

## ANNEXE

à la décision n°2021-118 du 27 mai 2021 relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires

### TABLE DES MATIERES

#### Contenu

CHAPITRE 2.....	2
2.21 Consultants.....	2
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV « Qualification et validation » .....	3
12. Glossaire.....	3
LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVII : ESSAI DE LIBERATION EN TEMPS REEL ET LIBERATION PARAMETRIQUE .....	7

## CHAPITRE 2

### 2.21 Consultants

Les consultants doivent posséder la formation initiale, la formation complémentaire et l'expérience nécessaires, ou en combinaison, pour donner les conseils pour lesquels leurs services ont été retenus. Des enregistrements doivent être conservés indiquant le nom, l'adresse, les qualifications et le type de prestation réalisé par ces consultants

## LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XV « Qualification et validation »

### 12. Glossaire

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

#### **Agents factices**

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

#### **Approche matricielle ou d'encadrement des résultats**

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

#### **Approche traditionnelle**

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

#### **Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)**

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.

#### **Caractéristique qualitative critique (CQC)**

Caractéristique ou propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique qui devrait figurer dans une limite, une gamme ou une distribution approuvée pour garantir la qualité souhaitée du produit. (ICH 08)

#### **Contrôle des changements**

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

### **Cycle de vie**

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

### **Espace de conception**

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

Sortir de l'espace de conception constitue un changement et déclenche normalement une procédure réglementaire de changement post-approbation. L'espace de conception est proposé par le candidat et est soumis à une évaluation et une approbation réglementaires. (ICH 08)

### **État de surveillance**

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

### **Gestion des connaissances**

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

### **Gestion des risques liés à la qualité**

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

### **Paramètre critique du procédé (PCP)**

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

### **Pire cas (« Worst case »)**

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

### **Qualification de la conception (QC)**

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

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

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

### **Qualification opérationnelle (QO)**

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

### **Qualification des performances (QP)**

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

### **Qualité par conception**

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

### **Réalisation du produit**

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

### **Stratégie de contrôle**

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

### **Validation du nettoyage**

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

### **Validation du procédé**

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

### **Validation prospective**

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

### **Validation simultanée**

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

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

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

#### **Vérification du nettoyage**

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

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

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

## LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE XVII : ESSAI DE LIBERATION EN TEMPS REEL ET LIBERATION PARAMETRIQUE

### 1. Principe

1.1 Les médicaments doivent être conformes à leurs spécifications approuvées et sous réserve de conformité aux BPF ; ils peuvent, normalement, être mis sur le marché en réalisant une série complète d'analyses sur les substances actives et / ou les produits finis tels que définis dans l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique applicable. Dans des circonstances spécifiques, lorsque c'est autorisé, en se basant sur la connaissance du produit et la compréhension des procédés, les informations recueillies au cours du procédé de fabrication peuvent être utilisées à la place du contrôle du produit fini pour la libération de lot. Toute activité distincte requise pour cette forme de libération de lot doit être intégrée dans le système qualité pharmaceutique (SQP).

### 2. Champ

2.1 Le présent document vise à définir les exigences relatives à l'application de la libération par analyse en temps réel (LPATR) et de la libération paramétrique, lorsque le contrôle des paramètres critiques et des attributs des matières concernées est autorisé comme alternative aux analyses de routine en fin de production des substances actives et / ou du produit fini. Un objectif spécifique de cette ligne directrice est d'intégrer l'application de la LPATR à toute étape du processus de fabrication et à tout type de produit fini ou de substance active, y compris les produits intermédiaires.

### 3. Libération par analyse en temps réel (LPATR)

3.1 Dans le cadre de la LPATR, une combinaison de surveillance et de contrôles en cours de fabrication peut fournir, lorsqu'elle est autorisée, une alternative aux analyses sur les produits finis dans le cadre de la décision relative à la libération de lot.

3.2 Les échanges avec toutes les autorités réglementaires compétentes concernées au préalable et pendant la procédure d'évaluation précédant l'approbation réglementaire est requise. Le niveau d'interaction dépendra du niveau de complexité de la procédure LPATR appliquée sur le site.

3.3 Lors de la conception de la stratégie en matière de LPATR, les critères suivants, doivent être a minima établis et respectés :

- i. La mesure en temps réel et le contrôle en cours des attributs des matières et des paramètres du procédé doivent être des prédicteurs précis des attributs du produit fini correspondant ;
- ii. La combinaison appropriée des attributs des matières, évalués comme pertinents, et des contrôles de processus visant à remplacer les attributs du produit fini doit être établie

sur la base de preuves scientifiques fondées sur la connaissance des matières, des produits et des procédés ;

- iii. Les mesures combinées des procédés (paramètres des procédés et attributs des matières) et toute autre résultat d'essai généré au cours du processus de fabrication doivent fournir une base solide pour la LPATR et la décision de libération des lots ;

3.4 Une stratégie de la LPATR doit être intégrée et contrôlée au moyen du SQP. Cela doit inclure ou faire référence au moins aux points suivants :

- la gestion du risque qualité, y compris une évaluation des risques liés au procédé complet, conformément aux principes décrits dans la partie I, chapitre 1 et la partie II, chapitre 2 du présent guide ;
- le programme de gestion des modifications ;
- la stratégie de contrôle ;
- le programme spécifique de formation du personnel ;
- la politique de qualification et de validation ;
- les déviations et le système CAPA ;
- la procédure d'urgence en cas de panne d'un capteur / équipement du procédé ;
- le programme de revue / évaluation périodique visant à mesurer l'efficacité du plan de LPATR pour l'assurance en continu de la qualité du produit.

3.5 Conformément aux principes énoncés dans le guide des BPF (chapitre 1 et annexe 15 de la partie I, chapitre 13 de la partie II), le programme de gestion des modifications est un élément important de l'approche de la LPATR. Toute modification qui pourrait potentiellement avoir un impact sur la fabrication et le contrôle du produit ou sur l'état validé des installations, des systèmes, des équipements, des méthodes d'analyse ou des procédés, doit être évaluée en raison du risque sur la qualité du produit et de son impact sur la reproductibilité du procédé de fabrication. Toute modification doit être justifiée par une bonne application des principes de gestion du risque et dûment documentée. Après la mise en place du changement, une évaluation doit être entreprise afin de démontrer qu'il n'y a pas d'incidence involontaire ou délétère sur la qualité du produit.

3.6 Une stratégie de contrôle doit être conçue non seulement pour assurer le suivi du procédé, mais aussi pour maintenir un état de contrôle et s'assurer qu'un produit de la qualité requise soit systématiquement produit. La stratégie de contrôle doit décrire et justifier la sélection des contrôles en cours de fabrication, les attributs des matières et les paramètres du procédé qui nécessitent d'être surveillés en routine et doivent être basés sur la compréhension du produit, de la formulation et du procédé. La stratégie de contrôle est dynamique et peut changer tout au long du cycle de vie du produit, ce qui nécessite l'utilisation d'une approche de gestion du risque qualité et de la gestion des connaissances. La stratégie de contrôle doit également décrire le plan d'échantillonnage et les critères d'acceptation / rejet.

- 3.7 Le personnel doit recevoir une formation spécifique sur les technologies, les principes et les procédures relatifs à la LPATR. Le personnel clé doit démontrer une expérience, une connaissance et une compréhension adéquates des produits et des procédés. La mise en œuvre réussie de la LPATR nécessite la contribution d'une équipe transversale / pluridisciplinaire disposant d'une expérience pertinente sur des sujets spécifiques, tels que l'ingénierie, l'analyse des données, la modélisation chimométrique ou les statistiques.
- 3.8 Une partie importante de la stratégie de la LPATR est la politique de qualification et de validation, avec une référence particulière aux méthodes analytiques avancées. Une attention spécifique doit être portée à la qualification, à la validation et à la gestion de méthodes d'analyse en ligne, lorsque la sonde de prélèvement est placée au sein de l'équipement de fabrication.
- 3.9 Tout écart ou défaillance de procédé doit faire l'objet d'une enquête approfondie et toute tendance défavorable faisant apparaître un changement de la phase maîtrisée doit faire l'objet d'un suivi approprié.
- 3.10 L'apprentissage continu à travers la collecte et l'analyse de données tout au long du cycle de vie d'un produit est important et doit faire partie du système qualité pharmaceutique. Avec les progrès technologiques, certaines tendances, inhérentes à un processus actuellement acceptable, peuvent être observées. Les fabricants doivent évaluer les données scientifiquement, en consultation s'il y a lieu, avec les autorités réglementaires, afin de déterminer si de telles tendances indiquent des possibilités d'amélioration de la qualité et / ou de la reproductibilité.
- 3.11 Lorsque la LPATR est approuvée, cette approche doit être utilisée en routine pour la libération des lots. Si les résultats de la LPATR sont non conformes ou présentent une tendance négative, la LPATR ne devrait pas être remplacée par des analyses sur le produit fini. Toute défaillance doit faire l'objet d'une investigation approfondie et être prise en considération dans la décision de libération du lot en fonction des résultats de ces investigations et dans le respect du dossier de l'autorisation de mise sur le marché et des exigences des BPF. Les tendances doivent faire l'objet d'un suivi approprié.
- 3.12 Les attributs (par exemple, l'uniformité de teneur) qui sont indirectement contrôlés par la LPATR approuvée doivent toujours figurer dans le certificat d'analyse de lot. La méthode approuvée pour les analyses des produits finis doit être mentionnée et les résultats mentionnés sous la forme de « conforme si analysé » et par une note de bas de page : « analysé en temps réel par méthode approuvée ».

#### **4. Libération paramétrique et stérilisation**

- 4.1 La présente section fournit des recommandations sur la libération paramétrique, qui est définie comme la libération d'un lot de produit stérilisé dans le récipient final sur la base de la revue des paramètres critiques de contrôle du procédé plutôt que de recourir aux essais de stérilité du produit fini.
- 4.2 L'essai de stérilité est limité dans sa capacité à détecter une contamination, car il n'utilise qu'un nombre limité d'échantillons en comparaison avec la taille du lot. De plus, les milieux

de culture pourraient uniquement stimuler la croissance de certains micro-organismes. Par conséquent, un essai de stérilité du produit fini ne donne que l'opportunité de détecter des défaillances majeures dans le système d'assurance de la stérilité (c'est-à-dire une défaillance entraînant une contamination d'un grand nombre d'unités de produit et / ou entraînant une contamination par des micro-organismes spécifiques dont la croissance est permise par les milieux préconisés). En revanche, les données issues du contrôle en cours de fabrication (tels que la biocharge du produit au préalable à la stérilisation ou la surveillance de l'environnement) et de la vérification des paramètres pertinents de la stérilisation, peuvent fournir des informations plus précises et plus pertinentes afin d'étayer l'assurance de la stérilité du produit.

- 4.3 La libération paramétrique ne peut être appliquée qu'à des produits stérilisés dans leur récipient final en utilisant soit la chaleur humide ou la chaleur sèche soit les rayonnements ionisants (libération dosimétrique), conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne.
- 4.4 Pour utiliser cette approche, le fabricant doit avoir un historique de conformité aux BPF acceptable et un solide programme d'assurance de la stérilité en place pour démontrer une compréhension et une reproductibilité des procédés.
- 4.5 Le programme d'assurance de stérilité doit être documenté et inclure, a minima, l'identification et le suivi des paramètres critiques du procédé, le développement et la validation du cycle de stérilisation, la validation de l'intégrité du récipient ou de l'emballage, le programme de surveillance de l'environnement, le plan de ségrégation des produits, le plan de conception et de qualification des équipements, des services et des infrastructures, le plan de maintenance et d'étalonnage, le plan de gestion des changements, la formation du personnel et l'intégration d'une approche de gestion du risque qualité.
- 4.6 La gestion du risque est une exigence essentielle pour la libération paramétrique et doit se concentrer sur l'atténuation des facteurs qui augmentent le risque de défaut d'obtention ou de maintien de la stérilité de chaque unité du lot. Si la libération paramétrique est envisagée pour un nouveau produit ou procédé, alors une évaluation des risques doit être conduite lors du développement du procédé, y compris, une évaluation des données de production des produits existants le cas échéant. Si la libération paramétrique est envisagée pour un produit ou un procédé existant, l'évaluation du risque doit inclure une évaluation de toutes les données historiques générées.
- 4.7 Le personnel impliqué dans le processus de libération paramétrique doit avoir une expérience dans les domaines suivants : microbiologie, assurance de stérilité, ingénierie, production et stérilisation. Les qualifications, l'expérience, les compétences et la formation de tout le personnel impliqué dans la libération paramétrique doivent être documentées.
- 4.8 Toute proposition de modification qui pourrait avoir un impact sur l'assurance de stérilité doit être enregistrée dans le système de gestion des modifications et doit être examinée par du personnel approprié qui est qualifié et expérimenté en matière d'assurance de stérilité.
- 4.9 Un programme de surveillance de la biocharge préalable à la stérilisation du produit et des composants doit être en place afin de supporter la libération paramétrique. La biocharge doit être réalisée pour chaque lot. Les emplacements pour le prélèvement des unités remplies avant la stérilisation doivent se fonder sur le scénario le plus défavorable et être

représentatifs du lot. Tous les germes trouvés lors des essais de biocharge doivent être identifiés afin de confirmer que ce ne sont pas des sporulants potentiels qui pourraient être plus résistants au procédé de stérilisation.

4.10 La biocharge des produits doit être réduite au minimum par une conception appropriée de l'environnement de fabrication et du procédé notamment :

- une bonne conception des équipements et des installations permettant un nettoyage, une désinfection et une décontamination efficaces ;
- l'existence de procédures détaillées et efficaces de nettoyage, de désinfection ou de décontamination ;
- l'utilisation de filtres de rétention microbienne lorsque cela est possible ;
- l'existence de pratiques et de procédures opérationnelles visant à promouvoir l'hygiène du personnel et à imposer une maîtrise appropriée de l'habillement ;
- des spécifications microbiologiques appropriées pour les matières premières, les produits intermédiaires et les utilités (par exemple les gaz) ;

4.11 Pour les produits aqueux ou à risque microbiologique, les temps entre la dissolution des matières premières, la filtration des liquides et la stérilisation, doivent être définis afin de réduire au minimum le développement de la biocharge et l'augmentation des endotoxines (le cas échéant).

## **Procédé de stérilisation**

- 4.12 La qualification et la validation sont des activités essentielles permettant de s'assurer que les équipements de stérilisation peuvent d'une manière reproductible satisfaire aux paramètres opérationnels du cycle et que les dispositifs de surveillance permettent de vérifier le processus de stérilisation.
- 4.13 La requalification périodique des équipements et la revalidation des procédés doivent être planifiées et justifiées conformément aux exigences des annexes 1 et 15 du guide des BPF partie 1.
- 4.14 La mesure appropriée des paramètres critiques de procédé pendant la stérilisation est une exigence essentielle dans le cadre d'un programme de libération paramétrique. Les standards utilisés pour étalonner les dispositifs de mesure des procédés doivent être spécifiés et reliés à des standards nationaux ou internationaux.
- 4.15 Les paramètres critiques du procédé doivent être établis, définis et soumis à une réévaluation périodique. Les plages de fonctionnement doivent être développées sur la base du procédé de stérilisation, de sa capacité, des limites de tolérance de l'étalonnage et de la criticité des paramètres.
- 4.16 La surveillance en routine du stérilisateur doit démontrer que les conditions validées nécessaires pour réaliser le procédé spécifié sont atteintes à chaque cycle. Les processus critiques doivent faire l'objet d'un suivi spécifique durant la phase de stérilisation.
- 4.17 Les enregistrements de stérilisation doivent inclure tous les paramètres critiques du procédé. Les enregistrements de stérilisation doivent être vérifiés par au moins deux systèmes indépendants afin de s'assurer de la conformité aux spécifications. Ces systèmes peuvent être deux personnes ou un système informatique validé plus une personne.
- 4.18 Une fois la libération paramétrique approuvée par les autorités réglementaires, les décisions de libération ou de rejet d'un lot doivent être fondées sur les spécifications approuvées et la revue des données de contrôle des processus critiques. Les contrôles de routine du stérilisateur, les modifications, les déviations, les activités de maintenance non planifiées et celles planifiées doivent être enregistrés, évalués et approuvés avant la libération des produits sur le marché. Pour la libération paramétrique, une non-conformité par rapport aux spécifications ne peut pas être annulée par un test de stérilité conforme du produit fini.

## **GLOSSAIRE**

### **Stratégie de contrôle**

Un ensemble planifié de contrôles, issus de la compréhension actuelle du produit et des procédés garantissant les performances du procédé et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés aux matières et aux composants de la substance active et du produit fini, des conditions de fonctionnement des équipements et locaux de fabrication, des contrôles en cours de fabrication, des spécifications du produit fini, ainsi que des méthodes associées et de la fréquence de surveillance ou de contrôle.

## **Paramètres de procédé critiques**

Un paramètre de processus dont la variabilité a une incidence sur un attribut de qualité critique et, par conséquent, doit faire l'objet d'un suivi ou d'un contrôle garantissant que le procédé donne la qualité souhaitée [ICH Q8 (R2)].

## **Attributs de qualité critiques**

Une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être à l'intérieur d'une limite, d'une fourchette ou d'une distribution appropriées garantissant la qualité souhaitée du produit [ICH Q8 (R2)].

## **Libération paramétrique**

Constitue un aspect de LPATR. La libération paramétrique pour le produit stérilisé dans le récipient final est fondée sur l'examen de la documentation relative à la surveillance des processus (température, pression, temps de stérilisation, par exemple) plutôt que sur la vérification d'un échantillon pour un attribut spécifique conjointement avec la conformité aux exigences spécifiques en matière de BPF, en relation avec la libération paramétrique, fournit l'assurance quant à la qualité du produit (EMA : guideline on Real-Time Release Testing et ICH Q8-Q9-Q10 Q&A).

## **Essai en temps réel**

La capacité d'évaluer et d'assurer la qualité du produit en cours de fabrication et / ou du produit fini sur la base des données du procédé, qui comprend généralement une combinaison valable de résultats au regard des attributs des matières et des contrôles des processus (ICH Q8).

## **Phase maîtrisée**

Phase pendant laquelle un panel de contrôles assure systématiquement (de façon reproductible), la performance du procédé et de la qualité du produit (ICH Q10).