.....	44
b)	Etat des qualifications .....	47
(1)	Critères de vérification de l'état des qualifications .....	47
(2)	Cotation des critères de vérification.....	49
(3)	Conclusion de l'état des qualifications.....	50
c)	Suivi en métrologie, maintenance préventive et vérification des Ordres de Travail (OT).....	50
d)	Suivi des Demandes d'Action Corrective (DAC).....	51
e)	Suivi des Change Control (CC) .....	51
f)	Conclusion .....	51
B.	Cas pratique : Mise en application d'une revue de qualification des ensacheuses .....	52
1.	Introduction.....	52
2.	Revue de qualification des ensacheuses.....	52
a)	Objectif et domaine d'application.....	52
b)	Etat des qualifications .....	53
(1)	Ensacheuse LA3 4P N°1 .....	53
(2)	Ensacheuse LA3 4P N°2 .....	55
(3)	Ensacheuse LA3 4P N°3 .....	57
c)	Suivi en métrologie, maintenance préventive et vérification des Ordres de Travail (OT).....	59
d)	Suivi des Change Control (CC) .....	60
e)	Suivi des Demandes d'Action Correctives (DAC) .....	61
(1)	Classification des DAC .....	61
(2)	Vérification des DAC d'origine « Qualification » .....	62
f)	Conclusion de la revue de qualification.....	63
3.	Conclusion .....	64
VI.	Partie 6 – Conclusion .....	65
	Références bibliographiques .....	66
	Annexe I : Décision de l'ANSM du 30 décembre 2016 .....	68
	Annexe II : Tableau représentant les approches « pré-QbD » versus « post-QbD » du processus de validation.....	69
	Annexe III : Schéma classique de déroulement d'un projet de qualification .....	70
	Annexe IV : Représentation schématique d'une ensacheuse verticale .....	71
	Information sheet .....	72
	Fiche signalétique .....	73

## Liste des abréviations

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**GMP** : Good Manufacturing Practices (bonnes pratiques de fabrication en français)

**cGMP** : Current Good Manufacturing Practices (bonnes pratiques de fabrication actuelles en français)

**FDA** : Food and Drug Administration (administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments en français)

**CFR** : Code of Federal Regulations (code des règlements fédéraux en français)

**CE** : Commission Européenne

**EMA** : European Medicines Agency (agence européenne des médicaments en français)

**UE** : Union Européenne

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ICH** : International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceutical for human use (conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain en français)

**ISPE** : International Society for Pharmaceutical Engineering (société internationale d'ingénierie pharmaceutique en français)

**PIC** : Pharmaceutical Inspection Convention (convention sur l'inspection pharmaceutique en français)

**ASTM** : American Society for Testing and Materials (société américaine pour les essais et les matériaux en français)

**QbD** : Quality by Design (qualité par la conception en français)

**CQA** : Critical Quality Attributes (attributs qualité critiques en français)

**PDV** : Plan Directeur de Validation

**PDQ** : Plan Directeur de Qualification

**ML** : Master List des équipements

**CCU** : Cahier des Charges Utilisateur

**QC** : Qualification de Conception

**TAU** : Test d'Acceptation en Usine

**TAS** : Test d'Acceptation sur Site

**QI** : Qualification d'Installation

**QO** : Qualification Opérationnelle

**QIO** : Qualification de l'Installation / des Opérations

**IHM** : Interface Homme Machine

**QP** : Qualification de Performance

**VP** : Validation de Procédé

**CC** : Change Control (contrôle des changements en français)

**QM** : Qualification de Modification

**DAC** : Demande d'Action Corrective

**RQ** : Revue de Qualification

**OT** : Ordre de Travail

**AMDEC** : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

**NA** : Non Applicable

**GMAO** : Gestion de Maintenance Assistée par Ordinateur

**RAS** : Rien A Signaler

**CHSCT** : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

## Liste des figures

<b>Figure 1 : Représentation des champs d'activité de la qualification et de la validation .....</b>	<b>13</b>
<b>Figure 2 : Schéma du cycle en V du projet de qualification.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 3 : Représentation du déroulement du protocole de Qualification d'Installation (QI).....</b>	<b>32</b>
<b>Figure 4 : Représentation du déroulement d'un Change Control.....</b>	<b>40</b>
<b>Figure 5 : Représentation du déroulement d'une Revue périodique de Qualification (RQ) des équipements .....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 6 : Exemple de planning de revue de qualification .....</b>	<b>47</b>

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1 : Tableau des critères de vérification de l'état des qualifications.....</b>	<b>48</b>
<b>Tableau 2 : Tableau des indices de cotation des critères de vérification de l'état des qualifications .....</b>	<b>50</b>

# I. Partie 1 – Introduction à la qualification des équipements dans l'industrie pharmaceutique

## A. Qu'est-ce que la qualification d'un équipement ?

Les stratégies de qualification et de validation sont au cœur des problématiques process et qualité des industries pharmaceutiques. Pour les industriels, le protocole de qualification et de validation définit les tests et la documentation permettant de prouver que le processus de fabrication répond à toutes les exigences, à chaque fois et sans impacter la qualité du produit. Ces deux notions englobent : l'équipement utilisé, les matières premières utilisées, le process utilisé, le temps nécessaire, les stratégies d'assurance qualité, les tests de contamination ainsi que la qualification du personnel.

Les termes de « validation » et « qualification » sont souvent utilisés de façon interchangeable, ce qui peut entraîner une confusion. Cette confusion est due à la similitude des activités pour réaliser une qualification ou une validation. En effet, les deux activités :

- Sont basées sur une évaluation des risques,
- Sont planifiées
- Sont décrites dans le Plan Directeur de Validation (PDV) du site
- Sont exécutées par du personnel formé et habilité,
- Sont réalisées en suivant un protocole préalablement approuvé,
- Font l'objet de tests dont les résultats doivent être enregistrés et synthétisés dans un rapport
- Font l'objet d'une vérification continue (requalification et revalidation).

Ces points communs font que l'on peut penser à tort que qualification et validation sont des synonymes.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définissent ces deux notions de la façon suivante [1] :

- Validation : « Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés. »
- Qualification : « **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 du procédé.** »

Au travers de ces définitions, on peut voir que la qualification est une partie de la validation, que la validation porte sur le procédé et que la qualification porte sur les entrants de ce procédé. La qualification des entrants (équipements, locaux, utilités et personnel) est un prérequis à la validation. En effet, la qualification doit être réalisée en amont de la validation de procédé afin de ne pas induire de source de variabilité dans le process pendant la validation.

Pour résumer, la qualification s'assure que l'équipement fonctionne correctement et est adapté à son utilisation prévue tandis que la validation s'assure que le procédé atteint les objectifs de qualité et de performance fixés. Les champs d'activité de la qualification et de la validation sont donc réparties de la façon suivante (Voir figure 1) :

Systèmes à qualifier	Systèmes à valider
Qualification des locaux Qualification des utilités Qualification des équipements de production et de contrôle qualité Qualification du personnel	Validation des méthodes analytiques Validation des procédés de nettoyage Validation des procédés de fabrication Validation des procédés aseptiques Validation du conditionnement Validation des systèmes informatisés Validation des conditions de transport

**Figure 1 : Représentation des champs d'activité de la qualification et de la validation**

[2]

Durant cette thèse je me concentrerai essentiellement sur la notion de qualification des équipements. Au sein d'une entreprise pharmaceutique, le protocole de qualification est essentiellement supervisé par le service Qualification et/ou le service Assurance Qualité. Ce protocole intervient durant tout le cycle de vie de l'équipement, c'est-à-dire de sa création, sa mise en place, ses modifications éventuelles jusqu'à son arrêt définitif. Les services habilités à la qualification des équipements réalisent les activités suivantes :

- Réalisation et gestion du projet,
- Rédaction, vérification et approbation des protocoles,
- Planification et suivi de l'application des protocoles,
- Analyse des résultats obtenus,
- Rédaction, vérification et approbation des rapports et
- Gestion et suivi des déviations liées à l'équipement

La qualification des équipements est à renouveler, soit périodiquement (via requalification) comme défini dans le Plan Directeur de Validation (PDV), soit en cas de modification majeure pouvant avoir un impact sur la qualité du produit fini (via Change Control et Qualification de Modification), afin de démontrer l'absence de dérive de l'équipement.

## B. Pourquoi qualifier un équipement ?

En premier lieu, la qualification des équipements répond à une obligation réglementaire. Dans l'industrie pharmaceutique, toutes les opérations de production (fabrication, conditionnement et contrôles) doivent être maîtrisées et obéir à des règles strictes afin de garantir les trois éléments essentiels caractérisant un médicament : la qualité, l'efficacité et la sécurité vis-à-vis du patient. Toutes les autorités de santé à travers le monde ; la FDA, l'EMA, ou l'ANSM ; imposent aux fabricants de médicaments de contrôler par la qualification les aspects opérationnels critiques tout au long du cycle de vie du produit et du processus. Toute modification prévue des installations, des équipements, des utilités et des procédés, susceptible d'affecter la qualité du produit, doit être formellement documentée et son impact sur le statut validé ou la stratégie de contrôle doit être évaluée. La validation des protocoles et des rapports de qualifications justifie que les équipements de production et du conditionnement des médicaments répondent à des règles de qualité.

Au-delà de l'aspect réglementaire, la qualification permet une meilleure maîtrise et connaissance de l'équipement. En effet, elle est un outil permettant de suivre les paramètres suivants :

- Détection au plus tôt des dysfonctionnements et/ou anomalies de l'équipements,
- Connaissance dans le détail du fonctionnement de l'équipement avant sa mise en production (gain de temps et réduction de perte de produit),
- Démonstration de l'aptitude de l'équipement à satisfaire les exigences spécifiées dans le cahier des charges,

- Assurance de la répétabilité de l'équipement
- Transfert du savoir du fournisseur à l'équipe en charge de la qualification,
- Amélioration de l'efficacité en réduisant les temps d'arrêt dus aux réparations et aux besoins de maintenance.

La qualification est également un élément de maîtrise des coûts, en effet elle permet une rationalisation des équipements et des opérations de production et de contrôle. Elle permet ainsi d'éviter l'utilisation d'équipements non appropriés ou non conformes qui pourraient avoir des conséquences négatives sur la qualité des produits. Elle apporte à l'entreprise un gain de temps et d'argent car elle évite la gestion des non conformités. Le gain économique de cette opération est démontré par la réduction ou l'absence de productions non conformes aux spécifications.

En conclusion, la qualification permet de vérifier et garantir la fiabilité des équipements, d'établir des procédures de fonctionnement, de 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. Elle apporte donc une maîtrise des aspects critiques des opérations.

## C. Cadre réglementaire

### 1. La réglementation en vigueur

Les autorités compétentes jouent un rôle crucial dans l'établissement de la législation ainsi que dans l'évaluation et l'inspection des nouveaux procédés, nouvelles infrastructures, méthodes et demandes d'enregistrement de nouveaux produits pharmaceutiques. Dans leurs rôles respectifs, ces autorités sont chargées d'approuver tout ce qui est « validé » avant la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. C'est dans ce but que ces autorités ont créé un cadre législatif au travers de textes réglementaires dans le but que toutes les opérations de production (fabrication, conditionnement et contrôles) soient maîtrisées et obéissent à des règles strictes afin de garantir les trois éléments essentiels caractérisant un médicament : la qualité, l'efficacité et la sécurité vis-à-vis du patient.

#### a) *La Food and Drug Administration (FDA)*

La première autorité de régulation et de contrôle des médicaments, qui a posé les bases de la réglementation sur la fabrication des médicaments, est la Food and Drug Administration (FDA). Créée en 1906 par le Pure Food and Drugs Act, elle prend le nom et la forme d'agence fédérale au pouvoir réglementaire qu'on lui connaît aujourd'hui en 1938 à la suite du Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Sa mission est de garantir la sécurité, l'efficacité et la conformité de l'étiquetage des produits nationaux ainsi que des produits importés dans plusieurs domaines notamment : alimentaires, cosmétiques, biologiques, vétérinaires, radiologiques, médicaments et appareillages médicaux [3].

En vertu des pouvoirs qui lui sont conférés, la FDA a promulgué les règlements relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF en français) ou Current Good Manufacturing Practices (cGMP en anglais) des médicaments en 1963. La FDA ajoute le « c » à l'acronyme GMP (utilisé par les autorités européennes) pour souligner aux fabricants qu'ils doivent rester à jour dans leur façon de se conformer aux règlements. La réglementation sur les cGMP est définie par la FDA comme des systèmes qui assurent une conception, une surveillance et un contrôle appropriés des processus et des installations de fabrication. Pour la production pharmaceutique, les cGMP réglementent les contrôles de fabrication visant à garantir l'identité, la force, la qualité et la pureté des produits pharmaceutiques. Tous les produits pharmaceutiques à destination du marché américain doivent être produits selon les normes cGMP.

Les cGMP sont intégrées au titre 21 du Code of Federal Regulations (CFR) et apparaissent dans les sections suivantes [4] :

- 21 CFR Part 210 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, packing, or Holding of Drugs
- 21 CFR Part 210 : Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals

La qualification des équipements est traitée au travers de la directive « Process Validation : General Principles and Practices ». Cette directive contient des recommandations sur la conception, la qualification et la vérification continue du procédé à partir de notions générales de validation de procédé.

*b) Les institutions européennes : la Commission Européenne (CE) et l'European Medicines Agency (EMA)*

La Commission Européenne (CE) est une institution de l'Union Européenne (UE) fondée en 1957 par le traité de Rome. Basée à Bruxelles, c'est un organe indépendant des États. Elle dispose du monopole de l'initiative législative et présente donc des propositions législatives pour adoption par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. Son rôle est d'intervenir juridiquement au niveau européen pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments [5].

L'European Medicines Agency (EMA) est une agence de l'Union Européenne créée en 1995. Basée à Amsterdam, l'agence évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Union européenne. Son autorité s'exerce à travers les agences nationales, notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France [6].

En 1991, la CE adopte les directives établissant ses propres principes et lignes directrices du guide des Good Manufacturing Practices (GMP) pour les médicaments à usage humain et vétérinaire afin d'harmoniser la législation en Europe, chaque pays ayant à l'époque ses propres GMP. Ce guide des GMP s'inspire fortement de son homologue américain, les cGMP. Ce système garantit que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen soient fabriqués et importés uniquement par des fabricants autorisés dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes et qui mettent en œuvre les principes de gestion des risques de qualité. Les GMP appliquées aux médicaments constituent une référence législative opposable lors des inspections effectuées dans des entreprises pharmaceutiques par les autorités compétentes.

Dans l'UE, tous les fabricants de médicaments finis ou intermédiaires, expérimentaux ou commerciaux, à usage humain ou vétérinaire, doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation. De manière à maintenir l'harmonie des législations au niveau européen, c'est la CE, en coopération avec l'EMA, qui adopte les directives établissant les principes et lignes directrices des GMP pour les médicaments et produits assimilés. Les lignes directrices particulières conformes à ces principes sont publiées dans le guide GMP, disponible au sein du volume 4 de la législation européenne, appelé Eudralex, sous le titre « EU guidelines to GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use » [7].

La qualification des équipements est traitée au travers de l'annexe 15 « Qualification and validation ». 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 EudraLex, Volume 4, Partie II. Les GMP 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.

On retrouve également ces notions dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) françaises qui s'inspirent des GMP européennes.

*c) L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)*

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public français créée en 1993, à la suite notamment de l'affaire du sang contaminé. L'agence prend le nom d'ANSM en 2012, elle a pour mission principale d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et produits de santé destinés à l'être humain [8].

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) françaises ont été mises en place en 1978. Cependant on les connaît sous leur forme actuelle suite à la création des GMP européennes, elles sont parues au « Bulletin officiel, n°2015/12 bis » après la décision du 29 décembre 2015 de l'ANSM. Les BPF s'appuient fortement sur les GMP européennes, en y ajoutant quelques particularités. En France, les BPF constituent le référentiel qualité applicable par l'ANSM lors de l'inspection des entreprises pharmaceutiques. Le titulaire et l'exploitant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ont l'obligation légale de respecter le guide des BPF afin d'être accrédités par l'ANSM pour pouvoir produire et commercialiser un médicament en France.

Les BPF en vigueur sont composées de 4 parties et de 21 annexes et lignes directrices [1] :

- **Partie I Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain** : composée elle-même de 9 chapitres :
  - o Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique
  - o Chapitre 2 : Personnel
  - o Chapitre 3 : Locaux et Matériel
  - o Chapitre 4 : Documentation
  - o Chapitre 5 : Production
  - o Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité
  - o Chapitre 7 : Activités externalisées
  - o Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
  - o Chapitre 9 : Auto-inspection
- **Partie II Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments** : composée de 20 chapitres.
- **Partie III Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication** : cette partie reprend les travaux d'harmonisation des guidelines ICH Q9 « Gestion du risque qualité » et ICHQ10 « Système qualité pharmaceutique » ainsi que d'exigences internationales sur la certification d'un lot.
- **Partie IV Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication spécifique aux médicaments de thérapie innovante** : composée de 17 chapitres.
- **Annexes 1 à 21** :
  - o Annexe 15 : Qualification et Validation

**L'annexe 15 : Qualification et Validation** 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. Cette annexe est actuellement composée de 12 parties subdivisées en paragraphes [1] :

- **1. Organisation et planification de la qualification et de la validation** : subdivisée en 8 paragraphes.
- **2. Documentation, incluant le PDV** : subdivisée en 10 paragraphes.
- **3. Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes** : subdivisée en 14 paragraphes.

- **4. Re-qualification** : subdivisée en 2 paragraphes.
- **5. Validation du procédé** : subdivisée en 32 paragraphes.
- **6. Vérification du transport** : subdivisée en 4 paragraphes.
- **7. Validation du conditionnement** : subdivisée en 2 paragraphes.
- **8. Qualification des utilités** : subdivisée en 3 paragraphes.
- **9. Validation des méthodes d'analyse** : subdivisée en 3 paragraphes.
- **10. Validation du nettoyage** : subdivisée en 15 paragraphes.
- **11. Contrôle des changements** : subdivisée en 7 paragraphes.
- **12. Glossaire**

Les BPF ne sont pas des textes réglementaires figés dans le temps, elles peuvent faire l'objet de mises à jour et intégrer de nouvelles exigences en fonction de nouvelles connaissances ou de mises à jour des GMP et cGMP : les industriels doivent donc se tenir informés de toute évolution réglementaire des BPF et ont l'obligation d'adapter leur activité en conséquence afin de répondre aux nouvelles exigences.

Au cours de cette thèse, je traiterai notamment d'une de ses modifications des BPF, à savoir la révision du 29 décembre 2015 qui a entraîné une modification de l'annexe 15 des BPF et plus particulièrement sur la partie Qualification.

## 2. Les recommandations en vigueur

L'International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceutical for human use (ICH) est une structure internationale créée en 1990 qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des Etats-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. En revanche, contrairement aux BPF, ces normes sont présentées à titre de recommandation donc chaque industriel est libre de les suivre ou non. Bien qu'elle ne soit pas une autorité de réglementation, l'ICH a une importance cruciale pour la FDA et l'EMA de par son objectif unique d'élaborer des recommandations communes pour l'ensemble de l'industrie et de ses organismes de réglementation [9].

Les directives ICH englobent quatre domaines : la Qualité (Q), la Sécurité (S), l'efficacité (E) et les Multidisciplinaires (M). Dans le domaine de la Qualité, les guidelines sont réparties en 14 parties (de Q1 à Q14) [10].

Les notions de qualification et de validation sont mentionnées au sein de l'ICH Q8, Q9 et Q10 :

- L'ICH Q8 Développement pharmaceutique, a pour objectif de concevoir un produit de qualité ainsi qu'un procédé de fabrication apportant des performances constantes et attendues.
- L'ICH Q9 Management du risque qualité, s'oriente sur la gestion du risque qualité en présentant différents outils.
- Enfin l'ICH Q10 intervient sur le cycle de vie produit, à partir de son développement jusqu'à sa commercialisation.

Ces trois guidelines ont été créées afin de permettre aux industriels d'avoir des outils pour mieux comprendre leurs procédés.

Il existe d'autres structures qui proposent des recommandations aux industries pharmaceutiques pour la fabrication des médicaments tel que l'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), la Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) ou encore l'American Society for Testing and Materials (ASTM).

Toutes ces recommandations sont souvent intégrées aux cGMP, GMP et BPF et entraînent même parfois des modifications des normes internationales.

## II. Partie 2 – L'évolution de la réglementation des BPF concernant la qualification

### A. Historique de la réglementation avant la révision du 30 décembre 2016

En 1987, une directive de la FDA « General Principles on Process Validation » a été mise en place pour les industries pharmaceutiques et vétérinaires. Elle a servi de référentiel pour les industriels et a permis aux inspecteurs de la FDA de réaliser des contrôles sur les procédés de fabrication. Cette ligne directrice traitait des concepts de validation du procédé acceptables par la FDA. Le programme de validation contenait la Qualification d'Installation (QI) ainsi que la Qualification de Performance (QP) du procédé et du produit, décrites comme partie intégrante de la validation. D'après cette directive, la qualification de chaque système utilisé en production devait précéder la validation du procédé en lui-même. La QI servait à vérifier la cohérence avec la conception de l'équipement ainsi qu'à déterminer les exigences en matière d'étalonnage, de maintenance et de réglage dans l'objectif d'identifier les aspects opérationnels critiques pouvant entraîner une modification du procédé ou du produit. Elle permettait ainsi d'établir des procédures d'étalonnage, de maintenance, de surveillance et de contrôle des équipements. Tandis que la QP visait à effectuer des tests pertinents afin de démontrer l'efficacité et la reproductibilité de l'équipement. Dans ce but, elle devait inclure le produit ayant les caractéristiques les plus défavorables (« worst case ») et sur un minimum de trois lots.

Ce n'est qu'en 2001, que la CE intègre la notion de validation et qualification à son guide des GMP au travers de l'annexe 15 nommé alors « Validation Master Plan – Design, Installation and Operational Qualification – Non-sterile process validation – cleaning validation » [7]. Cette annexe définissait les différentes phases de qualification à mettre en place ainsi que le Plan Directeur de Validation (PDV), qui doit regrouper la stratégie de qualification et de validation de l'entreprise.

Au début des années 2000, la FDA et l'EMA ont toutes deux commencé à modifier le dogme de la validation dans le but d'encourager les entreprises à mieux comprendre leurs procédés. En 2005, l'ICH publiait deux directives, la Q8 (Développement pharmaceutique) et la Q9 (Gestion du risque qualité), qui ont été adoptées toutes les deux par la FDA et l'EMA comme fondement pour la compréhension des procédés.

Suite à ces nouvelles recommandations, la FDA a mis à jour et renommé la directive « General Principles on Process Validation » en « Process Validation : General Principles and Practices » en 2011. Elle y détaille davantage les notions introduites en 1987 et en ajoute une nouvelle. En reprenant les concepts décrits dans l'ICH Q8 et Q9, la directive de 2011 met en avant l'approche du cycle de vie du produit, c'est-à-dire qu'elle englobe la validation du procédé du développement jusqu'à la commercialisation du produit. La version de 1987 avait mis l'accent sur la conception de l'équipement et du procédé, cette nouvelle version ajoute à cet élément, la notion de vérification continue du procédé.

### B. La révision de l'annexe 15 des BPF en date du 30 décembre 2016

#### 1. Contexte de la révision

Depuis sa création en 2001, l'Annexe 15 des GMP européennes relatives à la Qualification et Validation n'avait jamais été revue. L'évolution des pratiques et un souci d'alignement avec les ICH (notamment Q8, Q9 et Q10) et guidances FDA ont induit la révision de cette annexe effective depuis le 1er Octobre 2015. Dans un souci d'harmonisation aux GMP européennes, la révision de l'annexe 15 des BPF françaises a été effectuée suite à la décision du 30 décembre 2016 de l'ANSM [11]. Cette révision des BPF est une retranscription de la révision des GMP européennes survenue un an plus tôt. Elle consiste en une traduction de la nouvelle annexe 15 des GMP sans y apporter de modifications

majeures. La décision de l'ANSM du 30 décembre 2016 entraînant la révision de l'annexe 15 est indiquée en annexe I.

La motivation principale ayant entraîné la modification de l'annexe 15 des GMP et BPF est l'introduction des concepts de « Life Cycle Approach » et de « Quality by Design » (QbD) au sein des directives ICH Q8, Q9 et Q10.

#### *a) Life Cycle Approach*

Le concept de « Life Cycle Approach » ou « Approche du cycle de vie » en français, est défini comme suit dans la directive ICH Q8 : « toutes les étapes de la vie d'un produit, de son développement initial, à sa commercialisation jusqu'au retrait du produit » [12]. Cette approche renforce le fait que la validation d'un procédé n'est pas un événement temporel dans le développement du produit mais plutôt une validation qui dure tout le long de la vie du produit. Le cycle de vie du médicament comprend différentes étapes : la conception, le développement, la fabrication à échelle industrielle, la commercialisation jusqu'à l'arrêt de cette dernière.

Suite à l'intégration du concept de « Life Cycle Approach », la directive « General Principles on Process Validation » de la FDA décrit les activités de validation des procédés en trois étapes [13] :

- **Étape 1** : Conception du procédé : le procédé de fabrication est défini à cette étape à partir du savoir acquis via le développement et les activités de transposition.
- **Étape 2** : Qualification du procédé : à cette étape, la conception du procédé est évaluée pour déterminer si le procédé est viable pour une fabrication reproductible.
- **Étape 3** : Vérification continue du procédé : un contrôle continu est effectué au niveau des opérations de routine de la production pour garantir la maîtrise continue du procédé.

#### *b) Quality by Design (QbD)*

La « Quality by Design » (QbD) est décrite comme suit dans la directive ICH Q8 : « Il est important de reconnaître que la qualité ne peut pas être testée à l'intérieur du produit ; la qualité devrait être construite dans le produit via sa conception » [12]. Elle se définit comme une approche systématique du développement d'un médicament, qui vise à mieux connaître le procédé de fabrication en l'explorant aux limites et en identifiant les paramètres critiques. La finalité est que la qualité ne soit plus assurée par l'atteinte d'une valeur cible, mais par une plage de valeur, dénommé « Design Space », qui constitue l'espace de conception dans lequel les paramètres de production peuvent varier sans altérer la qualité du produit final.

Dans l'approche classique, le principe des trois lots de validation grave en effet dans le marbre et dès le départ les paramètres qualité, dont il est difficile de s'éloigner par la suite. Cependant, au cours de la durée de vie d'un produit, ses matières premières comme les fournisseurs peuvent évoluer, introduisant de petites variations, que le procédé de fabrication n'est, au fur et à mesure des évolutions, plus capable d'amortir. L'introduction du Design Space vient alors donner une marge de manœuvre qui permet de connaître les plages de variation des paramètres de production permettant de maintenir la qualité du produit.

La démarche QbD se décompose selon les étapes suivantes :

- **Étape 1** : Identifier les caractéristiques qualité attendues du produit (Quality Target Product Profile).
- **Étape 2** : Déterminer les Attributs Qualité Critiques (CQA) du produit (Product Characterization). Un CQA est une propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit se trouver dans une limite appropriée afin d'assurer la qualité désirée du produit.

- **Étape 3** : Définir les attributs des matières premières et les paramètres procédés associés à chaque CQA et les caractériser en fonction de leur criticité (Process Characterization).
- **Étape 4** : Définir le Design Space, avec la sélection des variables, la description des relations qui lient l'ensemble de ces variables ainsi que les relations entre l'échelle et l'équipement.
- **Étape 5** : Déterminer les stratégies de contrôles qui permettent de maîtriser précisément l'impact d'une variation à l'étape A du process sur l'étape B et assurer que tous les CQA sont sous contrôle.

La différence entre l'état « pré-QbD » et « post-QbD » est représentée au travers du tableau figurant dans l'annexe II [14].

Ces deux notions de « Life Cycle Approach » et de QbD constituent ainsi les outils permettant aux industriels de mieux appréhender leurs procédés par la compréhension de l'ensemble des critères de qualité déterminants et la qualification des paramètres déterminants du procédé. La définition de ces deux concepts au travers des guidelines ICH Q8, Q9 et Q10 ont entraîné la révision de l'annexe 15 des BPF du 30 décembre 2016.

## 2. Description de la modification de l'annexe 15 des BPF

Jusqu'à Décembre 2016, l'Annexe 15 (appelé Ligne Directrice 15 à l'époque) « Qualification et Validation » des BPF était composée de 6 parties réparties en 45 paragraphes [15] :

- **1. Principe** : subdivisée en 1 paragraphe.
- **2. Planification de la validation** : subdivisée en 4 paragraphes.
- **3. Documentation** : subdivisée en 3 paragraphes.
- **4. Qualification** : subdivisée en 11 paragraphes.
- **5. Validation des procédés** : subdivisée en 26 paragraphes.
- **6. Glossaire**

Le 30 Décembre 2016, l'ANSM a publié une nouvelle version du guide des BPF. Des modifications majeures ont notamment été réalisées dans l'Annexe 15 « Qualification et Validation » : celle-ci a été considérablement revue et est à présent composée de 100 paragraphes répartis en 12 parties [11] :

- **1. Organisation et planification de la qualification et de la validation** : subdivisée en 8 paragraphes.
- **2. Documentation, incluant le PDV** : subdivisée en 10 paragraphes.
- **3. Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes** : subdivisée en 14 paragraphes.
- **4. Re-qualification** : subdivisée en 2 paragraphes.
- **5. Validation du procédé** : subdivisée en 32 paragraphes.
- **6. Vérification du transport** : subdivisée en 4 paragraphes.
- **7. Validation du conditionnement** : subdivisée en 2 paragraphes.
- **8. Qualification des utilités** : subdivisée en 3 paragraphes.
- **9. Validation des méthodes d'analyse** : subdivisée en 3 paragraphes.
- **10. Validation du nettoyage** : subdivisée en 15 paragraphes.
- **11. Contrôle des changements** : subdivisée en 7 paragraphes.
- **12. Glossaire**

Par rapport à la version précédente, dans laquelle l'utilisation générique du terme validation pouvait entraîner des erreurs d'interprétation, le remaniement de la version définitive clarifie le vocabulaire. La version corrigée du texte rend plus explicite la distinction entre qualification et validation. La qualification gagne en intensité avec ce nouveau texte. Les requis de qualification sont

dans l'esprit conservés mais étoffés par des ajouts substantiels, en particulier le principe de maîtrise des risques ainsi que la gestion des changements significatifs intervenant en cours de qualification.

La révision de l'annexe 15 introduit de nouvelles notions, dont notamment :

- Formation et habilitation du personnel chargé de la qualification ;
- Modification du Plan Directeur de Validation (PDV) ;
- Modification de la documentation ;
- Cahier des Charges de l'Utilisateur (CCU) ;
- Tests d'Acceptation en Usine (TAU) / Tests d'Acceptation sur Site (TAS) ;
- Des précisions concernant les étapes de qualification (QC, QI, QO et QP) ;
- La re-qualification des équipements ;
- Vérification en continu du procédé tout au long du cycle de vie ;
- Vérification du transport ;
- Validation du conditionnement ;
- Qualification des utilités ;
- Validation des méthodes de test ;
- Retrait du principe de validation rétrospective.

Les activités de qualification nécessitent dorénavant une description fonctionnelle documentée et approuvée du design attendu pour la mise en œuvre d'un procédé. Cette Qualification by Design (QbD), par laquelle le procédé exprime ses besoins, devra être un point de référence tout au long du cycle de vie pour les activités de qualification et de validation. On notera, par ailleurs, l'officialisation de quelques flexibilités déjà existantes dans les pratiques.

Si la finalité de la Qualification d'Installation (QI) et de la Qualification Opérationnelle (QO) reste la même, il devient cependant possible de les réaliser de manière combinée (QIQO) et cette pratique n'est plus marginalisée.

L'intégration des activités de TAU et TAS dans l'annexe 15 entérine également les pratiques actuelles combinant la vérification statique des installations et le test des fonctions.

La Qualification de Performance (QP) est maintenue comme une étape spécifique, encore qu'il soit possible de la coupler avec la QO. Son objectif reste inchangé, à savoir : vérifier le comportement des équipements sur taille de lots worst case en conditions simulées ou réelles, et éprouver le procédé aux limites. La fréquence d'échantillonnage utilisée doit confirmer la maîtrise du procédé.

La revalidation est rebaptisée requalification à juste titre. Il s'agit d'une évaluation du maintien de l'état de maîtrise selon une fréquence à définir et non d'une exécution de tests à l'instar d'une qualification initiale.

L'annexe 15 exprime des requis additionnels de qualification pour les systèmes auxiliaires au procédé. Les utilités du procédé font l'objet d'un chapitre spécifique de qualification. Elles requièrent une qualification complète intégrant leurs critères d'utilisation. À cette qualification, qui entérine l'état de l'art, vient s'ajouter une évaluation du risque spécifique pour les utilités au regard du contact produit (direct ou indirect).

Relatif au conditionnement, il est attendu une qualification des équipements de conditionnement sur la base des critères d'intégrité et de fonctionnalité du packaging.

La qualification s'inscrit dorénavant dans un processus continu, depuis la définition du design jusqu'à la mise en exploitation. De fait, la qualification peut-être aujourd'hui considérée comme préparatoire à la validation du procédé en y intégrant la notion de design et la gestion du risque basée sur une connaissance actualisée du produit et une compréhension du procédé. Elle devient ainsi une partie intégrante du cycle de vie du procédé.

### III. Partie 3 – Intégration de la révision de l'annexe 15 des BPF à la stratégie de qualification des équipements

#### A. Méthodologie

##### 1. Déroulement d'un projet de qualification

À travers la qualification, il doit être prouvé que la mise en œuvre et l'utilisation de l'équipement permettent réellement d'atteindre le niveau de qualité attendu. Un projet de qualification peut être initié dans deux cas :

- lors de l'acquisition d'un nouvel équipement ou
- lors d'une modification d'un équipement qualifié, pouvant impacter la qualité du produit.

Le projet de qualification est organisé lors d'une réunion initiale au début du projet incluant l'ensemble des intervenants et sous la supervision du service Assurance Qualité et/ou Qualification. Cette réunion permet de définir le rôle et les responsabilités de chaque intervenant dans le processus de qualification de l'équipement.

La stratégie de qualification peut être différente en fonction de la politique qualité de l'entreprise, tant qu'elle permet de répondre aux exigences réglementaires. Cependant, elle adopte souvent la méthodologie suivante :

- **Étape 1 : Demande de changement et définition du ou des besoin(s).** La demande de changement est tracée dans un Change Control (CC), permettant d'évaluer la nécessité ou non de qualifier l'équipement et de déterminer le niveau d'exigence. La définition du ou des besoin(s) se fait au travers du Cahier des Charges Utilisateur (CCU) en accord avec le fournisseur de l'équipement.
- **Étape 2 : Qualification de design.** Le premier élément de la validation de nouveaux équipements est la Qualification de Conception (QC). Dans un second temps, l'entreprise réalise le Test d'Acceptation en Usine (TAU) chez le fournisseur puis le Test d'Acceptation sur Site (TAS) dans ses locaux. La qualification de design doit être clôturée avant le début des rédactions des protocoles de qualification d'installation, opérationnelle et de performance (QI, QO et QP). La QC ainsi que les TAU/TAS ne sont réalisées que lors de l'installation d'un nouvel équipement ou lors d'une modification très importante. Ces deux protocoles ne sont pas mis en place lors d'une requalification ou lors d'une modification ne changeant pas en profondeur la fonction de l'équipement.
- **Étape 3 : Rédaction et mise en place des protocoles de qualification (QI/QO/QP).** Une fois l'équipement installé et raccordé aux utilités de l'entreprise, l'entreprise déroule le protocole de Qualification d'Installation (QI). Les protocoles de Qualification Opérationnelle (QO) et de Qualification de Performance (QP) sont ensuite mis en place afin de vérifier la fonctionnalité, la reproductibilité et l'efficacité de l'équipement au sein du procédé de fabrication. Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO. Le rapport de qualification apporte la preuve documentée que l'équipement est sous contrôle et conforme aux spécifications. Dans le cas où un écart, par rapport aux critères d'acceptation, apparaît lors de l'application d'un protocole de qualification, il est nécessaire d'ouvrir et de remplir une fiche de déviation.
- **Étape 4 : Rapport final de qualification.** Il pourra conclure en deux états de l'équipement, à savoir :
  - o Qualification conforme : permet la libération de l'équipement et son exploitation en routine. La qualification peut être jugée conforme tout en faisant l'objet de déviations, à condition que ses déviations soient jugées mineures et clairement

documentées. Elles devront faire l'objet de Demandes d'Actions Correctives (DAC), qui permettent de les identifier et de définir une date maximale avant laquelle elles devront être résolues. Une fois le rapport final approuvé par le service Assurance Qualité, l'équipement est identifié comme « qualifié » et peut être utilisé par le service utilisateur.

- Qualification non conforme : entraîne la remise en conformité de l'équipement ainsi qu'une remise en place des protocoles de QI, QO et QP. En cas de déviations jugées majeures, l'utilisation en routine de l'équipement est bloquée. Il faut dans ce cas, clôturer les déviations majeures (documentées via des DAC) et dérouler à nouveau les protocoles de QI, QO et QP afin d'obtenir une qualification conforme lors du rapport final.

L'approche classique du déroulement d'un projet de qualification est schématisée au travers de l'annexe III [16].

## 2. Le cycle en V

Les quatre étapes, décrites ci-dessus, sont souvent présentées et intégrées sous la forme du cycle en V. Cette approche du cycle en V, issue du modèle en cascade, s'est développée et répandue depuis les années 1980 à différents domaines dont la gestion de projet de qualification et validation en industrie pharmaceutique. Il peut être schématisé de la façon suivante (voir Figure 2) :

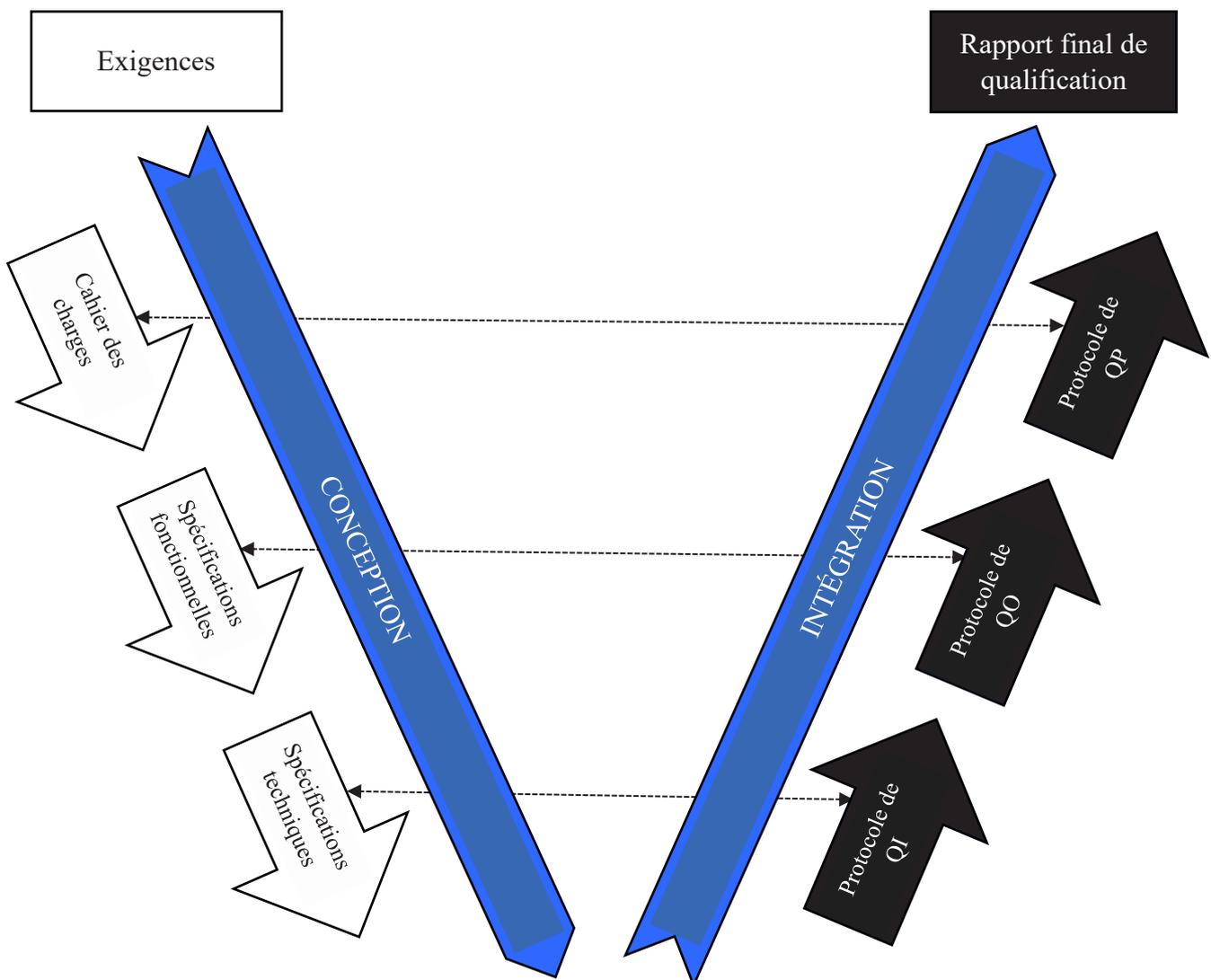


Figure 2 : Schéma du cycle en V du projet de qualification [17]

Le cycle en V est appelé ainsi de par sa forme en « V » avec :

- la partie gauche du « V » pour la phase de conception, qui regroupe le cahier des charges utilisateur (CCU) et les spécifications fonctionnelles et techniques,
- la partie droite du « V » pour la phase d'intégration puisqu'elle comprend les différents protocoles et rapports de qualification (QI, QO et QP).

Chaque étape possède son importance puisque la suivante ne peut être uniquement débutée que si la précédente est terminée. Cela permet, en cas d'anomalie, de limiter un retour aux étapes précédentes. Par exemple, il ne sera possible de passer à la qualification des performances que si la qualification opérationnelle est conforme et validée. Chaque étape de conception présente sur la partie gauche du « V » fera l'objet d'un test unitaire sur sa partie droite. Dans le cadre d'un projet de qualification d'un nouvel équipement, le cycle en V constitue un excellent support à la formalisation des relations entre le client et le fournisseur de l'équipement. La phase de conception permet au fournisseur de vérifier qu'elle a bien compris la demande du client.

### 3. Habilitation et responsabilités des services en charge de la qualification des équipements

Avant la révision de l'annexe 15 des BPF du 30 décembre 2016, les notions d'habilitation et de responsabilités du personnel en charge de la qualification n'étaient pas traitées en profondeur. L'annexe faisait uniquement mention de la nécessité d'inclure au Plan Directeur de Validation (PDV), la « structure organisationnelle des activités de validation » [15]. La révision de 2016 a inclus dans la partie 1 (Organisation et planification de la qualification et de la validation), les paragraphes suivants [11] :

- **Paragraphe 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 ».**
- **Paragraphe 1.3 : « Le personnel de qualification/validation doit rendre compte, selon les dispositions décrites dans le système qualité pharmaceutique, même si ce personnel n'en relève pas nécessairement, au service 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 ».**

De plus, la révision a modifié la mention, incluse au PDV, afin de clarifier ce qui est attendu en terme d'habilitation du personnel de qualification. Il est dorénavant indiqué que le PDV doit indiquer : « la structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation » [11].

Suite à la révision de 2016, les responsabilités des activités de qualification sont mentionnées dans le PDV et sont généralement réparties de la manière suivante :

- **Service Assurance Qualité :**
  - o Évalue les demandes de changement via Change Control,
  - o Approuve les protocoles et rapports de qualification,
  - o Gère et suit les déviations issues des rapports de qualification via demande d'action correctives (DAC).
- **Service Qualification :**
  - o Réalisation et gestion de tous les projets de qualification (QC, TAU/TAS, QI, QO et QP),
  - o Rédaction des protocoles, fiches de test et rapports de qualification,
  - o Planification et suivi des essais en production en coopération utilisateur,
  - o Gère et suit les déviations issues des rapports de qualification via la demande d'actions correctives (DAC).
- **Service utilisateur de l'équipement** (fabrication/conditionnement, contrôle qualité , ...) :

- Rédaction du cahier des charges (CCU) dans le cas d'un nouvel équipement,
  - Ouverture d'une demande de modification (Change Control),
  - Suivi des essais en production en coopération avec le service Qualification,
  - Rédaction des documents d'utilisation, de nettoyage et de maintenance de l'équipement nécessaire pour son exploitation,
  - Vérification des protocoles et rapports de qualification, afin de s'assurer de la faisabilité des tests et des conclusions.
- **Service Métrologie :**
    - Responsable de l'ensemble des suivis d'étalonnage de tous les instruments de mesure utilisés sur le site,
    - Suivi de certains tests de qualification, type étalonnage.
  - **Service Contrôle Qualité :**
    - Vérification des protocoles de qualification, afin de s'assurer de la faisabilité des contrôles supplémentaires chimiques, microbiologiques, ...,
    - Réalisation de prélèvements,
    - Responsable des analyses effectuées et de la validation des résultats.

Chaque personne réalisant ou supervisant les opérations de qualification des équipements doit être soumise au processus de formation du personnel mis en place dans l'entreprise. Ce processus doit être clair, détaillé et rigoureux

## B. Le Plan Directeur de Validation (PDV)

### 1. Définition et objectif

Le Plan Directeur de Validation (PDV) décrit la politique et la stratégie mises en place pour la réalisation et le suivi des activités de qualification et validation. Il s'applique à l'ensemble des systèmes, équipements, procédés, matériels et locaux du site. En général, un PDV est rédigé pour chaque domaine de la validation : la qualification, la validation du procédé, du nettoyage, des méthodes analytiques et des systèmes informatiques. En fonction de la stratégie de l'entreprise, il est possible de parler de Plan Directeur de Qualification (PDQ), semblable au PDV, mais qui regroupe uniquement la qualification des équipements. Il est réalisé en amont du projet de qualification.

Le PDV a pour objectif de définir en détail le déroulement du projet de qualification, les fabricants peuvent ainsi prouver, grâce à lui, qu'ils maîtrisent leur système qualité. Avec le PDV, les entreprises peuvent documenter leur stratégie de qualification, qui peut être mis à disposition des inspecteurs des autorités de santé. Un PDV correctement rédigé est crucial pour le succès d'une entreprise en tant que fabricant de qualité ainsi que pour le respect des réglementations des autorités de santé. Il doit être précis, pertinent et compréhensible.

### 2. Composition

Les éléments clés du programme de qualification du site doivent être clairement définis et documentés dans le Plan Directeur de Validation (PDV). Les informations qui doivent y figurer sont clairement indiquées dans l'annexe 15 des BPF.

Avant la révision du 30 décembre 2016, l'annexe 15 des BPF indiquait que les données suivantes devaient figurer dans le PDV [15] :

- Politique de validation ;
- Structure organisationnelle des activités de validation ;
- Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- Planification et programmation ;

- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

La révision du 30 décembre 2016 a reformulé et ajouté des éléments à inclure au PDV, afin notamment, d'accentuer et de dissocier les notions de validation et de qualification [11] :

- **La politique de qualification et de validation ;**
- **La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;**
- **Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ;**
- **La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ;**
- **Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ;**
- **Les références aux documents existants ;**
- **La stratégie de qualification et de validation, incluant la re-qualification, le cas échéant.**

Le PDV doit donc inclure, depuis la révision, les éléments suivants concernant la qualification des équipements :

- La stratégie de qualification des équipements (à dissocier de celle de validation) ;
- Les rôles et responsabilités du personnel intervenant durant le déroulement du projet de qualification (comme décrit dans la partie A paragraphe 3 ci-dessus) ;
- La liste de l'ensemble des équipements présents sur le site pouvant avoir un impact sur le produit fini, aussi appelée Master List (ML). Elle doit être mise à jour systématiquement dès qu'un équipement entre dans le parc machine du site ou qu'une qualification est réalisée. Cette matrice de traçabilité permet de faire un état des lieux sur l'avancement des activités de qualification de façon annuelle ;
- La maîtrise des changements via les Change Control, qui permet de donner les raisons et le moment auquel il faut requalifier, dans le cas où des modifications ont été apportées à l'équipement. La gestion des déviations via les fiches de déviation et les Demandes d'Action Corrective (DAC). Les écarts, apparus au cours du processus de qualification, doivent être formalisés et traités. Quand un écart, jugé mineur, est non clôturé lors de l'émission du rapport final de qualification, celui-ci doit être enregistré et suivi au travers d'une fiche de déviation dans le programme de qualification (inclus au PDV) ;
- Les consignes pour définir les critères d'acceptation des protocoles de qualification. Par exemple, pour la qualification opérationnelle d'un mélangeur, la détermination des bornes (inférieure et supérieure) concernant des fonctions de l'équipement à tester, peut provenir de données inscrites dans les dossiers de lot ;
- Le référencement de toute procédure liée à l'équipement (montage/démontage, mise en fonctionnement ou nettoyage de l'équipement, ...) et documents associés à la qualification (protocole et rapport de qualification, ...) ;
- L'explication de la stratégie de qualification et de re-qualification, incluant l'analyse de risque permettant de programmer et planifier la qualification des équipements. Cette analyse d'impact permet d'établir un ordre de priorité, déterminant quels sont les équipements à qualifier de façon prioritaire.

## C. Le Cahier des Charges Utilisateur (CCU)

### 1. Définition et objectif

Lors de l'acquisition d'un nouvel équipement, la définition du besoin est l'élément primordial en début de projet. Il est défini dans le Cahier des Charges Utilisateur (CCU), par le service utilisateur

de l'équipement, puis est approuvé par le service Assurance Qualité. Le CCU est défini dans les BPF comme l' « **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** » [11]. Il doit indiquer clairement au(x) fournisseur(s) ce que l'on attend de l'équipement. Le CCU permet de documenter les besoins utilisateurs, les spécifications attendues, les exigences (qualité, sécurité, réglementaire, maintenance et formation) et les conditions de l'offre.

## 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

Avant la révision du 30 décembre 2016, il n'était fait aucune mention du Cahier des Charges Utilisateur (CCU) dans l'annexe 15 des BPF [15].

La révision de l'annexe 15 a introduit la notion de CCU dans la partie 3 (Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes) sous la forme d'un paragraphe (3.2) tel que : « **Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les 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 cycle de validation** » [11].

## 3. Composition

La première partie du CCU définit la demande dans son ensemble et présente l'entreprise acquéreuse de l'équipement : situation de l'établissement, objet de la demande et description du besoin de manière générale.

La deuxième partie décrit les spécifications techniques liées à cette acquisition, comme par exemple :

- Spécifications techniques liées à l'équipement : pièces, matériaux, ...
- Spécifications techniques liées à la documentation. Le fournisseur doit être capable de fournir les documents techniques suivants :
  - o Documentations liées à l'équipement : plan, certificats matières, ...
  - o Documentation électrique, instrumentation et contrôle : schéma électrique, certificats d'étalonnage, ...
  - o Instructions d'utilisation : mode opératoire, instruction de sécurité, ...
  - o Instructions de maintenance : instructions de maintenance préventive, liste des différentes pièces détachées, ...
- Spécifications techniques liées à l'organisation du projet : réception, transport, installation, démarrage, ...
- Spécifications techniques liées aux garanties.

La troisième partie décrit les spécifications qualité de l'équipement, comme par exemple :

- Performances techniques à garantir : volume d'agitation, vitesse maximale, ...
- Qualité des matériaux : soudures, finitions de surface, ...
- Spécifications techniques : précisions des fournisseurs de pièces, certificats des instruments de mesure, ...
- Sécurité au poste de travail : conformité à la réglementation en vigueur, aux normes de sécurité, d'environnement et au code du travail
- Contraintes liées à l'exploitation : besoin en utilités et énergie, contraintes de conception, ...

La conception, la documentation, la mise en service et exploitation devront respecter les exigences des BPF en vigueur, ainsi que les procédures internes de l'entreprise.

## D. Qualification de Conception (QC)

### 1. Définition et objectif

La Qualification de Conception (QC) est l'élément suivant la rédaction du Cahier des Charges Utilisateurs (CCU) dans le processus de validation de nouveaux équipements. Elle est définie dans les BPF comme la « **vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé** » [11]. Elle doit permettre de démontrer que les exigences des utilisateurs de l'équipement (décrites dans le CCU) sont prises en compte dans l'offre du fournisseur. La QC doit être réalisée avant le passage de commande et correspond à l'approbation de l'offre du fournisseur de l'équipement. La conformité de la conception aux BPF doit également être démontrée et documentée. La QC doit être clôturée avant le début des rédactions des protocoles de QI, QO et QP.

### 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

La notion de QC était déjà présente dans l'annexe 15 des BPF avant la révision du 30 décembre 2016 sous la forme de 2 paragraphes (9 et 10) [15] :

- Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de la conception (QC).
- La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.

Cependant, la révision de l'annexe 15 a modifié les paragraphes concernant la QC, afin d'y faire figurer la vérification des exigences formulées dans le CCU. La notion de QC est dorénavant définie dans la partie 3 (Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes) sous la forme d'un paragraphe (3.3) tel que : « **La qualification de la conception (QC) 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 cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception** » [11].

### 3. Composition

La Qualification de Conception (QC) ne comporte pas de protocoles de tests tels que ceux que l'on retrouve dans les QI, QO et QP. Elle est la somme de tous les documents tels que les plans de construction, les spécifications d'installation et les spécifications fonctionnelles, ...

Généralement, la QC se déroule en 5 étapes :

- **Étape 1** : analyse des offres techniques et commerciales des fournisseurs par rapport aux besoins utilisateurs et aux exigences réglementaires ;
- **Étape 2** : identification des éventuels écarts entre la solution technique proposée par le fournisseur et les demandes de l'acheteur ;
- **Étape 3** : discussion avec le fournisseur, si des écarts sont relevés, pour qu'il justifie ou corrige chacun des écarts ;
- **Étape 4** : évaluation de l'impact des écarts entre les besoins exprimés et la conception proposée par le fournisseur pour acceptation ou refus des solutions proposées ;
- **Étape 5** : conclusion de la revue et autorisation de passage à l'étape suivante de qualification, à condition que la QC soit conforme aux exigences formulées dans le CCU et aux BPF.

Concernant les équipements, la QC doit par exemple vérifier la conformité aux BPF, des spécifications suivantes : le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination ; les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun

risque pour le produit ; le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux ; le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination ; les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer des impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée ; etc.

## E. Test d'Acceptation en Usine (TAU) / Test d'Acceptation sur Site (TAS)

### 1. Définition et objectifs

La réalisation de Tests d'Acceptation en Usine (TAU) et de Tests d'Acceptation sur Site (TAS) démontre un suivi qualité de la commande. Comme indiqué dans les BPF, il n'est pas obligatoire de réaliser un TAU et un TAS mais il peut être intéressant de les mettre en place, en particulier, si l'équipement intègre une technologie nouvelle ou complexe. Ils sont réalisés uniquement sur les nouvelles installations car ces deux étapes impliquent le fournisseur.

Le Test d'Acceptation en Usine (TAU) consiste en la validation de l'équipement chez le fournisseur par l'entreprise. Il s'agit d'une vérification générale de la commande qui est réalisée chez le fournisseur avant livraison sur site de l'équipement. Le TAU est d'autant plus important car il permet de vérifier et de corriger, le cas échéant, la documentation technique et qualité de l'équipement. Si des éléments généraux ne satisfont pas au(x) besoin(s) établi(s) dans le CCU, il permet de le(s) mettre en évidence et de faire rectifier les non-conformités tant que l'équipement est chez le fournisseur. Le TAU permet l'autorisation de l'envoi de l'équipement sur le site client.

Le Test d'Acceptation sur Site (TAS) consiste à effectuer les mêmes vérifications que le TAU mais cette fois-ci, directement sur site (avec utilisation des utilités et des conditions environnementales de l'utilisateur). L'objectif est de vérifier que l'équipement n'a pas été endommagé pendant le transport et lors de son installation sur site. D'autre part, le TAS permet également de vérifier le système d'un point de vue fonctionnel dans son environnement définitif. Une fois le TAS clôturé, l'équipement passe sous la responsabilité du client.

Le TAU et le TAS permettent au client de s'appropriier l'équipement lors de la participation aux tests fournisseurs et ainsi faire le lien avec les documents de conception. Ils permettent également au fournisseur de transmettre ses connaissances à travers des formations qui sont généralement dispensées en fin de TAS aux différents utilisateurs du site.

### 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

Avant la révision du 30 décembre 2016, il n'était fait aucune mention du Test d'Acceptation en Usine (TAU) et du Test d'Acceptation sur Site (TAS) dans l'annexe 15 des BPF [15]. La révision de l'annexe 15 a introduit la notion de TAU/TAS dans la partie 3 (Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes) sous la forme de quatre paragraphes (3.4 à 3.7) [11] :

- **L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évalué, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.**
- **Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes au CCU ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.**
- **Si cela est approprié et justifié, une revue 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.**
- **Le TAU peut être complété par l'exécution d'un TAS après réception de l'équipement sur le site de fabrication.**

### 3. Composition

Les essais de TAU sont constitués, à minima, des vérifications suivantes :

- Vérification de l'aspect général de l'équipement (soudures, dimensions, ... ) ;
- Vérification de la présence et de la conformité de la documentation demandée dans le CCU ;
- Vérification fonctionnelle en marche normale et dégradée ;
- Vérification de la conformité des écrans de supervision.

L'ensemble de ces vérifications peuvent être tracées dans un protocole et un rapport permettant d'assurer la traçabilité. Si une déviation est relevée, elle doit être évaluée par le service qualité, qui jugera la criticité de cet écart. Une déviation peut-être non bloquante ou bloquante pour la livraison sur site, impliquant dans ce deuxième cas, la réalisation d'un nouveau TAU.

Les essais de TAS sont constitués, à minima, des mêmes vérifications que celles effectuées lors du TAU ainsi que des vérifications suivantes inhérentes à l'installation au site de l'entreprise :

- Vérification de l'installation et de la connexion aux utilités ;
- Vérification fonctionnelle en marche normale et dégradée avec les utilités du site.

Si une déviation non bloquante a été relevée durant le TAU, elle doit être relevée lors du TAS.

L'annexe 15 des BPF offre la possibilité « si cela est approprié et justifié » de réaliser une revue de la documentation et certains tests au moment du TAU/TAS, sans nécessité d'être répétés lors des étapes de QI/QO s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité [11]. Il s'agit de la « capitalisation », autrement dit de valoriser les essais réalisés lors des phases des TAU/TAS, lorsqu'ils sont communs aux requis des tests de QI et QO. L'évaluation pour définir si les tests réalisés en TAU/TAS nécessitent d'être refaits sur site, doit prendre en compte l'impact du transport, de l'installation de l'équipement (raccordement aux utilités et aux équipements en amont et en aval) mais aussi l'impact des conditions de travail (conditions environnementales : température, humidité, ... et la tenue du personnel) et vérifier qu'il n'y a pas eu de modification sur l'équipement postérieurement à l'essai, susceptible d'en modifier le résultat.

## F. Qualification d'Installation (QI)

### 1. Définition et objectif

L'annexe 15 des BPF définit la Qualification d'Installation (QI) comme la « **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** » [11]. Le protocole de QI sera donc rédigé, approuvé puis exécuté afin de fournir les preuves documentées que l'équipement a été installée conformément aux exigences des spécifications de conception. La QI consiste en une vérification statique, sans mise en fonctionnement de l'équipement, dont l'objectif est de prouver qu'il est installé de manière conforme aux spécifications du Cahier des Charges Utilisateur (CCU) ainsi qu'aux exigences des BPF.

### 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

La notion de QI était déjà présente dans les BPF avant la révision du 30 décembre 2016 sous la forme de deux paragraphes (11 et 12) [15] :

- La qualification de l'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications.
- La QI doit comporter au minimum les éléments suivants :
  - o Installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ;

- Collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien du fournisseur ;
- Exigences en matière d'étalonnage ;
- Vérification des matériels de construction.

La révision de l'annexe 15 a modifié les paragraphes concernant la QI, afin d'y faire figurer la nécessité de réaliser une QI sur les utilités également. De plus, elle a inclus aux éléments que doit comporter la QI, la « vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ». Ces critères prédéfinis correspondant aux spécifications attendues sont renseignés dans le CCU. La QI est dorénavant intégrée dans la partie 3 (Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes) sous la forme de deux paragraphes (3.8 et 3.9) [11]:

- **La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.**
- **La QI doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :**
  - **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 ;**
  - **Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;**
  - **Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;**
  - **Étalonnage des instruments ;**
  - **Vérification des matériaux de construction.**

### 3. Composition

Si un Test d'Acceptation en Usine et un Test d'Acceptation sur Site (TAU/TAS) de l'équipement ont été effectués et que cela est approprié et justifié, certains des tests réalisés n'auront pas besoin d'être répétés lors de la Qualification d'Installation (QI). Cependant ces tests ainsi que leurs résultats devront être incorporés au protocole de QI et leur non-réalisation devra être justifiée, comme indiqué dans la figure 3 ci-dessous.

Les points suivants peuvent faire l'objet d'une vérification dans le cadre d'une QI :

- Vérification de la conformité des résultats du TAU/TAS le cas échéant ;
- Vérification de la documentation (documents demandés dans le CCU : certificats matières, certificats soudeurs, ...) ;
- Vérification de la conformité du dossier technique (plans, fiches techniques, certificats d'étalonnage, ...) ;
- Vérification de la concordance entre les plans et l'équipement (schémas électriques, pneumatiques, ...) ;
- Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux plans « tel que construit » (schéma de principe, plan d'implantation...) :
  - Repérage de tous les instruments, équipements, pièces spéciales, tuyauteries, accessoires en ligne, ... conformément aux schémas,
  - Conformité de tous les composants du système,
  - Bon montage des équipements ;
- Vérification de l'aspect de l'équipement (absence de rayures, absence d'angle aiguë, ...)
- Vérification de la conformité des matériaux de construction en contact avec les produits :
  - Matériaux de qualité contact alimentaire attestée par un certificat matière,
  - Vérification visuelle pour assurer l'intégrité des pièces,
  - Présence d'un certificat de rugosité ;

- Vérification de la conformité métrologique des instruments de mesure (certificat d'étalonnage, vérification de toute la chaîne de mesure, ...) ;
- Vérification des tuyauteries (absence de bras morts, étanchéité, soudures, ...) ;
- Vérification de la conformité des filtres ;
- Vérification de la conformité des utilités raccordées ;

Pour chacune de ces vérifications, des critères d'acceptation doivent être définis à l'avance dans le protocole de QI.

Un rapport de QI sera rédigé afin de présenter les résultats des tests effectués. Tous les écarts observés feront l'objet d'une fiche de déviation et les mesures correctives devront faire l'objet d'une Demande d'Action Corrective (DAC). Une évaluation de la criticité de la déviation sera également effectuée et déterminera la suite du protocole de QI (tel que représenté dans la figure 3 ci-dessous) :

- Si la déviation est jugée mineure, le passage en QO est autorisé. La déviation devra cependant être tracée et faire l'objet d'une DAC afin d'assurer son suivi et sa mise en conformité.
- Si la déviation est jugée majeure, le passage en QO n'est pas autorisé. L'équipement devra être remis en conformité, puis dans un second temps un nouveau protocole de QI sera déroulé.

Le déroulement du protocole de Qualification d'Installation (QI) est représenté à la figure 3 ci-dessous :

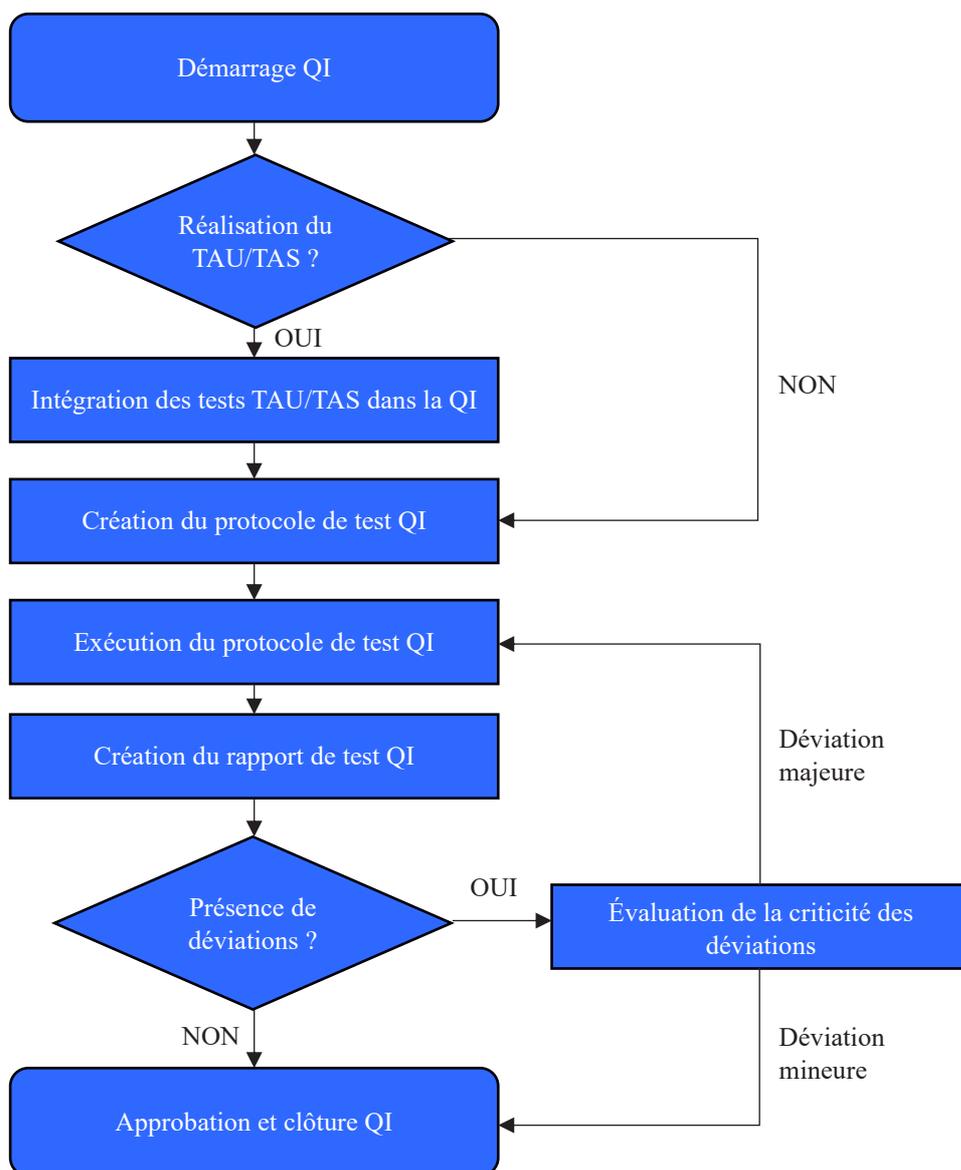


Figure 3 : Représentation du déroulement du protocole de Qualification d'Installation (QI) [18]

Le passage à l'étape de QO ne pourra s'effectuer qu'après que le rapport de QI soit clôturé, ainsi que signé et approuvé par le service Assurance Qualité.

## G. Qualification Opérationnelle (QO)

### 1. Définition et objectif

L'annexe 15 des BPF définit la Qualification Opérationnelle (QO) comme la « **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** » [11]. Le protocole QO sera rédigé, approuvé puis exécuté pour fournir les preuves documentées que l'équipement fonctionne selon les spécifications fonctionnelles de l'installation conformément aux spécifications du Cahier des Charges Utilisateur (CCU) ainsi qu'aux exigences des BPF. A contrario de la QI, la QO consiste en une vérification dynamique, avec mise en fonctionnement de l'équipement, dont l'objectif est de vérifier et de tester tous les paramètres de fonctionnement des sous-systèmes, instrumentation, automatismes, alarmes et systèmes d'enregistrements de l'équipement dans les conditions réelles d'utilisation.

Une Qualification d'Installation (QI) conforme est un prérequis à la Qualification Opérationnelle (QO). Cependant la QI et la QO peuvent être fusionnées dans le cas de système simple. On parle alors d'une Qualification de l'Installation / des Opérations (QIO).

### 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

La notion de QO était déjà présente dans les BPF avant la révision du 30 décembre 2016 sous la forme de trois paragraphes (13, 14 et 15) [15] :

- La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation.
- La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :
  - o Essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements
  - o Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du « pire cas » (« worst case »).
- Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une « libération » officielle des installations, systèmes et équipements.

La révision de l'annexe 15 a modifié les paragraphes concernant la QO, afin d'y faire figurer la possibilité, selon la complexité de l'équipement, de réaliser simultanément la QI et la QO au travers d'une qualification de l'installation/des opérations (QIO). La QO est dorénavant intégrée dans la partie 3 (Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes) sous la forme de trois paragraphes (3.10, 3.11 et 3.12) [11] :

- **La QO est normalement effectuée après la QI, 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 (QIO).**
- **La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :**
  - o **Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;**
  - o **Tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).**

- **Une QO 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.**

### 3. Composition

Les points suivants peuvent faire l'objet d'une vérification dans le cadre d'une QO :

- Vérification du fonctionnement des alarmes et sécurités (bouton d'arrêt d'urgence, ouverture carter, ...)
- Vérification des fonctions élémentaires (mise sous/hors tension, ...) et signalétiques (voyants, affichage, ...)
- Vérification des vues d'écran des Interfaces Homme Machine (IHM)
- Vérification du fonctionnement en marche normale et en marche dégradée
- Vérification des fonctions de l'équipement avec différents paramètres limite (vitesse, volume, ...)
- Vérification de la présence des procédures d'utilisation et des modes opératoires des fonctions de l'équipement (nettoyage compris)
- Vérification de l'étalonnage et de la métrologie des instruments
- Vérification de la fonction nettoyage de l'équipement.

Les tests doivent être développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu. Ils doivent également permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement. Les limites d'exploitation sont différentes en fonction du type de fonctionnalité et du produit fabriqué. Par conséquent, les tests doivent tester les limites supérieures et inférieures d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case ») pour chaque fonction de l'équipement. Le « worst case » est défini dans les BPF comme la « 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 » [11]. En résumé, il s'agit des conditions les plus défavorables envisageables lors de l'utilisation normale. La détermination des paramètres limites est donc une étape cruciale, permettant de valider une plage d'utilisation future des paramètres.

Le déroulement du protocole de Qualification Opérationnelle (QO) est identique au protocole de Qualification d'Installation (QI) et peut donc être représenté via la figure 3 également. Un rapport de QO sera rédigé afin de présenter les résultats des tests effectués. Tous les écarts observés feront l'objet d'un traitement identique à celui décrit dans le protocole de QI (suivi via fiche de déviation et DAC). Le passage à l'étape de Qualification de Performance (QP) ne pourra s'effectuer qu'après que le rapport de QO soit clôturé, ainsi que signé et approuvé par le service Assurance Qualité.

Selon le fonctionnement et l'utilisation de certains matériels, il arrive que seules les QI et QO soient requises. Pour le matériel dont l'utilisation suffit à relever un fonctionnement correct et qui est contrôlé ou calibré à intervalles réguliers (pH-mètre, balance, ...), on se contente de la QI et la QO sans réaliser de QP.

## H. Qualification de Performance (QP)

### 1. Définition et objectif

L'annexe 15 des BPF définit la Qualification de Performance (QP) comme la « **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** » [11]. La QP s'inscrit comme la dernière étape du projet de qualification d'un équipement, elle fait suite à l'approbation des protocoles de QI et de QO. Elle a pour objectif de vérifier que les paramètres qualifiés en QO sont reproductibles et efficaces en fonctionnement de routine. C'est pourquoi il est indispensable que la QP soit exécutée en situation « réelle » de production avec le produit le plus défavorable (« worst case »). Si les résultats des tests sont conformes sur le produit « worst case », alors ils seront conformes sur des produits moins critiques.

Dans certains cas, il peut être préférable d'effectuer la Qualification de Performance (QP) en même temps que la Qualification Opérationnelle (QO) ou la Validation de Procédé (VP). Dans ce cas, cette approche doit figurer et être justifiée dans le Plan Directeur de Validation (PDV). Dans le cas où la QP est réalisée conjointement avec la QO, il faudra tester l'équipement dans son intégralité avec le produit « worst case » réel, ou avec un produit placebo qui imite exactement ses caractéristiques. La limite entre QP et VP est parfois très floue et dépend des sites, de équipements et des définitions données à chaque terme. Il faut cependant garder à l'esprit que si la VP teste les paramètres de fonctionnement spécifiques d'un seul produit, la QP doit tester les paramètres de fonctionnement extrêmes de l'équipement, de sorte que les VP de plusieurs produits puissent être utilisés pour constituer la QP d'un équipement. Une QP bien faite offre de plus grandes garanties sur la fiabilité de l'équipement et permettra une certaine flexibilité lors de l'introduction de nouveaux processus de production, surtout si ceux-ci ont des paramètres de processus dont les valeurs se situent dans la gamme déjà testée. La QP est réalisée pour un équipement en utilisant le produit « worst case ». A contrario chaque produit, fabriqué sur le site, a sa propre VP qui est nécessaire pour obtenir l'autorisation de production et de commercialisation. La qualification des machines est une condition préalable à la validation du procédé, qui est une condition préalable à la commercialisation de tout produit.

## 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

La notion de QP était déjà présente dans les BPF avant la révision du 30 décembre 2016 sous la forme de trois paragraphes (16, 17 et 18) [15] :

- La qualification des performances (QP) doit suivre le passage réussi des stades de qualification installation et de qualification opérationnelle.
- La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :
  - o Essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
  - o Essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.
- Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.

La révision de l'annexe 15 a modifié les paragraphes concernant la QP, afin d'y faire figurer la nécessité, de réaliser les tests sur le « pire cas » (« worst case » en anglais). La QP est dorénavant intégrée dans la partie 3 (Étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes) sous la forme de deux paragraphes (3.13 et 3.14) [11] :

- **La QP doit normalement être effectuée après qu'une QI et qu'une QO aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que la QO ou la validation du procédé.**
- **La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :**
  - o **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 ;**

- **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.**

### 3. Composition

Le protocole de Qualification de Performance s'effectue via l'utilisation de matériaux de production, de substituts qualifiés ou d'un produit de simulation, présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales (placebo) avec les tailles de lots correspondant au « worst case ». Les tests enveloppent généralement la gamme de fonctionnement du procédé visé.

Les points suivants peuvent faire l'objet d'une vérification dans le cadre d'une QP :

- Vérification du fonctionnement général avec un ou des placebos permettant de tenir compte de la variabilité produit (écoulement, viscosité, ...) ;
- Vérification de la reproductibilité et de la capacité machine sur trois essais ;
- Vérification de la ligne complète avec les équipements en amont et en aval ;
- Vérification, en intégrant volontairement des défauts, de la détection de ceux-ci par les cellules de détection ou les éléments de contrôle en ligne.

Afin de prouver la reproductibilité, la QP est généralement réalisée sur trois lots consécutifs. Il s'agit d'avoir une répétition représentative de la production industrielle, permettant d'évaluer la variabilité du procédé.

L'efficacité doit également être prouvée par des résultats concrets. L'idée est de réaliser des contrôles supplémentaires prédéfinis sur ces trois lots, associés aux contrôles de routine afin de faire une analyse complète des dérives possibles sur le produit « worst case ». Les analyses doivent démontrer que les résultats obtenus sont conformes aux spécifications préétablies dans le protocole et restent stables sur la production de routine.

Les tests de performance à réaliser, l'approche de validation ainsi que l'objectif du test, le mode opératoire à suivre, les critères d'acceptation seront détaillés dans le protocole de qualification des performances. Les résultats seront ensuite formalisés dans un rapport de QP.

L'approbation du rapport de Qualification de Performance (QP) par le service Assurance Qualité démontrera que l'équipement porte le statut « qualifié » et permettra son utilisation en routine.

## IV. Partie 4 – Maintien du statut « Qualifié » des équipements

### A. Maîtrise des changements : Change Control (CC) / Qualification de Modification (QM)

#### 1. Définition et objectifs

Dans le préambule (partie Principe) de l'annexe 15 des BPF, il est indiqué que « **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** » [11]. Les fabricants doivent donc mettre en place un système de gestion des modifications afin de maîtriser l'impact des modifications apportées aux installations, équipements, utilités et procédés.

L'annexe 15 des BPF définit le contrôle des changements (ou Change Control en anglais) comme le « **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** » [11].

Dès lors qu'un équipement est qualifié et un procédé validé, le concept de « Change Control » devient particulièrement important. Le processus de gestion des changements doit décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'un équipement de production ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. La maîtrise des modifications peut être assurée au moyen de la réalisation d'une évaluation d'impact pour chaque changement par une équipe pluridisciplinaire. Le Change Control (CC) est directement associé à un plan d'actions qui relate et garantit le fait que l'équipement est maintenu dans un statut « qualifié ».

Tout changement non déclaré et non géré est une entorse aux normes des autorités réglementaires : BPF, GMP et cGMP. C'est pourquoi le système Change Control est systématiquement inspecté par les autorités compétentes lors des inspections.

#### 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

La notion de maîtrise des changements était déjà présente dans les BPF avant la révision du 30 décembre 2016 sous la forme de deux paragraphes (43 et 44) [15] :

- Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première, d'un composant du produit, du matériel de production, de l'environnement (ou du site) de fabrication, de la méthode de production ou d'essai ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. Les procédures de maîtrise des changements doivent garantir la production de données suffisantes en vue de démontrer que le procédé modifié aboutira à un produit de la qualité souhaitée et conforme aux spécifications approuvées.
- Tous les changements susceptibles d'influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé doivent être demandés, documentés et acceptés de façon formelle. Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification des installations, systèmes et équipements sur le produit, y compris en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des requalifications et des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

La révision de l'annexe 15 a remodelé les paragraphes concernant la maîtrise des changements, afin d'y faire figurer les notions introduites par les guidelines ICH Q8, Q9 et Q10, notamment sur la

gestion du risque qualité et du système de qualité pharmaceutique. La maîtrise des changements constitue dorénavant la partie 11 (Contrôle des changements) de l'annexe 15, et est constitué de sept paragraphes (11.1 à 11.7) [11] :

- **Le contrôle des changements constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être traité au sein du système qualité pharmaceutique.**
- **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.**
- **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.**
- **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 planifier la nécessité de validation, vérification ou nouvelle qualification du procédé.**
- **Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.**
- **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.**
- **Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.**

### 3. Les étapes d'un Change Control

#### *a) Création d'une demande de changement*

C'est le service « demandeur » du changement qui sera en charge de suivre le projet de sa mise en place jusqu'à sa clôture. Avant la formalisation d'une demande de changement, le demandeur doit réunir toutes les informations préalables, nécessaires pour l'évaluation de l'impact de la modification.

Cette demande est tracée au moyen d'un formulaire « Change Control » sur lequel doivent figurer les informations suivantes :

- La nature du changement ;
- La description de l'état existant et l'état après modification ;
- Les raisons de la modification (objectif et résultats attendus) ;
- Le planning de mise en œuvre du changement (déroulé des travaux, identification des intervenants).

Une fois complété, le formulaire Change Control est adressé au service Assurance Qualité qui l'enregistre et le référence.

#### *b) Évaluation de l'impact*

Tout changement avant d'être mis en place, doit être évalué par le comité de Change Control afin de mesurer les impacts potentiels directs ou indirects sur la qualité du produit et sur la conformité réglementaire. Ce comité est un groupe multidisciplinaire constitué d'un représentant des services

concernés (Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Fabrication, Logistique, ...). Ils doivent être qualifiés, avoir l'expérience et l'autorité pour évaluer l'importance et l'accessibilité du changement proposé. Le demandeur doit apporter l'ensemble des éléments concernant sa proposition de changement auprès du comité afin que ce dernier possède toutes les bases de réflexion.

L'évaluation d'impact réalisée au cours de la demande de changement permet d'identifier le besoin en termes de requalification afin de garantir le maintien du statut qualifié de l'équipement. L'impact évalué lors de la demande de changement peut être divisé en deux cas de figures :

- Impact « Qualité » : le changement implique des modifications sur le produit, sur l'équipement qualifié ou sur le process validé ;
- Impact « Non-Qualité » : la modification n'entraîne aucune incidence significative sur l'équipement ou le procédé, d'un point de vue BPF.

### *c) Actions à mener*

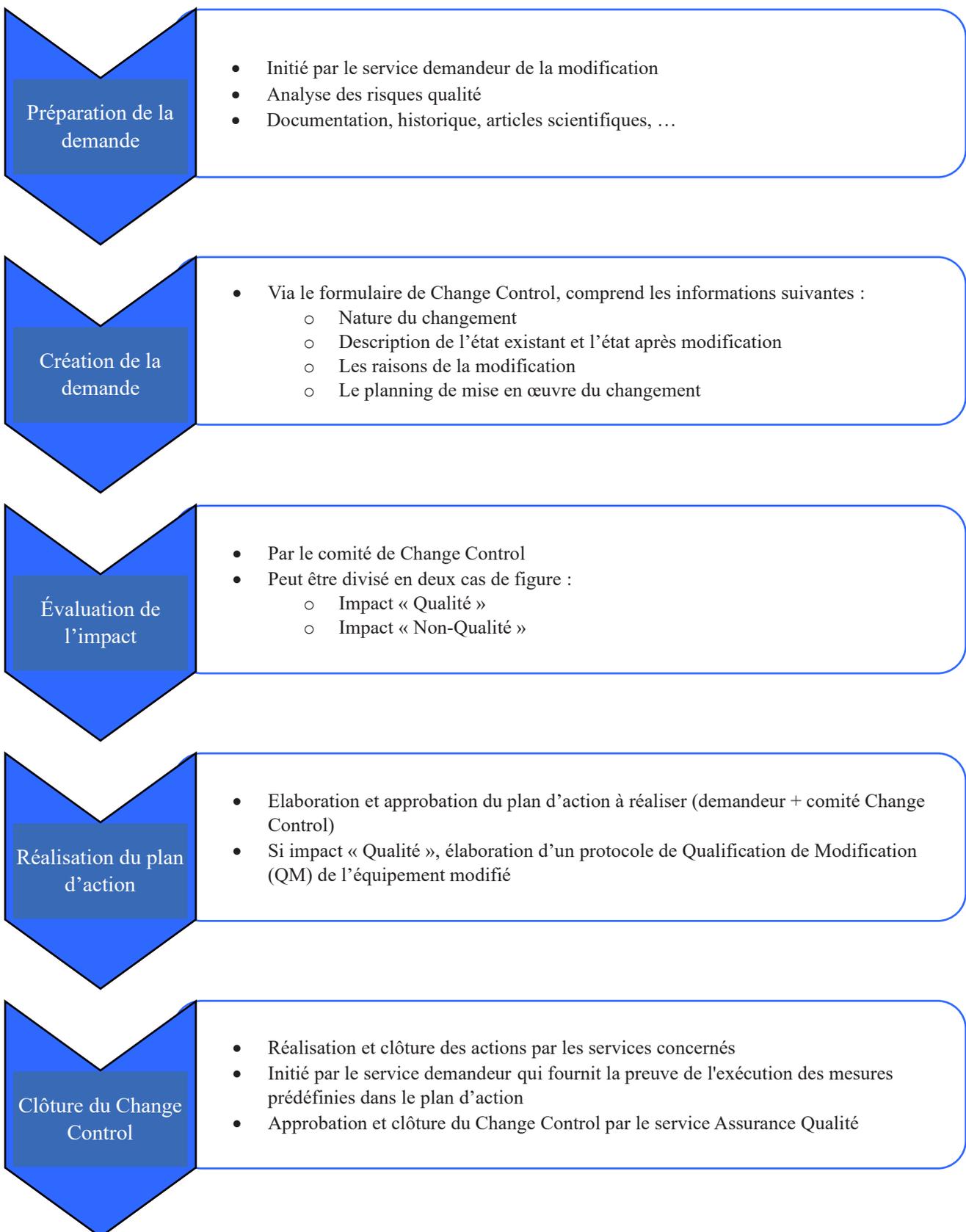
Il est important, s'il y a impact « Qualité », de définir le type d'action à mener. Cette réflexion, pouvant par exemple être basée sur une analyse de risques, aboutira sur un plan d'action définissant les interventions à réaliser sur le processus de qualification/validation initial. Les aspects opérationnels qui découlent du plan d'action sont de la responsabilité du demandeur qui devra les tracer, de sorte qu'il puisse en justifier lors de la clôture de la demande. Le demandeur s'assure que toutes les actions ont été réalisées et documentées. De plus, il est en charge du suivi de la mise en application du changement.

Concernant spécifiquement les équipements, si des modifications sont évaluées comme entraînant un impact sur la qualité du produit fabriqué alors l'équipement sera statué « à requalifier » : on parle alors de Qualification de Modification (QM). La QM n'est pas un protocole de qualification à proprement parler, elle consiste en la réalisation d'un protocole de Qualification d'Installation (QI), de Qualification Opérationnelle (QO) et/ou de Qualification de Performance (QP) en fonction de la nature de la modification. Les paramètres vérifiés lors de cette QM sont les mêmes que ceux effectués lors des QI, QO et QP sur un équipement neuf. Cependant, il n'est pas nécessaire de requalifier complètement l'équipement, seule la modification et ses implications seront qualifiées. Par exemple, dans le cas de la modification d'une pompe de poussée en sortie de mélangeur, on ne réalisera les protocoles de QI, QO et QP que sur la nouvelle pompe (identification pompe, fonctionnement pompe, ...) ainsi que sur le nettoyage du mélangeur. Les autres fonctions (agitation, ...), si la modification ne les impacte pas, n'auront pas besoin de faire l'objet d'une requalification. Néanmoins, si l'équipement a subi des modifications ayant un impact majeur sur son installation, la requalification doit suivre la même procédure que pour un équipement neuf.

### *d) Clôture*

La clôture de la demande de changement ne pourra se faire qu'après réalisation de toutes les actions prévues. Une fois le dossier complété et toutes les actions réalisées, le demandeur initie la clôture de la demande de modification auprès du service Assurance Qualité. Le demandeur fournit alors la preuve de l'exécution des mesures prédéfinies par le comité de Change Control ainsi que la référence des documents nécessaires à la clôture. Le service Assurance Qualité clôture la demande sur le formulaire Change control puis l'archive en vérifiant les preuves apportées par le demandeur.

On peut schématiser le processus de traitement d'une demande de modification par la figure 4 ci-dessous.



**Figure 4 : Représentation du déroulement d'un Change Control**

[19]

## B. Requalification périodique : Revue de Qualification (RQ)

### 1. Définition et objectifs

Dans la partie 1 (Organisation et planification de la qualification et de la validation) de l'annexe 15 des BPF, il est indiqué que : « **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** » [11]. De plus l'annexe 15 définit la notion de cycle de vie comme l' « **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** » [11].

Par conséquent selon les BPF, l'ensemble des installations, utilités, équipements et systèmes informatisés doivent donc être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer l'absence d'apparition dans le temps de dérive, pouvant avoir un impact sur le produit fini. Afin d'assurer la pérennité et la reproductibilité des équipements dans le temps, les éléments suivants doivent être mis en place :

- Un programme de maintenance préventive ;
- Un suivi métrologique des instruments de mesure (balance, capteur de température, ...) ;
- Une revue périodique de qualification.

La maintenance préventive et le suivi métrologique sont sous la supervision du service Technique tandis que la revue périodique est sous la responsabilité du service Qualification.

La Revue périodique de Qualification des équipements (RQ) doit permettre de :

- S'assurer que la qualification initiale réponde aux critères définis dans la procédure de qualification de l'entreprise ;
- Juger si une requalification partielle ou complète est nécessaire ;
- Assurer dans le temps l'état qualifié des équipements de production ;
- S'assurer que les conditions de clôture de la qualification ont été respectées (DAC, ...) ;
- Faire un état des lieux de l'équipement et de dégager des problèmes récurrent.

La périodicité de requalification de ces systèmes sera définie aux vues de leur impact qualité et des dérives potentielles de l'équipement. Cette périodicité est définie dans le Plan Directeur de Validation.

### 2. Impact de la révision du 30 décembre 2016

Avant la révision du 30 décembre 2016, la notion de requalification périodique était entremêlée avec celle de revalidation sous la forme d'un paragraphe (45) tel que : « Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation. » [15].

La révision de l'annexe 15 a séparé les concepts de revalidation et de requalification, afin d'accentuer la nécessité de prise en compte de la possibilité d'apparition de déviations avec le temps dans le statut qualifié des équipements. La requalification périodique constitue dorénavant la partie 4 (Re-qualification) de l'annexe 15, et est constitué de deux paragraphes (4.1 et 4.2) [11] :

- **Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle.**
- **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 avec le temps doit être évaluée.**

### 3. Composition

La Revue périodique de Qualification (RQ) est basée sur l'examen documentaire des données suivantes, concernant l'équipement revu :

- État des qualifications initiales de l'équipement concerné par la revue, afin de vérifier que les tests minimums répondant aux critères de qualification actuels ont été respectés ;
- Liste des Change Control (CC) affectant l'équipement, afin d'évaluer l'impact de tous les changements sur le système depuis sa dernière qualification ;
- Liste des Demandes d'Action Corrective (DAC) affectant l'équipement, afin d'évaluer la récurrence des déviations et leur impact sur le statut « qualifié » ;
- Liste des Ordres de Travail (maintenance préventive, suivi métrologique) affectant l'équipement, afin d'évaluer l'effet cumulatif des interventions sur l'état « qualifié ».

Un Ordre de Travail (OT) est un document créé par le service Technique, contenant les spécifications d'un service à exécuter. Il permet d'autoriser les techniciens de terrain à effectuer le travail et assure la traçabilité des opérations de maintenance préventive et de suivi métrologique.

Ces données permettent d'attester et de vérifier l'absence de dérives apparues sur l'équipement au cours de son cycle de vie.

La Revue de Qualification (RQ) va donc permettre de confirmer ou non le statut « qualifié » des équipements au cours du temps. Dans le cas où la conclusion de la RQ ne permettrait pas d'assurer le statut « qualifié » des équipements, une requalification doit être envisagée. Lors de la requalification, les tests effectués et/ou le nombre d'exécutions de ceux-ci peuvent être diminués ou simplifiés par rapport à la qualification initiale. Dans ce cas, les tests et modalités seront décrits dans un protocole distinct du protocole initial, sous forme de Qualification de Modification (QM).

L'approbation du rapport de Revue périodique de Qualification (RQ) par le un comité de validation (en présence du Pharmacien Responsable du site) démontrera que le statut « qualifié » de l'équipement est maintenu ou que l'équipement doit faire l'objet d'une requalification.

On peut schématiser le processus de Revue périodique de Qualification (RQ) par la figure 5 ci-dessous :

ÉTAPES	RESPONSABLES	ACTIONS
<b>1- Préparation* :</b>  <i>Chaque responsable des actions listées dans ce tableau fera parvenir celles-ci au service Qualification.</i>	Service Qualification	<ul style="list-style-type: none"> <li>- État des qualifications initiales des équipements concernés</li> <li>- État des dernières revues de qualification des équipements concernés</li> </ul>
	Assurance Qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste des Change Control affectant les équipements concernés</li> <li>- Liste des Demandes d'Action Corrective affectant les équipements concernés</li> </ul>
	Service Technique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste des Ordres de Travail affectant les équipements concernés</li> </ul>
<b>2- Rédaction du rapport</b>	Service Qualification	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des documents transmis</li> </ul>
<b>3- Approbation du rapport</b>	Comité de validation Pharmacien Responsable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas de remarque critique, une réunion du comité de validation pourra être déclenchée afin de suivre l'état d'avancement du/des plans d'actions et des actions de requalification à mener.</li> <li>- Décisions découlant de la revue de qualification : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Actions correctives à mettre en place ;</li> <li>o Evolution par rapport à l'année précédente ;</li> <li>o Modification des contrôles en vigueur ;</li> <li>o Approbation.</li> </ul> </li> </ul>
<b>4- Enregistrement</b>	Assurance Qualité	/
<b>5- Archivage</b>	Assurance Qualité	/

\* Les éléments traités couvriront la période allant soit :  
- de la date de dernière qualification initiale (hors QM) à la date de début de revue,  
- de la date de dernière revue à celle de la nouvelle en préparation.

**Figure 5 : Représentation du déroulement d'une Revue périodique de Qualification (RQ) des équipements**

[20]

## V. Partie 5 – Cas pratique au sein de l'industrie pharmaceutique d'une revue de qualification des équipements

### A. Mise en place d'une procédure de revue de qualification

#### 1. Introduction

Suite à l'évolution de l'Annexe 15 des BPF et à la mise en place de nouvelles exigences sur le cycle de vie ainsi que sur le maintien du statut « qualifié » des équipements dans le temps, les entreprises pharmaceutiques ont mis à jour leur stratégie de surveillance et de requalification de leurs équipements. C'est notamment au travers de la création de la Revue périodique de Qualification (RQ), que les fabricants peuvent fournir aujourd'hui, aux autorités de santé, la preuve du maintien du statut « qualifié » de leurs équipements.

Dans cette partie, nous allons voir la création d'une procédure fictive de revue de qualification des équipements au sein d'un façonneur pharmaceutique.

#### 2. Objectif et domaine d'application

La procédure de revue de qualification a pour objet de définir et de décrire le contenu (méthodologie, organisation) de la revue de qualification.

La RQ a pour objectif, sur une période d'étude clairement définie de :

- S'assurer que la qualification initiale de l'équipement réponde aux critères définis dans la procédure de qualification ;
- Juger si une requalification partielle ou complète de l'équipement est nécessaire ;
- Assurer dans le temps l'état qualifié des équipements ;
- S'assurer que les conditions de clôture de la qualification initiale ont été respectées (DAC, OT, ...)
- Faire un état des lieux de l'équipement et de dégager des problèmes récurrents.

Elle concerne les équipements critiques de production qui ont fait l'objet d'une qualification initiale. La liste des équipements qualifiés est gérée dans la Master List de qualification (ML). La totalité des équipements sont regroupés par famille afin de faciliter la gestion des données relatives aux revues de qualification (par exemple : équipements de fabrication d'ampoules, tanks de stockage, équipements de remplissage d'ampoules, station de nettoyage, encartonneuses, ...). La RQ sera donc réalisée pour une famille d'équipements. Cependant, elle devra, lors de sa réalisation, prendre en compte et évaluer chaque équipement de façon dissociée.

Chaque équipement de production ainsi que les utilités doivent, sur une période de 5 ans maximum, faire l'objet d'une revue de qualification.

#### 3. Modalités de mise en œuvre

##### a) *Création d'un planning de revue de qualification*

Avant la réalisation d'une revue de qualification d'un équipement, il est nécessaire de construire un planning des revues de qualification, afin de déterminer l'ordonnancement des revues de qualification. Dans ce but, l'entreprise pourra réaliser une analyse de criticité afin de déterminer des indices de cotation permettant d'attribuer un score par famille d'équipements. Au travers de ces scores, le fabricant déterminera quelles familles d'équipements doivent faire l'objet d'une revue de qualification en priorité.

Habituellement dans l'industrie pharmaceutique, les risques en matière de qualité sont évalués par différentes méthodes ou analyses statistiques. Il existe différents outils d'analyse de criticité qui peuvent être qualitatifs et/ou quantitatifs tels que les 5M, le diagramme d'Ishikawa, AMDEC, outils statistiques, etc. Nous utiliserons dans cet exemple la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité), elle permet d'évaluer la fiabilité d'un équipement ou procédé en anticipant les défaillances par identification des dysfonctionnements possibles. A l'issue de l'AMDEC, l'objectif est d'avoir une cotation de risque liée à chaque mode de défaillance, afin d'établir une priorisation des équipements devant faire l'objet d'une Revue de Qualification (RQ).

Comme évoqué dans la partie « Objectif et domaine d'application » ci-dessus, les équipements sont regroupés par famille afin de faciliter la gestion des données du planning de revue de qualification. Les critères d'évaluation de l'analyse de criticité seront donc déterminés par famille d'équipements et non pour chacun d'entre eux. Cependant la RQ en elle-même, bien qu'elle soit réalisée sur une famille d'équipements, devra prendre en compte et évaluer chaque équipement de façon dissocié.

Dans un premier temps, il faut définir les critères à évaluer tels que :

- Indice Année : cet indice traduit le nombre d'années écoulées depuis la qualification initiale de la famille d'équipements. Il permet d'évaluer l'ancienneté de l'équipement et donne également une information sur la conformité de la qualification initiale vis-à-vis des réglementations. Les réglementations des autorités de santé concernant la qualification des équipements peuvent évoluer au cours des années, une qualification ancienne peut donc ne plus être en accord avec les réglementations actuelles.
- Indice Criticité : la criticité des équipements est un paramètre défini par le service Assurance Qualité et le service Utilisateur de l'équipement en amont du projet de qualification. Il permet de définir si une famille d'équipements est critique ou non. Il est généralement la résultante de plusieurs critères d'évaluation tels que par exemple :
  - Impact « Qualité » ou « Non-Qualité » : évalue l'impact sur la qualité du produit fini de l'équipement ;
  - Nettoyabilité : nettoyage facile ou difficile ;
  - Gravité des déviations liées au produit fabriqué dans l'équipement : déviations en majorité mineures ou majeures ;
  - ...
- Indice de Déviation : cet indice permet d'évaluer le taux de déviation survenue sur la famille d'équipements au cours de ses années d'utilisation. Il est calculé en réalisant la moyenne de trois autres indices :
  - *Indice Technique* : il correspond à la moyenne du nombre d'Ordres de Travail (OT) survenus sur chaque équipement d'une même famille pendant une année. Cet indice permet d'évaluer le nombre d'interventions effectuées par le service Technique sur les équipements. Plus le nombre d'OT est élevé, plus les équipements ont du faire l'objet d'interventions et donc plus ces équipements sont susceptible de provoquer des problèmes techniques.
  - *Indice Taux d'utilisation* : il correspond à la fréquence d'utilisation des équipements : utilisation occasionnelle ou courante. Plus un équipement est utilisé, plus le risque de détérioration de ses composants est élevé.
  - *Indice QM* : il correspond au nombre de Qualification de Modification (QM) qui ont été réalisées sur les équipements d'une même famille. Cet indice permet d'évaluer le nombre de modifications qui ont été effectuées sur l'équipement. Plus un équipement est modifié, plus il devient complexe dans son fonctionnement et ainsi plus de déviations peuvent survenir comparativement à son fonctionnement initial.

Dans un deuxième temps, il faut évaluer de façon qualitative et quantitative chaque critère d'évaluation :

- Indice Année : dans un premier temps on renseigne le nombre d'années écoulées depuis la qualification initiale de chaque équipement d'une même famille. On réalise ensuite la moyenne de ce nombre d'années puis pour finir on décide, en interne, d'une cotation associée à cette moyenne. Par exemple, on peut coter l'indice comme tel (M correspond à la moyenne du nombre d'années écoulées depuis la qualification initiale de chaque équipement d'une même famille) :
  - $0 \leq M \leq 1$  an : on peut associer un score de 1 pour toutes les moyennes dont la date est inférieure ou égale à un an ;
  - On peut associer ensuite le score au nombre d'années, par exemple si  $M = 2$ , l'indice Année sera de 2 (dans le cas d'un décimal, on arrondit au plus proche vers le bas ou vers le haut) ;
  - Enfin pour  $M \geq 10$  ans, on attribue le score maximal de 10. On estime qu'au-dessus de 10 ans, la qualification initiale est jugée désuète au regard des réglementations actuelles, on lui attribue donc la cotation la plus élevée.
- Indice Criticité : la criticité d'un type d'équipement est défini par le service Assurance Qualité et le service Validation. On pourra ici définir une cotation allant de 1 à 10 en fonction de la criticité de l'équipement : 1 correspondant à un équipement non critique et 10 correspondant aux équipements les plus critiques présents sur le site. Par exemple pour un équipement de conditionnement tertiaire (type encartonneuse), on définira la valeur de l'indice Criticité à 1 tandis que pour un équipement de fabrication ou de nettoyage, on cotera l'indice à 10.
- Indice de Déviation : on renseigne tout d'abord l'indice Technique, l'indice Taux d'utilisation et l'indice QM. Ces trois indices peuvent, par exemple, être cotés tel que :
  - Indice Technique : dans un premier temps on liste le nombre d'OT survenus sur chaque équipement d'une même famille. Puis on calcule la moyenne de ce nombre d'OT pour la famille d'équipement (MOT) :
    - $0 \leq MOT \leq 49$  : on peut associer un score de 1 pour une moyenne d'OT comprise entre 0 et 49 ;
    - $50 \leq MOT \leq 99$  : on peut associer un score de 4 pour une moyenne d'OT comprise entre 50 et 99 ;
    - $100 \leq MOT \leq 149$  : on peut associer un score de 7 pour une moyenne d'OT comprise entre 100 et 149 ;
    - $MOT \geq 150$  : on peut associer un score de 10 pour une moyenne d'OT supérieur ou égale à 150.
  - Indice Taux d'utilisation :
    - Utilisation rare : on peut associer un score de 1 ;
    - Utilisation occasionnelle (3 mois par an) : on peut associer un score de 4 ;
    - Utilisation courante (un lot sur deux) : on peut associer un score de 7 ;
    - Utilisation en continu : on peut associer un score de 10.
  - Indice de QM :
    - Aucune QM réalisée : on peut associer un score de 1 ;
    - $1 \leq QM \leq 2$  : on peut associer un score de 4 ;
    - $3 \leq QM \leq 4$  : on peut associer un score de 7 ;
    - $QM \geq 5$  : on peut associer un score de 10.

On calcule ensuite la moyenne de la somme des trois indices ci-dessus afin d'obtenir le score de l'indice de Déviation (dans le cas d'un décimal, on arrondit au plus proche vers le bas ou vers le haut).

L'indice de Déviation sera donc compris entre 1 et 10 afin que tous les indices soient compris entre 1 et 10 et qu'ils aient tous la même importance dans le calcul de la priorité de revue de qualification des équipements.

Dans un troisième temps, on calcule l'indice de priorité en multipliant l'indice Année, l'indice Criticité et l'indice de Déviation. Plus l'indice de priorité est élevé, plus les familles d'équipement sont prioritaires pour la réalisation d'une revue de qualification. On classe ensuite toutes les familles d'équipements de la plus prioritaire à la moins prioritaire. Puis, le service Qualification détermine une date de revue de qualification de chaque famille d'équipements, en fonction de leurs indices de criticité. Les équipements doivent faire l'objet d'une revue de qualification sur une période de 5 ans maximum.

On peut schématiser un exemple de planification de revue de qualification par la figure 6 ci-dessous.

Familles	Equipements	Nombre d'années depuis qualification initiale	Moyenne années depuis qualification initiale	Indice Année	Indice Criticité	Indice Technique	Indice Taux d'utilisation	Indice QM	Indice de Déviation	Priorité	Ordre déterminé	Date de planification de RQ
				I	II	A	B	C	III = MOYENNE (A;B;C)	P = I*II*III		
Fabrication forme liquide	Mélangeur 1	3	3	3	10	4	10	4	6	180	2	mars-24
	Mélangeur 2	2										
	Mélangeur 3	5										
Ensacheuse	Ensacheuse 1	7	6	6	7	4	10	1	5	210	1	janv-24
	Ensacheuse 2	6										
	Ensacheuse 3	4										
Encartonneuse	Encartonneuse 1	12	8	8	1	7	10	7	8	64	3	mai-24
	Encartonneuse 2	5										
	Encartonneuse 3	7										

**Figure 6 : Exemple de planning de revue de qualification**

Qu'il s'agisse du mode de calcul ou de la cotation des indices, la démarche décidée en interne par l'entreprise doit être justifiée dans la procédure de revue de qualification. De plus dans notre exemple, nous avons accordé à nos trois critères d'évaluation de priorité (indice Année, indice Criticité et indice de Déviation), le même rapport d'importance dans le calcul de la priorité (1 pour 1). Il est tout à fait possible de décider que l'indice de criticité est deux fois plus important que les autres et donc, par exemple de coter cet indice sur 60 et les deux autres sur 30 afin de lui donner une plus-value dans le calcul de priorité. Toutefois cette démarche doit également être justifiée au sein de la procédure de revue de qualification.

L'ordonnancement des revues de qualification sera revu tous les 3 ans selon la grille de cotation défini dans la procédure de revue de qualification.

### *b) Etat des qualifications*

#### *(1) Critères de vérification de l'état des qualifications*

La première partie de la revue de qualification comprend un examen des dossiers de qualification initiaux pour les groupes d'équipements à traiter. Il s'agit de vérifier que les tests minimums répondant aux critères de qualification actuels ont été respectés. Les critères de vérification de l'état des qualifications sont décrits dans la figure 7 ci-dessous.

Groupe	Dossier	Critères = chaque dossier de qualification doit au moins comporter :
<b>Pour tous les équipements</b>	Qualification d'Installation	<p><b><u>Section 1 : Préparation de la qualification</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification du vérificateur</li> <li>- Documents techniques</li> </ul> <p><b><u>Section 2 : Qualification d'installation de l'équipement</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification de l'équipement / utilités et de ses composants</li> <li>- Identification du contrôle commande</li> <li>- Conformité à l'ordre d'achat</li> <li>- Contrôle général de l'installation</li> <li>- Résistance et compatibilité des équipements avec les produits en contact</li> <li>- Résistance et compatibilité aux contraintes d'utilisation thermique et physique</li> <li>- Etat installation : respect des règles de l'art et préconisations constructeurs</li> <li>- Géométrie et repérage du réseau de canalisations</li> <li>- Soumissions à la réglementation des équipements sous pression</li> <li>- Mise sous tension et vérification des polarités</li> <li>- Echange de données avec systèmes connexes</li> <li>- Tests spécifiques en essais statiques</li> <li>- Prise en compte des chaînes de mesures et de maintenance</li> </ul> <p><b><u>Section 3 : Conclusion</u></b> Vérifier si besoin, que les conditions de clôtures des dossiers de qualification ont été respectées (OT, DAC ...)</p>
	Qualification Opérationnelle	<p><b><u>Section 1 : Préparation de la qualification</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification du vérificateur</li> <li>- Documents requis</li> </ul> <p><b><u>Section 2 : Qualification opérationnelle de l'équipement</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérification des paramètres de l'installation</li> <li>- Vérification du fonctionnement des actionneurs</li> <li>- Tests dynamiques (tests des phases et tests fonctions spécifiques équipements) et vérification des systèmes de sécurité (condition permanentes, sécurité des fonctions spécifiques équipements)</li> <li>- Enchaînement des phases de l'équipement</li> <li>- Tests des aléas</li> </ul> <p><b><u>Section 3 : Conclusion</u></b> Vérifier si besoin, que les conditions de clôtures des dossiers de qualification ont été respectées (OT, DAC ...)</p>
	Qualification de Performance	<p><b><u>Section 1 : Préparation de la qualification</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification du vérificateur</li> <li>- Documents requis</li> </ul> <p><b><u>Section 2 : Qualification opérationnelle de l'équipement</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérification du fonctionnement général avec un placebo</li> <li>- Tests de la reproductibilité et de la capacité machine sur trois essais</li> <li>- Tests de la ligne complète avec les équipements en amont et en aval</li> <li>- Tests, en intégrant volontairement des défauts, de la détection de ceux-ci par les cellules de détection ou les éléments de contrôle en ligne</li> </ul> <p><b><u>Section 3 : Conclusion</u></b> Vérifier si besoin, que les conditions de clôtures des dossiers de qualification ont été respectées (OT, DAC ...)</p>

**Tableau 1 : Tableau des critères de vérification de l'état des qualifications**

## (2) Cotation des critères de vérification

Afin d'évaluer la criticité des résultats obtenus, chacun des critères de vérification de l'état des qualifications fait l'objet d'une cotation. Il s'agit de vérifier la présence des tests et de calculer un score concernant le respect de l'état des qualifications. La présence dans le dossier de qualification d'un des critères présentés entraîne l'ajout de l'indice de cotation correspondant à ce critère.

En cas de présence d'un critère de façon partielle (manque d'informations, de tests, ...), il est possible de réduire le critère correspondant. Par exemple pour un critère coté sur 5, il est possible d'indiquer 3 par manque d'informations.

Si un critère est non applicable pour l'équipement concerné, indiquer NA (pour Non Applicable) comme indice de cotation et déduire la valeur de l'indice du score final.

Les indices de cotation des critères de vérification de l'état des qualifications sont définis dans la figure 8 ci-dessous.

Dossier	Critères	Indice de cotation
Qualification d'Installation	Identification du vérificateur	5
	Documents techniques	4
	Identification de l'équipement / utilités et de ses composants	2
	Identification du contrôle commande	2
	Conformité à l'ordre d'achat	2
	Contrôle général de l'installation	3
	Résistance et compatibilité des équipements avec les produits en contact	5
	Résistance et compatibilité aux contraintes d'utilisation thermique et physique	5
	Etat installation : respect des règles de l'art et préconisations constructeurs	4
	Géométrie et repérage du réseau de canalisations	4
	Soumissions à la réglementation des équipements sous pression	4
	Mise sous tension et vérification des polarités	3
	Echange de données avec systèmes connexes	4
	Tests spécifiques en essais statiques	5
	Prise en compte des chaînes de mesures et de maintenance	4
Conclusion	5	
Qualification Opérationnelle	Identification du vérificateur	5
	Documents requis	2
	Vérification des paramètres de l'installation	4
	Vérification du fonctionnement des actionneurs	4
	Tests dynamiques (tests des phases et tests fonctions spécifiques équipements) et vérification des systèmes de sécurité (condition permanentes, sécurité des fonctions spécifiques équipements)	10
	Enchaînement des phases de l'équipement	4

	Tests des aléas	5
	Conclusion	5
Qualification de Performance	Identification du vérificateur	5
	Documents requis	2
	Vérification du fonctionnement général avec un placebo	5
	Tests de la reproductibilité et de la capacité machine sur trois essais	4
	Tests de la ligne complète avec les équipements en amont et en aval	2
	Tests, en intégrant volontairement des défauts, de la détection de ceux-ci par les cellules de détection ou les éléments de contrôle en ligne	4
	Conclusion	5

**Tableau 2 : Tableau des indices de cotation des critères de vérification de l'état des qualifications**

### (3) Conclusion de l'état des qualifications

Un score total (somme des indices obtenus) ainsi qu'un score maximum (somme des indices théoriques, le maximum de chaque indice) sont déterminés pour chaque type de qualification (QI, QO et QP) et participent à la prise de décision de requalification de l'équipement. Les résultats seront interprétés comme décrit ci-dessous :

- Un score total compris entre 0 et 1/3 du score maximum indique un manque important d'informations dans le dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles.
- Un score total compris entre 1/3 et 2/3 du score maximum indique un manque modéré d'informations et peut engendrer la nécessité de réalisation de tests supplémentaires.
- Un score total compris entre 2/3 et le score maximum indique un respect de l'état du dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles.

#### *c) Suivi en métrologie, maintenance préventive et vérification des Ordres de Travail (OT)*

La maintenance préventive et le suivi en métrologie s'appliquent à tous les appareils et chaînes de mesures définis dans les registres du matériel soumis à contrôle. Une fiche de vie suit les chaînes de mesures dès leurs prises en compte par le suivi en métrologie. Ces opérations de suivi et de maintenance préventive ont pour but de réduire la probabilité de défaillance ou de dégradation des équipements sensibles et chaînes de mesure et d'assurer ainsi la qualité du produit. Le programme de maintenance est établi et géré par un logiciel de type « Gestion de Maintenance Assistée par Ordinateur » (GMAO).

Les Ordres de Travail (OT) représentent les interventions de maintenance, préventives, d'amélioration ou correctives réalisées sur les équipements. La totalité des ordres de travail des équipements concernés par la revue de qualification sont étudiés sur la période d'évaluation.

La Revue de Qualification (RQ) permettra de s'assurer du respect des fréquences d'interventions conformément au programme de maintenance prévu dans la GMAO. On s'assurera également que les remarques de la revue précédente sur le suivi en métrologie ont bien été prises en compte. Lors de la RQ, les éléments suivants devront faire l'objet d'une vérification :

- Vérification de la métrologie : appareils et chaînes de mesures jugés critiques et suivis par la métrologie. Ils feront l'objet des vérifications suivantes :
  - Existence d'une fiche de vie
  - Respect de la périodicité des contrôles de métrologie

- Création d'OT correspondant aux contrôles de métrologie

Les appareils et chaînes de mesures de criticité indicative ne sont pas suivis par la métrologie et ne feront pas l'objet de vérifications.

- Vérification de la maintenance préventive : appareils et chaînes de mesures suivies en maintenance préventive. Ils feront l'objet des vérifications suivantes :
  - Concordance entre la maintenance préventive décrite dans le dossier de qualification et celle enregistrée dans la GMAO
  - Respect de la périodicité des actions de maintenance préventive
  - Création d'OT correspondant aux contrôles de maintenance préventive
- Vérification des Ordres de Travail (OT) : analyser les OT permet d'identifier des problèmes récurrents.

Pour faciliter l'analyse, les OT seront classés en trois catégories :

- o Les OT créés suite à un contrôle de métrologie
- o Les OT créés suite à un contrôle de maintenance préventive
- o Les OT restants qui seront classés par typologie d'actions

#### *d) Suivi des Demandes d'Action Corrective (DAC)*

Une action corrective vise à apporter les solutions appropriées aux causes d'anomalies, de dysfonctionnements ou aux causes de non-conformités réelles et à mettre en œuvre les solutions puis à en évaluer l'efficacité. Les Demandes d'Action Corrective (DAC) concernant les équipements sont les DAC référencées suite aux anomalies en production, aux qualifications et aux opérations de maintenance (suivi en métrologie, intervention de maintenance, maintenance préventive, ...).

Lors de la Revue de Qualification, le service qualification listera les Demandes d'Action Corrective (DAC) associés aux équipements concernés. L'analyse des DAC permet de faire un bilan des actions mises places, de suivre leur avancement afin de s'assurer que celles-ci ont bien été gérées et d'évaluer la nécessité de réaliser de nouveaux tests de qualification.

#### *e) Suivi des Change Control (CC)*

On désigne par le terme « Change control », toute modification future ou actuelle pouvant affecter la qualification d'un équipement. Cela a pour but de déterminer les actions à entreprendre et les documents à rédiger pour maintenir le bien-fondé du statut « qualifié » de l'équipement.

Lors de la Revue de Qualification, le service qualification listera les Change Control (CC) associés aux équipements concernés. L'analyse des CC permet de faire le bilan sur les différents changements ayant un impact direct ou indirect sur le fonctionnement de l'équipement afin de vérifier que les tests nécessaires suite à ce changement ont été réalisés.

#### *f) Conclusion*

La revue de qualification va donc permettre d'assurer le statut « qualifié » des équipements au cours du temps. La revue de qualification base sa décision de requalification ou de réalisation de tests supplémentaires sur :

- L'étude du dossier de qualification initial ;
- Le suivi en métrologie et maintenance préventive ;
- L'étude des OT et des modifications apportées sur les équipements (maintenance d'amélioration et de correction) ;
- L'étude des DAC concernant les équipements ;
- L'étude des Change Controls ;

Dans le cas où la conclusion de la revue de qualification ne permettrait pas d'assurer le statut « qualifié » des équipements, une requalification des équipements ou la réalisation de tests supplémentaires, sous forme de Qualification de Modification (QM), devraient être envisagées.

## B. Cas pratique : Mise en application d'une revue de qualification des ensacheuses

### 1. Introduction

Dans cette partie, nous allons voir la mise en application d'une requalification d'un groupe d'ensacheuses verticales type LA3 4P pour solution buvable en sachet-dose. La composition d'une ensacheuse verticale est représentée schématiquement dans l'annexe IV.

Une ensacheuse verticale combine une remplisseuse, une machine de scellage et enfin une machine de découpe. Dans un premier temps, la remplisseuse récupère la solution liquide dans la trémie via un système de tuyauteries et de pompes, depuis les cuves de stockage situées en zone de fabrication. Une fois dans la trémie, les pompes de produit poussent les quantités de produit définies dans la bobine de film. Un système de pesée vérifie ensuite que la quantité de produit injecté dans les sachets en formation, respecte les normes imposées dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Les sachets sont formés à l'aide de la bobine de film qui est scellé par la machine de scellage, afin d'assurer l'étanchéité de ceux-ci. Une fois les sachets formés, ils sont ensuite découpés et déposés par la rampe de sortie. En général, la rampe de sortie est reliée à la ligne de conditionnement secondaire (mise en étui), elle-même reliée à la ligne de conditionnement tertiaire (mise en carton), afin que la ligne de conditionnement au complet fonctionne en continu.

Le protocole présenté est un protocole fictif, qui a été construit selon mes recherches et mon expérience professionnelle. Il est composé des modalités de mise en application décrites dans la procédure de revue de qualification, elle-même définie dans la partie A ci-dessus.

### 2. Revue de qualification des ensacheuses

#### a) *Objectif et domaine d'application*

La Revue de Qualification (RQ) a pour objectif de :

- S'assurer que la qualification initiale, des équipements de la famille « Ensacheuses », réponde aux critères définis dans la procédure de qualification ;
- Juger si une requalification partielle ou complète des ensacheuses est nécessaire ;
- Assurer dans le temps l'état qualifié des ensacheuses ;
- S'assurer que les conditions de clôture de la qualification initiale ont été respectées (DAC, OT, ...)
- Faire un état des lieux des ensacheuses et de dégager des problèmes récurrents.

Cette RQ s'applique aux équipements suivants, sur la période du 11/04/2016 (date de qualification initiale de l'ensacheuse LA3 4P N°1) jusqu'au 10/11/2023 (date du début de l'analyse de la revue de qualification des ensacheuses) :

- Ensacheuse LA3 4P N°1
- Ensacheuse LA3 4P N°2
- Ensacheuse LA3 4P N°3

b) *Etat des qualifications*

(1) Ensacheuse LA3 4P N°1

Equipement	Références de qualifications	Date de qualification	Critères de vérification	Cotation	Observations
Ensacheuse LA3 4P N°1	QI LA3 4P N°1	11/04 /2016	Identification du vérificateur	5/5	Rien A Signaler (RAS)
			Documents techniques	2/4	Pas d'informations sur les composants (uniquement ensacheuse)
			Identification de l'équipement / utilités et de ses composants	1/2	Pas d'informations sur les composants (uniquement ensacheuse) Annexes OK
			Identification du contrôle commande	2/2	RAS
			Conformité à l'ordre d'achat	0/2	Pas de commandes en annexe ni de n° de commande
			Contrôle général de l'installation	3/3	RAS
			Résistance et compatibilité des équipements avec les produits en contact	0/5	Item non présent
			Résistance et compatibilité aux contraintes d'utilisation thermique et physique	0/5	Item non présent
			Etat installation : respect des règles de l'art et préconisations constructeurs	1/3	Uniquement contrôle visuel de l'aspect de la machine
			Géométrie et repérage du réseau de canalisations	0/4	Item non présent
			Soumissions à la réglementation des équipements sous pression	0/4	Item non présent Trémie soumise à pression
			Mise sous tension et vérification des polarités	0/3	Item non présent
			Echange de données avec systèmes connexes	0/4	Dialogue avec automate niveau mélangeur Fabrication non testé
			Tests spécifiques en essais statiques	0/5	Item non présent : pas de vérification étanchéité, contrôle arrêt d'urgence, sécurité carters et absence de zone de rétention, ...
			Prise en compte des chaînes de mesures et de maintenance	0/4	Absence du programme de maintenance Aucune chaine de mesure n'est suivie en métrologie
	Conclusion	5/5	RAS		
	QO LA3 4P N°1	23/04 /2016	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents requis	2/2	RAS
			Vérification des paramètres de l'installation	NA	NA : pas de paramètres fixes d'installation
			Vérification du fonctionnement des actionneurs	3/4	Item non présent mais testé lors des tests dynamiques
			Tests dynamiques (tests des phases et tests fonctions spécifiques équipements) et vérification des systèmes de sécurité (condition permanentes, sécurité des fonctions spécifiques équipements)	1/10	<p><b>Tests spécifiques ensacheuse</b></p> <p><b>Tests réalisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de fonctionnement (inclus test commande + test indication niveau trémie)</li> <li>- Contrôle étanchéité sachets (avec différentes cadences)</li> <li>- Contrôle découpe et aspect sachets (avec différentes cadences)</li> </ul> <p><b>Tests absents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test éjection des sachets en cas d'arrêt machine</li> <li>- Test fonctionnement éjection</li> <li>- Test transfert sachet sur tapis (avec différentes vitesses tapis)</li> <li>- Test détection raccord bobine</li> </ul>

Equipement	Références de qualifications	Date de qualification	Critères de vérification	Cotation	Observations
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test détection fin de bobine et rupture bande</li> <li>- Test indication niveau trémie</li> <li>- Test compteurs</li> <li>- Test fonctionnement des activations/désactivations</li> <li>- Test changement effectif de réglages paramètres</li> <li>- Test vérification des transferts de sachets</li> <li>- Test appel produit</li> <li>- Tests formats et cadences</li> <li>- Tests conformité du poids des sachets</li> <li>- Test du nettoyage de l'ensacheuse</li> <li>- Test température trémie</li> <li>- Test éjection effective lors de coupure machine</li> <li>- Test capteur éjection sachets</li> <li>- Test système de détection fuite</li> <li>- Test vitesse agitation trémie</li> <li>- Test de fonctionnement soutirage</li> <li>- Test fonctionnement pousse à air</li> <li>- Test contrôle marquage</li> </ul>
			Enchaînement des phases de l'équipement	NA	NA : équipement monophasé
			Tests des aléas	NA	NA : équipement de conditionnement Non soumis aux aléas (température, humidité, ...)
			Conclusion	5/5	RAS
	QP LA3 4P N°1	05/05 /2016	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents requis	2/2	RAS
			Vérification du fonctionnement général avec un placebo	1/5	<b>Tests dynamiques de QO à réaliser avec un placebo :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests réalisés identiques à ceux en QO</li> <li>- Tests absents identique à ceux réalisés en QO</li> </ul>
			Tests de la reproductibilité et de la capacité machine sur trois essais	1/4	<b>Tests dynamiques de QO à réaliser sur 3 lots :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests réalisés identiques à ceux en QO</li> <li>- Tests absents identique à ceux réalisés en QO</li> </ul>
			Tests de la ligne complète avec les équipements en amont et en aval	2/2	RAS
			Tests, en intégrant volontairement des défauts, de la détection de ceux-ci par les cellules de détection ou les éléments de contrôle en ligne	0/4	Item non présent
			Conclusion	5/5	RAS

- Observations : Qualification initiales (QI, QO et QP) jugées conformes sans création de DAC.
- Conclusion de l'état des qualifications :

Equipement	Références de qualifications	Score total	Score maximum	Conclusion	Actions à mettre en place
Ensacheuse LA3 4P N°1	QI LA3 4P N°1	19	60	Score compris entre 0 et 1/3 du score max Manque important d'informations dans le dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles	Mise à jour des dossiers nécessaires
	QO LA3 4P N°1	16	26	Score compris entre 1/3 et 2/3 du score max Manque modéré d'informations et peut engendrer la nécessité de réalisation de tests supplémentaires	Tests dynamiques manquants à réaliser
	QP LA3 4P N°1	16	27	Score compris entre 1/3 et 2/3 du score max Manque modéré d'informations et peut engendrer la nécessité de réalisation de tests supplémentaires	Tests dynamiques manquants à réaliser

## (2) Ensacheuse LA3 4P N°2

Equipement	Références de qualifications	Date de qualification	Critères de vérification	Cotation	Observations
Ensacheuse LA3 4P N°2	QI LA3 4P N°2	22/09 /2017	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents techniques	2/4	Pas d'informations sur les composants (uniquement ensacheuse)
			Identification de l'équipement / utilités et de ses composants	1/2	Pas d'informations sur les composants (uniquement ensacheuse) Annexes OK
			Identification du contrôle commande	2/2	Inclus dans l'ensacheuse
			Conformité à l'ordre d'achat	2/2	RAS
			Contrôle général de l'installation	3/3	RAS
			Résistance et compatibilité des équipements avec les produits en contact	3/5	Absence de la documentation réglementaire marquage CE
			Résistance et compatibilité aux contraintes d'utilisation thermique et physique	3/5	Absence de la documentation réglementaire marquage CE
			Etat installation : respect des règles de l'art et préconisations constructeurs	1/3	Uniquement contrôle visuel de l'aspect de la machine
			Géométrie et repérage du réseau de canalisations	0/4	Item non présent
			Soumissions à la réglementation des équipements sous pression	2/4	Test montée en pression trémie réalisé Absence de la documentation réglementaire
			Mise sous tension et vérification des polarités	0/3	Item non présent
			Echange de données avec systèmes connexes	2/4	Contrôle échanges inter-automates sans indiquer les paramètres vérifiés
			Tests spécifiques en essais statiques	5/5	RAS
			Prise en compte des chaînes de mesures et de maintenance	2/4	Indication du programme de maintenance Absence de la documentation technique Aucune chaîne de mesure n'est suivie en métrologie
	Conclusion	5/5	RAS		
	QO LA3 4P N°2	01/10 /2017	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents requis	2/2	RAS
			Vérification des paramètres de l'installation	NA	NA : pas de paramètres fixes d'installation
			Vérification du fonctionnement des actionneurs	4/4	RAS
			Tests dynamiques (tests des phases et tests fonctions spécifiques équipements) et vérification des systèmes de sécurité (condition permanentes, sécurité des fonctions spécifiques équipements)	7/10	<p><b>Tests spécifiques ensacheuse</b></p> <p><b>Tests réalisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de fonctionnement (inclus test commande + test indication niveau trémie)</li> <li>- Contrôle étanchéité sachets (avec différentes cadences)</li> <li>- Contrôle découpe et aspect sachets (avec différentes cadences)</li> <li>- Test éjection des sachets en cas d'arrêt machine</li> <li>- Test fonctionnement éjection</li> <li>- Test transfert sachet sur tapis (avec différentes vitesses tapis)</li> <li>- Test détection raccord bobine</li> <li>- Test détection fin de bobine et rupture bande</li> <li>- Test indication niveau trémie</li> <li>- Test compteurs</li> </ul>

Equipement	Références de qualifications	Date de qualification	Critères de vérification	Cotation	Observations
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test fonctionnement des activations/désactivations</li> <li>- Test changement effectif de réglages paramètres</li> <li>- Test vérification des transferts de sachets</li> <li>- Test appel produit</li> <li>- Tests formats et cadences</li> <li>- Tests conformité du poids des sachets</li> <li>- Test du nettoyage de l'ensacheuse</li> <li style="text-align: center;"><b>Tests absents :</b></li> <li>- Test température trémie</li> <li>- Test éjection effective lors de coupure machine</li> <li>- Test capteur éjection sachets</li> <li>- Test système de détection fuite</li> <li>- Test vitesse agitation trémie</li> <li>- Test de fonctionnement soutirage</li> <li>- Test fonctionnement pousse à air</li> <li>- Test contrôle marquage</li> </ul>
			Enchaînement des phases de l'équipement	NA	NA : équipement monophasé
			Tests des aléas	NA	NA : équipement de conditionnement Non soumis aux aléas (température, humidité, ...)
			Conclusion	5/5	RAS
	QP LA3 4P N°2	12/10 /2017	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents requis	2/2	RAS
			Vérification du fonctionnement général avec un placebo	3/5	<b>Tests dynamiques de QO à réaliser avec un placebo :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests réalisés identiques à ceux en QO</li> <li>- Tests absents identique à ceux réalisés en QO</li> </ul>
			Tests de la reproductibilité et de la capabilité machine sur trois essais	3/4	<b>Tests dynamiques de QO à réaliser sur 3 lots :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests réalisés identiques à ceux en QO</li> <li>- Tests absents identique à ceux réalisés en QO</li> </ul>
			Tests de la ligne complète avec les équipements en amont et en aval	2/2	RAS
			Tests, en intégrant volontairement des défauts, de la détection de ceux-ci par les cellules de détection ou les éléments de contrôle en ligne	0/4	Item non présent
			Conclusion	5/5	RAS

- Observations : Qualification initiales (QI, QO et QP) jugées conformes avec création de DAC mineure DACXX1 : clôturée le 23/02/2018.

- Conclusion de l'état des qualifications :

Equipement	Références de qualifications	Score total	Score maximum	Conclusion	Actions à mettre en place
Ensacheuse LA3 4P N°2	QI LA3 4P N°2	38	60	Score compris entre 1/3 et 2/3 du score max Manque modéré d'informations et peut engendrer la nécessité de réalisation de tests supplémentaires	Items manquants non critiques Aucune action nécessaire
	QO LA3 4P N°2	23	26	Score compris entre 2/3 et le score max Respect de l'état du dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles	Aucune action nécessaire
	QP LA3 4P N°2	20	27	Score compris entre 2/3 et le score max Respect de l'état du dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles	Aucune action nécessaire

## (3) Ensacheuse LA3 4P N°3

Equipement	Références de qualifications	Date de qualification	Critères de vérification	Cotation	Observations
Ensacheuse LA3 4P N°3	QI LA3 4P N°3	05/03 /2019	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents techniques	2/4	RAS
			Identification de l'équipement / utilités et de ses composants	2/2	RAS
			Identification du contrôle commande	2/2	Inclus dans l'ensacheuse
			Conformité à l'ordre d'achat	2/2	RAS
			Contrôle général de l'installation	3/3	RAS
			Résistance et compatibilité des équipements avec les produits en contact	5/5	RAS
			Résistance et compatibilité aux contraintes d'utilisation thermique et physique	5/5	RAS
			Etat installation : respect des règles de l'art et préconisations constructeurs	3/3	RAS
			Géométrie et repérage du réseau de canalisations	4/4	RAS
			Soumissions à la réglementation des équipements sous pression	2/4	Test montée en pression trémie réalisé Absence de la documentation réglementaire
			Mise sous tension et vérification des polarités	3/3	RAS
			Echange de données avec systèmes connexes	0/4	Dialogue avec automate niveau mélangeur Fabrication non testé
			Tests spécifiques en essais statiques	5/5	RAS
			Prise en compte des chaînes de mesures et de maintenance	2/4	Indication du programme de maintenance Absence de la documentation technique Aucune chaîne de mesure n'est suivie en métrologie
	Conclusion	5/5	RAS		
	QO LA3 4P N°3	22/03 /2019	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents requis	2/2	RAS
			Vérification des paramètres de l'installation	NA	NA : pas de paramètres fixes d'installation
			Vérification du fonctionnement des actionneurs	4/4	RAS
			Tests dynamiques (tests des phases et tests fonctions spécifiques équipements) et vérification des systèmes de sécurité (condition permanentes, sécurité des fonctions spécifiques équipements)	9/10	<p><b>Tests spécifiques ensacheuse</b></p> <p><b>Tests réalisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de fonctionnement (inclus test commande + test indication niveau trémie)</li> <li>- Contrôle étanchéité sachets (avec différentes cadences)</li> <li>- Contrôle découpe et aspect sachets (avec différentes cadences)</li> <li>- Test éjection des sachets en cas d'arrêt machine</li> <li>- Test fonctionnement éjection</li> <li>- Test transfert sachet sur tapis (avec différentes vitesses tapis)</li> <li>- Test détection raccord bobine</li> <li>- Test détection fin de bobine et rupture bande</li> <li>- Test indication niveau trémie</li> <li>- Test compteurs</li> </ul>

Equipement	Références de qualifications	Date de qualification	Critères de vérification	Cotation	Observations
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test fonctionnement des activations/désactivations</li> <li>- Test changement effectif de réglages paramètres</li> <li>- Test vérification des transferts de sachets</li> <li>- Test appel produit</li> <li>- Tests formats et cadences</li> <li>- Tests conformité du poids des sachets</li> <li>- Test du nettoyage de l'ensacheuse</li> <li>- Test température trémie</li> <li>- Test éjection effective lors de coupure machine</li> <li>- Test capteur éjection sachets</li> <li>- Test système de détection fuite</li> <li>- Test vitesse agitation trémie</li> <li>- Test de fonctionnement soutirage</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Tests absents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test fonctionnement pousse à air</li> <li>- Test contrôle marquage</li> </ul>
			Enchaînement des phases de l'équipement	NA	NA : équipement monophasé
			Tests des aléas	NA	NA : équipement de conditionnement Non soumis aux aléas (température, humidité, ...)
			Conclusion	5/5	RAS
	QP LA3 4P N°3	05/04 /2019	Identification du vérificateur	5/5	RAS
			Documents requis	2/2	RAS
			Vérification du fonctionnement général avec un placebo	4/5	<p style="text-align: center;"><b>Tests dynamiques de QO à réaliser avec un placebo :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests réalisés identiques à ceux en QO</li> <li>- Tests absents identique à ceux réalisés en QO</li> </ul>
			Tests de la reproductibilité et de la capacité machine sur trois essais	3/4	<p style="text-align: center;"><b>Tests dynamiques de QO à réaliser sur 3 lots :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests réalisés identiques à ceux en QO</li> <li>- Tests absents identique à ceux réalisés en QO</li> </ul>
			Tests de la ligne complète avec les équipements en amont et en aval	2/2	RAS
			Tests, en intégrant volontairement des défauts, de la détection de ceux-ci par les cellules de détection ou les éléments de contrôle en ligne	4/4	RAS
			Conclusion	5/5	RAS

- Observations : Qualification initiales (QI, QO et QP) jugées conformes sans création de DAC.

- Conclusion de l'état des qualifications :

Equipement	Références de qualifications	Score total	Score maximum	Conclusion	Actions à mettre en place
Ensacheuse LA3 4P N°3	QI LA3 4P N°3	52	60	Score compris entre 2/3 et le score max Respect de l'état du dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles	Aucune action nécessaire
	QO LA3 4P N°3	25	26	Score compris entre 2/3 et le score max Respect de l'état du dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles	Aucune action nécessaire
	QP LA3 4P N°3	25	27	Score compris entre 2/3 et le score max Respect de l'état du dossier de qualification compte tenu des exigences actuelles	Aucune action nécessaire

c) *Suivi en métrologie, maintenance préventive et vérification des Ordres de Travail (OT)*

Les vérifications employées sont décrites dans la procédure de revue de qualification et concernent :

- La métrologie (appareils et chaînes de mesures jugés critiques) ;
- Les actions de maintenance préventive ;
- Les OT créés durant la période d'étude.

• **Vérification de la métrologie :**

Equipement	Chaînes de mesure	Fiche de vie	Respect périodicité	Création OT
Ensacheuse LA3 4P N°1	NA	NA	NA	NA
Ensacheuse LA3 4P N°2	NA	NA	NA	NA
Ensacheuse LA3 4P N°3	NA	NA	NA	NA

- Observations : Aucune chaîne de mesure n'est suivie en métrologie concernant les ensacheuses.
- Conclusion : RAS.

• **Vérification de la maintenance préventive :**

Equipement	Description	Fréquence (en jours)	Concordance GMAO et QI	Respect périodicité (O/N)	Création OT (O/N)
Ensacheuse LA3 4P N°1	Inspection contrôle	91	Absence d'informations dans la QI	O	O
	Nettoyage manuel des trémies	365	Absence d'informations dans la QI	O	O
Ensacheuse LA3 4P N°2	Inspection contrôle	91	O	N Non fait depuis 157j	O
	Nettoyage manuel des trémies	365	O	O	O
Ensacheuse LA3 4P N°3	Inspection contrôle	91	O	O	O
	Nettoyage manuel des trémies	365	O	O	O

- Observations :  
Le programme de maintenance de l'ensacheuse LA3 4P N°1 est présent dans la base GMAO, mais il est absent dans la qualification initiale de l'équipement.  
L'inspection contrôle de l'ensacheuse LA3 4P N°2 n'a pas été réalisé conformément à la périodicité déterminée de 91 jours (non effectuée depuis 157 jours). L'ordre de travail (OT) correspondant a été généré par la base GMAO mais l'action n'a pas été réalisé par le service de maintenance.

- Conclusion :

Création d'une DAC mineure DACXX2 : Ajout du programme de maintenance dans le protocole de qualification d'installation de l'ensacheuse LA3 4P N°1.

Création d'une DAC majeure DACXX3 : Inspection contrôle de l'ensacheuse LA3 4P N°2 à réaliser.

• Vérification des OT :

Codes GMAO	OT de métrologie	OT de maintenance préventive	OT restants	Total	Réurrences
Ensacheuse LA3 4P N°1	NA	35	378	413	- Problème plaque de fuite - Défaut température mors de scellage
Ensacheuse LA3 4P N°2	NA	29	313	342	- Problème plaque de fuite - Défaut température mors de scellage
Ensacheuse LA3 4P N°3	NA	20	256	276	- Problème plaque de fuite - Défaut température mors de scellage
<b>Total</b>	NA	84	947	1031	

- Observations :

Aucune chaîne de mesure n'est suivie en métrologie concernant les ensacheuses.

Les OT mettent en évidence une récurrence des problèmes suivants concernant les ensacheuses :

- Problème plaque de fuite
- Défaut température des mors de scellage

La récurrence des problèmes de plaque de fuite est observée jusqu'en juin 2021. Au-delà de cette date, les OT ne montrent plus de récurrence sur ce type de défaut.

Le module de scellage des sachets a fait l'objet d'une modification suite au Change Control CCXX1 en date du 24/05/2021. Ce CC a entraîné une modification de la technologie des plaques de fuite des ensacheuses. Cette modification a entraîné la disparition de la récurrence du problème de fuite sur les ensacheuses.

- Conclusion :

Le problème de plaque de fuite des ensacheuses a été résolu grâce au Change Control CCXX1 en date du 24/05/2021. Lors de la prochaine revue de qualification des ensacheuses, l'analyse de la récurrence de ce problème sera étudié, afin de démontrer la disparition de la récurrence de défaut.

Création d'une DAC mineure DACXX4 : Ajout dans les chaînes de mesure suivies en métrologie des ensacheuses, de la température des mors de scellage. Lors de la prochaine revue de qualification des ensacheuses, l'analyse de la récurrence de ce problème sera étudié, afin de démontrer la disparition de la récurrence de défaut.

*d) Suivi des Change Control (CC)*

Lister les Change Controls permet de faire le bilan sur les différents changements ayant un impact direct ou indirect sur le fonctionnement de l'équipement afin de vérifier que les tests nécessaires suite à ce changement ont été réalisés.

Equipements	Référence CC	Nature de la modification	Nécessite une qualification (O/N)	Qualification réalisée (O/N)	Référence qualification
Ensacheuse LA3 4P N°1 / N°2 / N°3	CCXX1	Modification du module de scellage des ensacheuses : modification de la technologie de la plaque de fuite	O	O	QIXX1 QOXX1 QPXX1
	CCXX2	Optimisation du nettoyage manuel des trémies ensacheuses : changement de la procédure de nettoyage manuel des trémies	N	NA	NA
Ensacheuse LA3 4P N°1 et N°2	CCXX3	Conditionnement manuel et marquage au jet d'encre pour les produits conditionnés	O	O	QIXX3 QOXX3 QPXX3

- Observations : RAS.

- Conclusion :

Les tests nécessaires suites aux changements intervenus sur les ensacheuses ont été identifiés et réalisés.

*e) Suivi des Demandes d'Action Correctives (DAC)*

Lister les Demandes d'Action Correctives permet de faire un bilan des actions mises places, de suivre leur avancement afin de s'assurer que celles-ci ont bien été gérées et d'évaluer la nécessité de réaliser de nouveaux tests de qualification.

(1) Classification des DAC

	Origine	Classification			Total	Récurrences
		Critique	Majeur	Mineur		
<b>Ensacheuses</b>	Anomalie	0	0	3	3	Pas de récurrences
	Inspection	0	0	0	0	Pas de récurrences
	Réclamation	0	4	4	8	4* sachets vides : - 2* ensacheuse LA3 4P N°1 - 1* ensacheuse LA3 4P N°2 - 1* ensacheuse LA3 4P N°3 3* fuites sachets : - 2* ensacheuse LA3 4P N°1 - 1* ensacheuse LA3 4P N°2
	CHSCT (Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail)	0	6	0	6	Pas de récurrences
	Indicateurs	0	1	0	1	Pas de récurrences
	Qualification	0	0	1	1	Pas de récurrences

- Observations :
    - Concernant la récurrence de sachets vides :  
Origine : personnel suite à un mauvais remaniement + pas d'éjection des sachets vides après redémarrage de l'ensacheuse
    - Concernant la récurrence de fuites sachets :  
3 origines ont été identifiées concernant les 3 réclamations « fuites sachets » :
      - Fuites ensacheuse LA3 4P N°1 :
        - Origine n°1 : problème cassettes ensacheuse.  
DAC mineure DACXX5 clôturée le 14/03/2021 : banc à cassettes recouvert de téflon
        - Origine n°2 : came d'arrêt machine mal réglée donc ouverture trop étroite de la porte de l'ensacheuse et les couteaux ont coupé les sachets au mauvais niveau.  
DAC mineure DACXX6 clôturée le 10/10/2020 : formation du personnel
      - Fuites ensacheuse LA3 4P N°2 :
        - Origine : suite à une mauvaise dépose des sachets, sachet abimé lors de son transfert de l'ensacheuse vers le banc à cassette.  
DAC mineure DACXX7 clôturée le 15/06/2017 : formation du personnel
- Aucune DAC critique n'a été ouverte concernant les ensacheuses.

- Conclusion :
  - Concernant la récurrence de sachets vides :  
Création du Change Control CCXX4 : Mise en place de trieuses pondérales mobiles sur l'ensemble des lignes sachets permettant l'éjection des sachets vides. Une qualification de modification sera réalisée dans le cadre du Change Control CCXX4.
  - Concernant la récurrence de fuites sachets :  
Les DAC ont toutes été clôturées et les solutions ont été apportées.  
De plus le problème de plaque de fuite des ensacheuses a été résolu grâce au Change Control CCXX1 en date du 24/05/2021.  
Aucune récurrence dans l'origine des fuites n'a été identifiée, il n'est pas nécessaire de mettre des actions supplémentaires en place.

(2) Vérification des DAC d'origine « Qualification »

Équipements	Référence	Objet	Responsable action	Délai	DAC réalisée (O/N)	DAC clôturée (O/N)
Ensacheuse LA3 4P N°2	DACXX1	Ajout d'un clapet anti-retour en amont du régulateur d'azote afin d'empêcher les remontées de produit dans le régulateur d'azote	Action Service Technique	30/05 /2018	O 11/01/2018	O 23/03/2018

- Observations :  
Une seule demande d'action corrective d'origine « Qualification » émise durant les qualifications initiales des ensacheuses.
- Conclusion :  
La DAC DACXX1, concernant l'ensacheuse LA3 4P N°2, a été clôturée le 23/03/2018 (après vérification de la disparition de remontée de produit dans le régulateur d'azote suite à l'ajout du clapet anti-retour).

## *f) Conclusion de la revue de qualification*

La revue de qualification des ensacheuses LA3 4P N°1, N°2 et N°3 sur la période du 11/04/2016 jusqu'au 10/11/2023 a permis de mettre en évidence les observations suivantes :

### **Concernant l'ensacheuse LA3 4P N°1 :**

- Un manque important d'informations dans le dossier de QI compte tenu des exigences actuelles ;
- Un manque modéré d'informations dans le dossier de QO compte tenu des exigences actuelles ;
- Un manque modéré d'informations dans le dossier de QP compte tenu des exigences actuelles ;
- L'absence du programme de maintenance de l'ensacheuse dans le dossier de qualification initiale de l'équipement (malgré sa présence dans la base de données GMAO) ;
- La récurrence, via les OT, de l'apparition de l'anomalie : « problème de plaque de fuite » (résolue grâce au Change Control CCXX1 en date du 24/05/2021) ;
- La récurrence, via les OT, de l'apparition de l'anomalie « défaut température des mors de scellage » ;
- La récurrence, via les DAC réclamations, de la présence de sachets vides dans les étuis ;
- La récurrence, via les DAC réclamations, de la présence de fuites produit des sachets (résolues grâce au Change Control CCXX1 et DAC DACXX5/DACXX6/DACXX7).

### **Concernant l'ensacheuse LA3 4P N°2 :**

- Un manque modéré d'informations dans le dossier de QI compte tenu des exigences actuelles ;
- Le respect de l'état du dossier de QO compte tenu des exigences actuelles ;
- Le respect de l'état du dossier de QP compte tenu des exigences actuelles ;
- Le non-respect de la périodicité de l'inspection contrôle de l'ensacheuse LA3 4P N°2 (non effectuée depuis 157 jours pour une périodicité tous les 91 jours) ;
- La récurrence, via les OT, de l'apparition de l'anomalie : « problème de plaque de fuite » (résolue grâce au Change Control CCXX1 en date du 24/05/2021) ;
- La récurrence, via les OT, de l'apparition de l'anomalie « défaut température des mors de scellage » ;
- La récurrence, via les DAC réclamations, de la présence de sachets vides dans les étuis ;
- La récurrence, via les DAC réclamations, de la présence de fuites produit des sachets (résolues grâce au Change Control CCXX1 et DAC DACXX5/DACXX6/DACXX7).

### **Concernant l'ensacheuse LA3 4P N°3 :**

- Le respect de l'état du dossier de QI compte tenu des exigences actuelles ;
- Le respect de l'état du dossier de QO compte tenu des exigences actuelles ;
- Le respect de l'état du dossier de QP compte tenu des exigences actuelles ;
- La récurrence, via les OT, de l'apparition de l'anomalie : « problème de plaque de fuite » (résolue grâce au Change Control CCXX1 en date du 24/05/2021) ;
- La récurrence, via les OT, de l'apparition de l'anomalie « défaut température des mors de scellage » ;
- La récurrence, via les DAC réclamations, de la présence de sachets vides dans les étuis.

Suite aux observations effectuées lors de cette RQ et dans le but d'être en conformité avec les exigences actuelles, les actions suivantes sont mises en place :

### **Concernant l'ensacheuse LA3 4P N°1 :**

- La remise à jour complète et la réalisation d'un nouveau protocole de QI de l'ensacheuse ;

- La réalisation des tests dynamiques manquants de QO à réaliser sous forme de qualification de modification ;
- La réalisation des tests dynamiques manquants de QP à réaliser sous forme de qualification de modification ;
- La création d'une DAC mineure DACXX2 : Ajout du programme de maintenance dans le protocole de qualification d'installation de l'ensacheuse LA3 4P N°1 ;
- La création d'une DAC mineure DACXX4 : Ajout dans les chaînes de mesures suivies en métrologie des ensacheuses, de la température des mors de scellage ;
- Création du Change Control CCXX4 : Mise en place de trieuses pondérales mobiles sur l'ensemble des lignes sachets permettant l'éjection des sachets vides.

**Concernant l'ensacheuse LA3 4P N°2 :**

- Les items manquants du dossier de QI sont mineurs, aucune action n'est donc requise concernant le protocole de QI ;
- La création d'une DAC majeure DACXX3 : Inspection contrôle de l'ensacheuse LA3 4P N°2 à réaliser ;
- La création d'une DAC mineure DACXX4 : Ajout dans les chaînes de mesures suivies en métrologie des ensacheuses, de la température des mors de scellage ;
- Création du Change Control CCXX4 : Mise en place de trieuses pondérales mobiles sur l'ensemble des lignes sachets permettant l'éjection des sachets vides.

**Concernant l'ensacheuse LA3 4P N°3 :**

- La création d'une DAC mineure DACXX4 : Ajout dans les chaînes de mesures suivies en métrologie des ensacheuses, de la température des mors de scellage ;
- Création du Change Control CCXX4 : Mise en place de trieuses pondérales mobiles sur l'ensemble des lignes sachets permettant l'éjection des sachets vides.

Les actions menées, suite à cette revue de qualification des ensacheuses, devront faire l'objet d'une vérification de l'efficacité lors de la prochaine revue de qualification des ensacheuses.

### 3. Conclusion

La revue de qualification des ensacheuses a permis de déterminer de la nécessité ou non de requalifier les ensacheuses. De plus, par l'étude du cycle de vie des ensacheuses (via les CC, les DAC et les OT), la RQ a permis d'observer et analyser les déviations mineures apparues avec le temps sur les ensacheuses. La revue périodique de qualification permet donc bien, comme l'exige les BPF, de démontrer que les équipements demeurent bien sous contrôle durant tout leur cycle de vie. Et lorsque ce n'est pas le cas, la RQ permet de définir les plans d'actions permettant de corriger ses déviations mineures. La RQ constitue, pour une entreprise pharmaceutique, un excellent outil d'analyse de leurs équipements au cours de leur cycle de vie. Elle permet donc également d'optimiser le fonctionnement de ceux-ci au travers de l'analyse des problèmes récurrents pouvant intervenir au cours du temps.

## VI. Partie 6 – Conclusion

Les stratégies de qualification et de validation sont au cœur des problématiques process et qualité des industries pharmaceutiques. Pour les industriels, le protocole de qualification et de validation définit les tests et la documentation permettant de prouver que le processus de fabrication répond à toutes les exigences, à chaque fois et sans impacter la qualité du produit.

Souvent employée à mauvais escient et confondue, la qualification s'assure que l'équipement fonctionne correctement et est adapté à son utilisation prévue tandis que la validation s'assure que le procédé atteint les objectifs de qualité et de performance fixés. La mise en place de l'application de la qualification s'effectue en amont de la validation. Indispensable, cette activité s'applique à la fois sur les nouveaux équipements et sur ceux faisant l'objet d'une modification.

La qualification des équipements répond à une obligation réglementaire. En France, ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui constituent le référentiel définissant les requis, notamment en matière de qualification des équipements. L'annexe 15 (Qualification et Validation) des BPF 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.

Cependant les BPF ne sont pas des textes réglementaires figés dans le temps, elles peuvent faire l'objet de mises à jour et intégrer de nouvelles exigences en fonction de nouvelles connaissances. L'évolution des pratiques et un souci d'alignement avec les directives ICH Q8, Q9 et Q10 et les Good Manufacturing Practices (GMP) européennes ont induit la révision de cette annexe 15, effective depuis le 30 décembre 2016.

Par rapport à la version précédente, dans laquelle l'utilisation générique du terme validation pouvait entraîner des erreurs d'interprétation, le remaniement de la version définitive clarifie la distinction entre validation et qualification. La qualification gagne en intensité avec ce nouveau texte. Les requis de qualification sont dans l'esprit conservés mais étoffés par des ajouts substantiels, en particulier le principe de maîtrise des risques ainsi que la gestion des changements significatifs intervenant en cours de qualification. La qualification s'inscrit dorénavant dans un processus continu, depuis la définition du design jusqu'à la mise en exploitation.

Dans ce nouveau contexte, les industries pharmaceutiques ne doivent plus considérer la qualification comme une démarche uniquement réglementaire mais prendre connaissance de l'utilité qu'un tel outil peut leur apporter. En effet, la qualification permet de vérifier et garantir la fiabilité des équipements ainsi que d'apporter une maîtrise des aspects critiques des opérations. De plus, la qualification est un élément de maîtrise des coûts, elle permet une rationalisation des équipements et des opérations de production et de contrôle. Comme je l'ai démontré au travers d'un exemple de revue de qualification d'ensacheuses, la qualification permet également d'optimiser le fonctionnement des équipements au travers de l'analyse des problèmes récurrents pouvant intervenir au cours du temps.

Face à des équipements de plus en plus complexes, la qualification représente donc un excellent outil, pour une entreprise pharmaceutique, de compréhension et d'analyse des équipements tout au long de leur cycle de vie.

## Références bibliographiques

- [1] ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (2023) [Internet]. [Cité 11 oct 2023]. Disponible sur : [20230821-guide-bpf-2023.pdf \(sante.fr\)](#)
- [2] La Qualité au Carré. « Validation vs Qualification : Quelle est la différence ? » *La Qualité au Carré* (blog), 11 janvier 2023 [Internet]. [Cité 12 oct 2023]. Disponible sur <https://la-qualite-au-carre.com/difference-entre-qualification-et-validation/>
- [3] FDA. « About FDA ». FDA, 30 novembre 2022 [Internet]. [Cité 15 oct 2023]. Disponible sur [About FDA | FDA](#)
- [4] CFR. « E-CFR: Code of Federal Regulations ». ECFR.io [Internet]. [Cité 15 oct 2023]. Disponible sur <https://ECFR.io/>
- [5] Commission Européenne. « À propos de la Commission européenne ». 2018 [Internet]. [Cité 16 oct 2023]. Disponible sur : [https://commission.europa.eu/about-european-commission\\_fr](https://commission.europa.eu/about-european-commission_fr)
- [6] EMA. « About Us ». Text. European Medicines Agency, 20 septembre 2018 [Internet]. [Cité 16 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us>
- [7] Commission Européenne. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. [Cité 16 oct 2023]. Disponible sur : [Draft Annex 15 - V12 200115 - for PICS and EC adoption \(europa.eu\)](#)
- [8] ANSM, « ANSM en bref » [Internet]. [Cité 18 oct 2023]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
- [9] ICH. « ICH Official web site : ICH » [Internet]. [Cité 19 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.ich.org/>
- [10] ICH. « ICH Official web site : ICH ». ICH Guidelines [Internet]. [Cité 19 oct 2023]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- [11] ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 15 (2019) [Internet]. [Cité 22 oct 2023]. Disponible sur : [Guide bonnes pratiques de fabrication \(sante.fr\)](#)
- [12] ICH. ICH Q8(R2) – Pharmaceutical Development (2009) [Internet]. [Cité 23 oct 2023]. Disponible sur : [Q8\(R2\) Guideline.pdf \(ich.org\)](#)
- [13] FDA. « Process Validation: General Principles and Practices » [Internet]. [Cité 24 oct 2023]. Disponible sur : [Process Validation: General Principles and Practices \(fda.gov\)](#)
- [14] Vignaud C, Besset J, Desreumaux M, Bigot R, Duffort S, Levacher E et al. Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique. I.M.T. Éditions ; 2017 ; p.11.
- [15] ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication – Ligne Directrice 15 (2015) [Internet]. [Cité 25 oct 2023]. Disponible sur : [bpf\\_de\\_ansm.pdf \(sante.gouv.fr\)](#)
- [16] Vignaud C, Besset J, Desreumaux M, Bigot R, Duffort S, Levacher E et al. Qualification & Validation dans l'industrie pharmaceutique. I.M.T. Éditions ; 2017 ; p.29.

- [17] Bayegi P. GMP Compliance at Validation, Qualification & Documentation with practical case studies and templates for Pharma / Biotech / ATMP / Medical Device. Lulu.com ; 2023 ; p.28.
- [18] Bayegi P. GMP Compliance at Validation, Qualification & Documentation with practical case studies and templates for Pharma / Biotech / ATMP / Medical Device. Lulu.com ; 2023 ; p.99.
- [19] Daubé M. D'ICH Q8 à Q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. Th D Pharmacie, Bordeaux (2014).
- [20] Pharmatis. Procédure générale de revue de qualification – ME GN 12 004.
- [21] Remplissage Pro. « Ensacheuse verticale » [Internet]. [Cité 10 nov 2023]. Disponible sur : <https://remplissage-pro.fr/produit/ensacheuse-verticale/>

# Annexe I : Décision de l'ANSM du 30 décembre 2016

[7]

## **Décision du 30 décembre 2016 relative aux bonnes pratiques de fabrication**

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu la directive 2001/82/CE et la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, modifiée par la directive 2011/62/UE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire et un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ensemble le guide des bonnes pratiques de fabrication publié par la Commission européenne ;

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment les articles L. 5125-1 et L.5138-1 et suivants ;

Vu la décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 16 août 2016 ;

Considérant la publication par la Commission européenne de nouvelles annexes au guide européen des bonnes pratiques de fabrication ainsi que des lignes directrices relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain.

Décide :

**Art. 1er.** – Les lignes directrices particulières n°15 et 16 intitulées « Qualification et validation » et « Certification par une personne qualifiée et libération des lots » figurant dans la partie « Annexes » du guide de bonnes pratiques de fabrication telle qu'issue de la décision du 29 décembre 2015 susvisée sont remplacées par les annexes n°15 et 16 telles qu'annexées à la présente décision.

**Art. 2.** – Il est inséré en partie III de ce même guide, après les « Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot », les lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain, telles qu'annexées à la présente décision.

**Art. 3.** – Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le 30 décembre 2016

D. MARTIN

## Annexe II : Tableau représentant les approches « pré-QbD » versus « post-QbD » du processus de validation

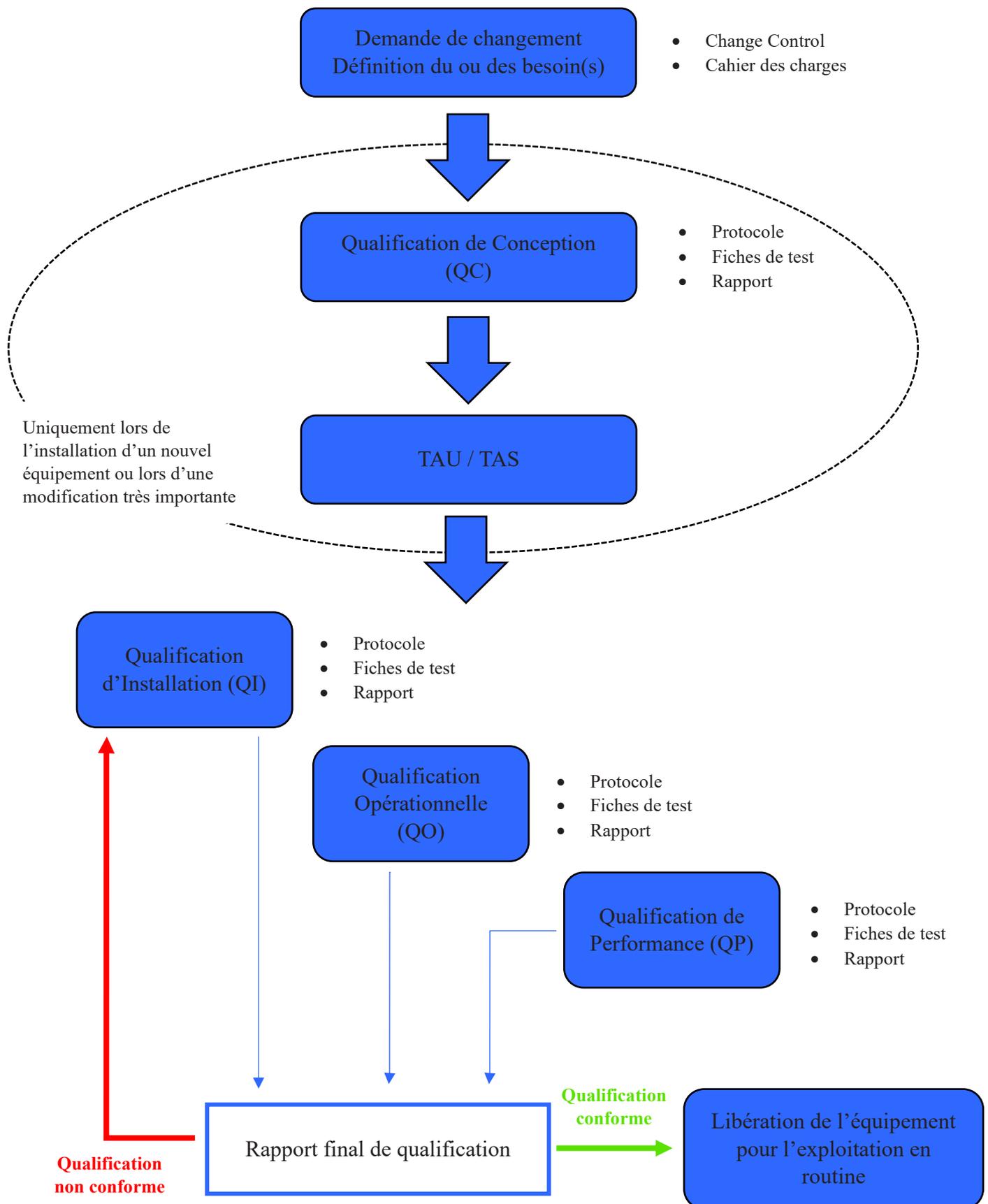
[14]

Aspect	Approches « pré-QbD »	Approches améliorées « post-QbD »
<b>Développement global du médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principalement empirique</li> <li>• La recherche sur le développement porte généralement sur une variable à la fois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compréhension systématique, mécanique des critères déterminants et des paramètres du procédé du médicament</li> <li>• Expérience multivariées pour comprendre le produit et le procédé</li> <li>• Établissement d'un design space</li> <li>• Utilisation d'outils PAT*</li> </ul>
<b>Procédé de fabrication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Figé</li> <li>• Validation principalement basée sur les premiers lots de production</li> <li>• Priorité à l'optimisation et à la reproductibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajustable au sein du design space</li> <li>• Approche du cycle de vie de la validation et idéalement vérification continue du procédé</li> <li>• Priorité à la solidité et à la stratégie de contrôle</li> <li>• Utilisation de méthodes de contrôle des procédés statistiques</li> </ul>
<b>Contrôle des procédés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais en cours de fabrication principalement pour les décisions de go / no-go</li> <li>• Analyse hors ligne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation des outils PAT* avec des contrôles préventifs et par rétroaction adaptés</li> <li>• Suivi et identification des tendances au niveau des opérations du procédé pour favoriser les efforts d'amélioration continue post-approbation</li> </ul>
<b>Cahier des charges produit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moyens de contrôle primaires</li> <li>• Basé sur les données du lot disponibles au moment de l'enregistrement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partie intégrante de la stratégie globale de contrôle qualité</li> <li>• Basé sur la performance produit visée et des données de référence pertinentes</li> </ul>
<b>Stratégie de contrôle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualité des médicaments contrôlée principalement via des essais intermédiaires (matériaux en cours de traitement) et sur le produit final</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualité du médicament garantie par une stratégie de contrôle basée sur le risque pour favoriser une compréhension du produit et du procédé</li> <li>• Passage du contrôle qualité en amont avec la possibilité de tests de libération en temps réel ou de réduction des essais sur le produit final</li> </ul>
<b>Gestion du cycle de vie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactive (résolution des problèmes et actions correctives)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actions préventives</li> <li>• Facilitation de l'amélioration continue</li> </ul>

\*PAT : Process Analytical Technology ou Technologie de Procédé Analytique en français.

# Annexe III : Schéma classique de déroulement d'un projet de qualification

[16]



[21]

## Énumération des composants



## Information sheet

Lucas DIAZ

### **Topic :**

THE INTEGRATION AND IMPLEMENTATION OF THE GMP ANNEX 15  
REVISION CONCERNING THE QUALIFICATION OF EQUIPMENT

Presented on January 30<sup>th</sup> 2024

### **Summary :**

In the pharmaceutical industry, all production operations (manufacturing, packaging and controls) must be controlled and must obey strict rules in order to guarantee the three essential elements characterizing a drug : quality, effectiveness and safety with regards to the patient. All health authorities around the world require drug manufacturers to control critical operational aspects through the qualification procedure throughout the life cycle and process of the product. In France, Good Manufacturing Practices (GMP) Annex 15 is the reference framework defining the requirements for equipment qualification. This thesis mainly discusses of the revision of GMP Annex 15 on December 30<sup>th</sup> 2016 ; as well as the changes caused by this revision in the qualification policy of pharmaceutical companies.

First, this thesis defines the notion of equipment qualification as well as the regulatory framework which establishes the requirements in terms of qualification of pharmaceutical companies.

Second, this thesis describes the evolution of GMP regulations concerning the qualification of equipment. This part specifically defines the context and content of the revision of GMP Annex 15 on December 30<sup>th</sup> 2016.

Third, this thesis discusses of the integration of the Annex 15 revision into the qualification strategy of pharmaceutical companies. This part describes precisely every stage of an equipment qualification project. In addition, the new concepts introduced by the Annex 15 revision as well as their impacts are defined.

Fourth, this thesis describes the tools to ensure that the “qualified” status of the equipment is maintained. This part defines the concepts of Change Control, modification qualification and qualification review.

Fifth, this thesis includes a practical case of implementing a qualification review within a pharmaceutical manufacturer. To begin, this part describes the implementation of a qualification review procedure, then the implementation of this qualification review on a group of pharmaceutical liquid packaging machines.

In the last part, this thesis concludes with the importance of qualification brought by the revision of GMP Annex 15 on December 30<sup>th</sup> 2016.

**Key words** : Qualification – GMP – Revision – Equipments – Qualification review

**Jury** : Mr. Thierry VANDAMME : thesis director and chairman  
Mr. Guillaume CONZATTI : jury member  
Mr. Mickaël BUCHINGER : jury member

## Fiche signalétique

Lucas DIAZ

### **Sujet :**

L'INTÉGRATION ET LA MISE EN PLACE DE LA RÉVISION DE L'ANNEXE 15  
DES BPF CONCERNANT LA QUALIFICATION DES ÉQUIPEMENTS

Soutenu le 30 janvier 2024

### **Résumé :**

Dans l'industrie pharmaceutique, toutes les opérations de production (fabrication, conditionnement et contrôles) doivent être maîtrisées et obéir à des règles strictes afin de garantir les trois éléments essentiels caractérisant un médicament : la qualité, l'efficacité et la sécurité vis-à-vis du patient. Toutes les autorités de santé à travers le monde imposent aux fabricants de médicaments de contrôler par la qualification les aspects opérationnels critiques tout au long du cycle de vie du produit et du processus. En France, l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent le référentiel définissant les requis en matière de qualification des équipements. Cette thèse traite principalement de la révision de l'annexe 15 des BPF en date du 30 décembre 2016, ainsi que des changements engendrés par cette révision dans la politique de qualification des entreprises pharmaceutiques.

Dans un premier temps, cette thèse définit la notion de qualification des équipements ainsi que le cadre réglementaire qui régit les requis en terme de qualification des entreprises pharmaceutiques.

Dans une seconde partie, ce travail décrit l'évolution de la réglementation des BPF concernant la qualification des équipements. Cette partie définit notamment le contexte et le contenu de la révision de l'annexe 15 des BPF, en date du 30 décembre 2016.

Dans un troisième temps, cette thèse traite de l'intégration de cette révision de l'annexe 15 à la stratégie de qualification des entreprises pharmaceutiques. Cette partie décrit point par point l'ensemble des étapes d'un projet de qualification d'un équipement. De plus, les nouvelles notions introduites par la révision de l'annexe 15 ainsi que leurs impacts sont définis.

Dans une quatrième partie, ce travail décrit les moyens permettant d'assurer le maintien du statut « qualifié » des équipements. Cette partie définit les notions de Change Control, de qualification de modification et de revue de qualification.

Dans un cinquième temps, cette thèse comprend un cas pratique de mise en application d'une revue de qualification au sein d'un façonneur pharmaceutique. Tout d'abord, cette partie décrit la mise en place d'une procédure de revue de qualification, puis la mise en application de cette revue de qualification sur un groupe d'ensacheuses.

Dans la dernière partie, ce travail conclut par l'importance de la nouvelle définition de la notion de qualification apportée par la révision de l'annexe 15 des BPF en date du 30 décembre 2016.

**Mots clés** : Qualification – BPF – Révision – Équipements – Revue de qualification

**Jury** : M. Thierry VANDAMME : directeur de thèse et président du jury  
M. Guillaume CONZATTI : membre du jury  
M. Mickaël BUCHINGER : membre du jury