



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 septembre 2016

Sur un sujet dédié à

**Stratégie de qualification des équipements de
laboratoires et systèmes informatisés associés basée
sur les référentiels réglementaires européens et
américains**

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Léonore AUBRY

Née le 20 Mars 1988, à Strasbourg

Membres du Jury

Président :
Directeur :
Juges :

M. Raphaël DUVAL
M. Igor CLAROT
Mme Anne HAUSS
Mme Gaël LE FILLIATRE

Professeur des universités
Maître de Conférences
Docteur en pharmacie
Docteur en pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

Section
CNU*

ENSEIGNANTS (suite)

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
-----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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.

D' e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À Monsieur Duval

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur Clarot

Merci d'avoir accepté de me diriger et d'avoir participé à la réalisation de ce travail. Merci pour votre implication. Veuillez recevoir en cet instant le témoignage de mon profond respect et de mes plus respectueuses considérations.

À Madame Le Filliatre

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer et de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

À Madame Hauss

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Trouvez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

À mes parents

Un immense merci pour votre soutien tout au long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail. Merci pour votre confiance à vous qui avez toujours cru en moi. Merci d'avoir été l'épaule protectrice et réconfortante sur laquelle je pouvais toujours me reposer. Merci pour vos conseils, votre implication, votre suivi, votre patience, l'ensemble de nos échanges...

Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous m'avez apporté.

À l'ensemble de la famille Aubry/Fliegans et Schuster/Mariez

Merci pour vos encouragements et votre soutien depuis tant d'années.
Merci pour avoir toujours suivi mes études et ma thèse.

À mes amis (Claire, Alice, Marianne, Téodora, Aurélie, Aurélia, Pauline, Valjeta, Hemant, Fabien, Rémi, Guillaume, Sarah, Pierre...)

Une pensée également pour le Master Sciences du Médicament, AQ Microbiologie et dérivés: Hinnde, Luc, Vero, Audrey, Lamyae, Alexandra...

Et une pensée toute particulière pour Marion et Alicia Binôme !

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis de longues années, de près et de loin. Ce travail n'aurait pas été le même sans vous.

Que de bons moments passés ensemble et encore beaucoup à venir... Merci d'avoir supporté mes refus de sortie ! Et d'avoir su rester présents. Votre amitié et votre soutien m'est précieux.

À Alex et Anne-Françoise, Jean-François et à la famille Rustenholtz

Merci pour votre gentillesse et vos encouragements depuis toutes ces années.

A mes chers collègues

Merci pour votre support quotidien et votre écoute. Merci pour vos partages de connaissances. C'est un plaisir de travailler avec vous.

Un remerciement particulier à Christophe pour son aide dans ce travail.

Une pensée particulière à la cellule qualification et ses prestataires. Merci pour vos partages et nos échanges.

Merci au Pr P.André, grâce à votre confiance et à la formation de Master 2, j'ai pu appréhender l'univers de la pharmacie industrielle et acquérir les connaissances qui ont permis la réalisation de ce travail.

Une affectueuse pensée pour René et Madeleine Aubry, merci d'avoir cru en moi.

Une pensée pour Mr Mathieu.

Et enfin merci à vous tous, familles, amis et collègues, qui êtes présents en ce jour si particulier pour moi. Que cette thèse vous témoigne mon affection et vous exprime ma reconnaissance.

Table des matières

1	Partie I : Réglementations européennes et américaines pour la qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés.....	11
1.1	La réglementation dans l'industrie pharmaceutique	11
1.1.1	La réglementation américaine	11
1.1.1.1	La FDA.....	11
1.1.1.2	cGMP	12
1.1.2	La réglementation européenne.....	13
1.1.2.1	Les Organismes	13
1.1.2.2	BPF / GMP	15
1.1.3	Les Pharmacopées	18
1.1.4	Les organisations non réglementaires.....	19
1.1.4.1	L'ICH	19
1.1.4.2	ISO.....	20
1.1.4.3	PIC(S)	21
1.1.4.4	ISPE.....	21
1.2	Concept de qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés	23
1.2.1	Concept et définitions.....	23
1.2.1.1	Qualification / Validation	23
1.2.1.2	Système informatisé / système informatique	24
1.2.2	Nécessité de la qualification	27
1.3	Réglementations applicables à la qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés	29
1.3.1	Textes réglementaires.....	29
1.3.1.1	Textes orientés équipement	29
1.3.1.2	Textes orientés système informatisé	32
1.3.2	Guides	37
1.3.2.1	L'USP <1058> (United States Pharmacopoeia).....	37
1.3.2.2	Le GAMP 5.....	38
1.3.2.3	Guide PIC/S : Validation des Systèmes Informatisés dans les environnements « GxP » PI011-3	40
1.3.2.4	L'ICH Q9	41
1.3.2.5	L'ICH Q10	41
1.4	Divers guides et réglementations dans un même but.....	42
1.5	Enjeux de la stratégie de qualification	45
2	Partie II : Stratégie globale.....	46
2.1	Evaluation du risque qualité	46
2.1.1	Principes de base d'une analyse de risques.....	46
2.1.1.1	Estimation du risque	47
2.1.1.2	Mise sous contrôle du risque	48
2.1.1.3	Communication sur le risque	48

2.1.1.4	La revue du risque.....	48
2.1.2	Diverses méthodes d'analyse de risques	49
2.1.3	Application de l'Analyse de risques à la qualification.....	51
2.2	Catégorisation des équipements/SI associés.....	52
2.2.1	Classification des équipements selon l'USP <1058>.....	52
2.2.2	Classification des logiciels selon l'USP <1058>	53
2.2.3	Systemes informatisés	53
2.2.3.1	Logiciel système : Catégorie 1.....	53
2.2.3.2	Produits non configurés : Catégorie 3.....	53
2.2.3.3	Produits configurés : Catégorie 4.....	54
2.2.3.4	Applications spécifiques : Catégorie 5.....	54
2.2.4	Points communs et différences de catégorisation USP <1058> et GAMP 5	55
2.2.5	Vers une harmonisation de catégorisation USP <1058> et GAMP 5 ?	57
2.3	Organisation et Planification des activités de Qualification / Validation	59
2.3.1	Stratégie globale de qualification des équipements, définie au Plan de Qualification/Validation du site.....	59
2.3.2	Etablissement des rôles et responsabilités des différents acteurs d'un projet de qualification	60
2.3.3	Notion de cycle de Qualification/Validation.....	61
2.4	Etapas de Qualification des équipements et systemes informatisés associés.....	62
2.4.1	Evaluation des besoins utilisateurs (SBU).....	63
2.4.2	Analyse de Criticité initiale	65
2.4.3	Plan de Qualification du système	66
2.4.4	Analyse de Risques	67
2.4.4.1	Analyse de Risques pour équipement de catégorie GAMP 3 - Simple.....	67
2.4.4.2	Analyse de Risques appliquée aux systemes de catégorie GAMP 3 - Médium et Complexe.....	68
2.4.5	Matrice de traçabilité (catégorie GAMP 3 Médium et Complexe).....	77
2.4.6	La Qualification de Conception (QC).....	78
2.4.7	<i>Factory Acceptance Testing (FAT) / Site Acceptance Testing (SAT)</i>	78
2.4.8	La Qualification d'Installation (QI).....	79
2.4.9	La Qualification Opérationnelle (QO).....	79
2.4.10	La Qualification de Performance (QP).....	80
2.4.11	La Requalification.....	81
2.5	Flux documentaire associé	81
2.5.1	Documentation des activités de qualification (QI, QO, QP et Requalification) ...	82
2.5.1.1	Protocole de Qualification.....	82
2.5.1.2	Fiche de Test.....	83
2.5.1.3	Ecart de qualification	84
2.5.1.4	Rapport de Qualification	84
2.5.2	Documents annexes	85
2.5.2.1	Rédaction d'un manuel opérationnel	85
2.5.2.2	Rédaction d'un manuel d'administration	85
2.5.2.3	Le Cahier de Route	86

2.6	La vie du système après qualification initiale.....	86
2.6.1	Requalification	86
2.6.2	Revue périodique.....	87
2.6.3	Retrait du système	88
2.7	Activités parallèles	88
2.7.1	<i>Change Control</i> ou gestion des modifications	88
2.7.2	Le fournisseur	89
2.7.2.1	Rédaction d'un Cahier des Charges	89
2.7.2.2	Relation, installation et suivi	89
2.7.2.3	Formation.....	90
2.8	Qualification selon les catégories GAMP 5.....	91
2.8.1	Qualification catégorie 3 du GAMP 5.....	91
2.8.2	Qualification catégorie 4 du GAMP 5.....	92
2.8.3	Qualification catégorie 5 du GAMP 5.....	94
2.9	Récapitulatif	95
3	Partie III : Application de la stratégie à un équipement de catégorie GAMP 3 Médium .96	
3.1	Qualification des équipements de catégorie GAMP 3 – médium : système MicroSEQ.....	96
3.1.1	SBU d'un système d'identification microbienne	97
3.1.2	Analyse de Criticité du système MicroSEQ	98
3.1.3	Mise en place du projet et plan de qualification du système MicroSEQ	98
3.1.3.1	Etablissement d'un planning, des rôles et responsabilités	98
3.1.3.2	Etablissement des fonctions logicielles.....	100
3.1.4	Analyse de Risques du système MicroSEQ	102
3.1.5	Matrice de traçabilité	103
3.1.6	QI/QO du système MicroSEQ	103
3.1.7	QP système MicroSEQ	104
3.1.7.1	QP1 système MicroSEQ.....	104
3.1.7.2	QP2 système MicroSEQ.....	105
4	Conclusion.....	106
	Bibliographie	110
	Annexes	114

Liste des tableaux

Tableau I: Comparatif qualification Annexe 15 ancienne et nouvelle version	31
Tableau II : Définition de la QC selon l'Annexe 15, l'USP <1058> et le GAMP 5	43
Tableau III : Enjeux de la stratégie de qualification	45
Tableau IV: Divers types d'analyse de risques selon l'ICH Q9	50
Tableau V : Classification des équipements selon l'USP <1058>	52
Tableau VI : Catégorisation des équipements selon le GAMP Laboratoire	54
Tableau VII : Harmonisation d'approche GAMP 5 et USP <1058>	58
Tableau VIII : Rôles et responsabilités des acteurs de qualification.....	60
Tableau IX : Trame de SBU	64
Tableau X: Trame ARS orientée maintenance	67
Tableau XI: Codification des niveaux de risques d'une ARS orientée maintenance.....	68
Tableau XII : Profondeur des tests réalisés en fonction du niveau GxP	70
Tableau XIII: Codification des risques ARS de type GAMP simplifié.....	72
Tableau XIV: Critères d'évaluation pour réalisation d'une analyse de risques de méthodologie AMDEC	75
Tableau XV: Matrice de Traçabilité simplifiée d'un COTS.....	77
Tableau XVI : Niveau de qualification et formalisme requis	81
Tableau XVII : Extraits d'une SBU relative à un système d'identification microbienne	97
Tableau XVIII : Fonctions logiciel MicroSEQ ID (extraits)	101
Tableau XIX : ARS système MicroSEQ partie sécurité (extraits)	102
Tableau XX : Matrice de traçabilité MicroSEQ partie sécurité, tests de QO (extraits)	103
Tableau XXI: Matrice de Traçabilité partie sécurité, tests de QP (extraits).....	105
Tableau XXII : Approches de qualification des systèmes de catégorie GAMP 3 et 4	107

Liste des figures

Figure 1: Composants de la qualité des données analytiques selon l'USP <1058>	9
Figure 2 : Système informatisé selon le guide PIC/S	25
Figure 3 : Structure du GAMP 5	38
Figure 4 : Procédé de gestion des risques Qualité selon ICH Q9	46
Figure 5: Cartographie catégorisation instruments selon l'USP <1058> et selon le GAMP 5 55	
Figure 6 : Cycle de Qualification/Validation d'un système.....	61
Figure 7: Matrice d'aversion sévérité et occurrence.....	76
Figure 8: Matrice d'aversion classe du risque et détectabilité	76
Figure 9 : Stratégie de qualification pour la catégorie 3 du GAMP 5.....	91
Figure 10: Approche de qualification pour catégorie 4 du GAMP 5.....	93
Figure 11: Approche de qualification pour catégorie 5 du GAMP 5.....	94
Figure 12 : Présentation du système MicroSEQ (sans le thermocycleur)	96

Liste des Abréviations

ACR : Analyse de Criticité

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

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AQ : Assurance Qualité

ARS : Analyse de Risques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CC : Change Control

COTS : *Commercially Available Off-The-Shelf*

CQ : Contrôle Qualité

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EMA: Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments

FDA : *Food and Drug Administration*

GAMP : *Good Automated Manufacturing Practices*

GMP : Good Manufacturing Practices

GxP: Good x Practices

ICH: *International Conference on Harmonization*

ISO : *International Organisation of Standardization*

ISPE : *International Society of Pharmaceutical Engineering*

IT : *Information Technology*

LIMS : *Laboratory Information Management System*

N/A : Non Applicable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : *Personal Computer* ou ordinateur personnel

PDV : Plan Directeur de Validation

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QIO : Qualification d'Installation et Opérationnelle

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

SBU : Spécifications Besoins Utilisateurs

SST : *System Suitability Test* (test de compétence du système)

UE : Union Européenne

USP : *United States Pharmacopeia*

INTRODUCTION

Dans l'industrie pharmaceutique, le chapitre 1 des GMP (*Good Manufacturing Practices*) européennes ou BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) françaises mentionne que « *la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication* » (1).

La Qualité a la responsabilité de garantir la sécurité du patient. Pour satisfaire à cette exigence réglementaire, différents départements Qualité ont été mis en place (Assurance Qualité et Contrôle Qualité). Chaque industrie produisant des médicaments se doit de garantir que « *tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations* ». L'ensemble des divers services au sein d'une industrie pharmaceutique doivent se conformer aux exigences réglementaires pour s'assurer de la qualité de leurs produits.

Le chapitre 6 des BPF est dédié au secteur du Contrôle Qualité (CQ) : « *il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante* ». Garant de la fiabilité des multiples données analytiques nécessaires à la libération des lots, ce secteur est incontournable. Cette fiabilité, permettant d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament au patient, repose à la fois sur des équipements/systèmes informatisés (SI) qualifiés, des méthodes analytiques validées et un personnel formé.

L'équipement ne fait habituellement pas l'objet d'une remise en cause immédiate lorsque des résultats inattendus ou hors spécifications se produisent. Généralement, l'échantillon en lui-même, sa préparation ou la technique d'analyse utilisée sont directement remis en cause. Pourtant, l'équipement reste l'élément essentiel puisque la validation de la méthode analytique suppose que l'instrument utilisé pour acquérir les données brutes fonctionne correctement (2). La qualification est une activité obligatoire, détaillée à l'Annexe 15 des BPF (3). Elle consiste en « *l'action de prouver et de documenter qu'un équipement ou*

ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus.» (1).

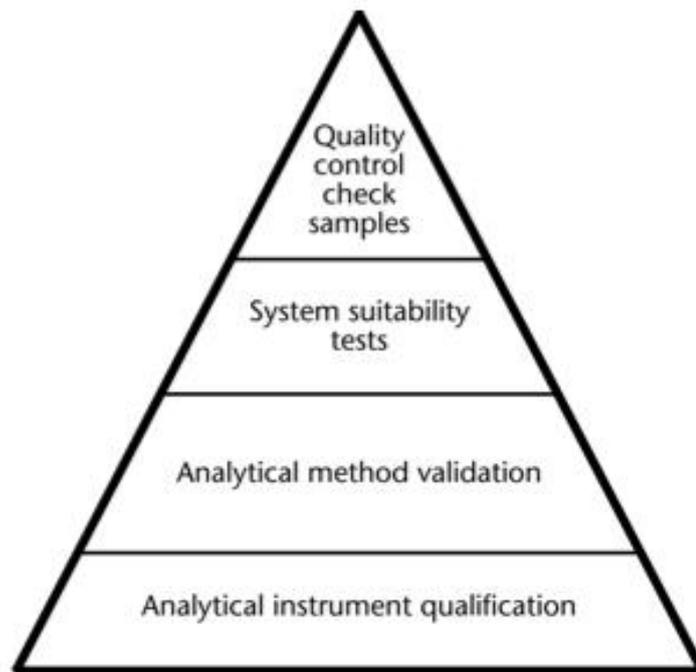


Figure 1: Composants de la qualité des données analytiques selon l'USP <1058>

La qualification des équipements de laboratoire est décrite comme étant la base de la qualité des données analytiques selon la pyramide (Figure 1) présente au chapitre <1058> de l'USP (*United States Pharmacopeia*). Les méthodes analytiques ne peuvent être validées que si l'équipement est qualifié. Par la suite, les tests de compétence du système ou *System Suitability Test* (SST) permettent de vérifier que le système fonctionne conformément aux critères définis à chaque utilisation de routine. La réalisation d'un SST conforme amène à l'analyse des échantillons « témoins de vérification » (substance de référence, standard). La réalisation avec succès de l'ensemble de ces étapes préliminaires permet l'analyse des échantillons (4).

Actuellement, une majorité d'équipements sont pilotés via des systèmes informatisés (SI) qui permettent d'acquérir des données brutes issues de l'appareil et de les transformer en résultats. Une chaîne CHLP (Chromatographie Liquide Haute Performance), pilotée via un PC (abréviation de *personal computer* ou synonyme d'ordinateur personnel traduit de l'américain) (5), est un système complexe permettant d'obtenir des données et des chromatogrammes. L'effort de qualification d'un tel équipement est beaucoup plus important que pour un système simple tel qu'un pH-mètre.

Les réglementations ont donc dû évoluer en même temps que la technologie. Elles se sont ainsi adaptées au besoin de l'industrie pharmaceutique à utiliser des systèmes de plus en plus complexes. Le système informatisé associé à l'équipement doit être validé selon l'Annexe 11 des BPF (Systèmes Informatisés) et le 21 CFR Part 11 (*Electronic Records, Electronic Signatures*) concernant les enregistrements et signatures électroniques, issu de la réglementation américaine.

De nos jours, de plus en plus d'industriels européens tendent à gagner le marché américain. Il est donc indispensable de compléter ce qui est imposé par la législation européenne par les requis réglementaires américains. C'est pourquoi la première partie de ce travail englobera les requis nécessaires pour être en règle lors des inspections menées à la fois par l'autorité américaine, la FDA (*Food And Drug Administration*) et par les différents pays d'Europe. Divers référentiels aidant les entreprises à se mettre en conformité pour mieux appréhender les réglementations seront également présentés.

Dans la seconde partie, les requis réglementaires applicables permettront de définir la stratégie de qualification des équipements de laboratoire et systèmes informatisés associés. Celle-ci reposera sur l'évaluation des besoins spécifiques des utilisateurs avant achat d'un nouvel équipement, suivie de l'évaluation des risques qualité conformément à l'ICH Q9, Management des Risques Qualité (6). Dans un contexte d'harmonisation internationale, les référentiels non réglementaires tels que le guide GAMP 5 (*Good Automated Manufacturing Practices*) définissent différentes stratégies de qualification selon la complexité du système. Le guide GAMP 5 englobe également tout ce qui gravite autour des activités de qualification, tels que la rédaction de manuels opératoires, la gestion des formations, les fournisseurs etc. Ces activités annexes seront également détaillées, faisant partie intégrante du processus (7).

La troisième partie mettra en application une stratégie de qualification sur un équipement muni d'un système informatisé. Cette partie démontrera comment l'ensemble des besoins utilisateurs et la maîtrise des risques qualité seront gérés en pratique. La qualification sera effectuée sous forme d'un projet, avec établissement d'un planning des livrables à fournir et une identification précise des rôles et responsabilités des différents acteurs.

1 Partie I : Réglementations européennes et américaines pour la qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés

1.1 La réglementation dans l'industrie pharmaceutique

Les GMP (*Good Manufacturing Practices*) ou BPF en français représentent un ensemble de méthodes, pratiques ou principes actuels scientifiquement fondés qui sont mis en application, documentés pendant le développement et la production pour assurer une fabrication reproductible de produits purs, sûrs et actifs. Connaître l'histoire permet de mieux appréhender comment la nécessité d'instaurer des réglementations dans différents types d'industries est apparue. L'histoire des GMP remonte au début du XX^{ème} siècle sur le continent américain et s'est rapidement étendue à l'Europe.

1.1.1 La réglementation américaine

1.1.1.1 La FDA

La *Food and Drug Administration* est la plus ancienne agence de protection des consommateurs du gouvernement fédéral américain. Dès le début du XX^{ème} siècle, l'adoption du *Biologics Control Act* en 1902 consistait à inspecter les fabricants et les vendeurs de produits biologiques ainsi qu'à effectuer des tests de pureté et de robustesse sur ces produits. Cette loi fit suite à l'événement tragique de l'année antérieure où un certain nombre d'enfants atteints de diphtérie sont décédés de tétanos suite à l'administration d'antitoxine (le sérum de cheval utilisé ayant été contaminé par le tétanos) (8).

La FDA signa en Juin 1938 le *Food and Drug Cosmetic Act* qui rendu obligatoire pour toute entreprise voulant commercialiser un nouveau produit, d'établir au préalable la preuve de sa sûreté. Cette exigence fit suite à la catastrophe de l'Elixir sulfanilamide de 1937 (médicament dont la formulation liquide contenait un analogue chimique hautement toxique de l'antigel qui entraîna plus d'une centaine de décès) (9).

Dans les années 1958 à 1960, le Thalidomide (médicament sédatif et hypnotique, utilisé dans le traitement des insomnies et nausées matinales) entraîna environ 10 000 cas de malformations d'enfants car son potentiel effet tératogénique était méconnu (10). Cette tragédie conduit à l'ajout des GMP au *Food and Drug Cosmetic Act*, par la publication de la

première réglementation des *Good Manufacturing Practice* en établissant qu'une drogue qui ne suit pas les GMP est considérée comme étant adultérée (11).

En 1978, la FDA publiera la version finale des premières cGMP pour les médicaments, « c » signifiant « *current* » en anglais, se traduisant par actuelle et marquant la naissance du 21 CFR 211 (*Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*) et 21 CFR 210 (*Current Good Manufacturing Practice In Manufacturing, Processing, Packing, Or Holding of Drugs*). Ces deux textes sont des règles qui doivent être scrupuleusement respectées par les industries pharmaceutiques pour tout médicament commercialisé aux Etats-Unis. Le chiffre 21 s'applique spécifiquement aux règles de la FDA. CFR signifie « *Code Federal Regulation* » et constitue la codification des règles générales publiées dans le registre fédéral par les ministères et agences du gouvernement fédéral américain.

1.1.1.2 cGMP

Les cGMP s'appliquent pour tout médicament commercialisé sur le territoire américain. Le concept est le suivant : « *Les règlements ... contiennent le minimum de bonnes pratiques actuelles de fabrication concernant les méthodes à utiliser, les installations ou les contrôles utilisés pour la fabrication, la transformation, l'emballage, ou le stockage d'un médicament afin de s'assurer que le médicament répond aux exigences de loi relatives à la sécurité, possède une identité, une force et qu'il répond aux caractéristiques de qualité et de pureté qu'il possède ou qu'il prétend posséder* » (2).

La partie 210 concerne les bonnes pratiques actuelles de fabrication, pour la fabrication, le traitement, le conditionnement ou la conservation des produits pharmaceutiques. Le document est composé de trois paragraphes. Le §210.1 statue sur les règles actuelles de bonnes pratiques de fabrication (12).

21CFR210.1(b) : « *Le manquement à respecter toute règle décrite dans cette partie et dans les parties 211 à 226 ... rendra ce produit falsifié selon la section 501(a)2)(b) de l'acte et un tel produit ainsi que la personne qui est responsable du manquement, seront soumis à des actions réglementaires* ». Cette phrase établit la notion du respect de ces règles. Par exemple, toute modification d'une donnée informatisée rendra le produit falsifié et son auteur sera sujet à des actions réglementaires.

La partie 211 concerne les bonnes pratiques actuelles de fabrication pour les produits pharmaceutiques finis (13).

La FDA publie un grand nombre de guides dans différents domaines de l'industrie pharmaceutique pour aider les industriels à respecter et à produire selon leurs exigences. Ces documents donnent des conseils uniquement sur des principes et des pratiques sans constituer des exigences légales. Cependant, ils reflètent généralement la pensée et les attentes actuelles de l'agence. Si l'industrie ne souhaite pas faire ce qui est dans le guide, elle doit prouver que les actions entreprises sont au moins équivalentes au guide (14).

La structure des cGMP est intentionnellement générale pour être adaptée à tous les produits pharmaceutiques. Elle reste flexible pour permettre le jugement et l'innovation. Les cGMP décrivent ce qui doit être accompli, le « Quoi » à quelques exceptions. Les cGMP laissent de la latitude quant au « comment » l'exigence doit être remplie. La FDA considérera conforme toute approche raisonnable.

1.1.2 La réglementation européenne

1.1.2.1 Les Organismes

En Europe, l'organisation réglementaire est plus complexe. L'EMA (Agence Européenne des Médicaments) résulte de l'harmonisation des pratiques de commercialisation des médicaments au sein de différents pays membre de l'UE (Union Européenne). Le référentiel réglementaire des GMP est commun à tous les pays. Cependant, chaque pays de l'UE possède sa propre agence, comme l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en France qui transpose les GMP en BPF.

1.1.2.1.1 L'EMA

En conséquence de l'affaire du thalidomide, l'ensemble du système réglementaire a été réformé au Royaume-Uni, où un comité sur la sécurité des médicaments (le CSD : *Committee on the Safety of Drugs*) a été lancé en 1963. En 1965, la première Directive européenne 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments a été initiée. Cette Directive a permis la mise en place d'une autorisation gouvernementale préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament.

Environ dix ans après l'introduction de cette directive, la Communauté européenne commença à développer une plus grande harmonisation au sein des pays. En 1975, deux directives du Conseil ont été introduites. La première Directive 75/318/CEE concernait le

rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques au sein de l'Union Européenne (15).

La seconde Directive 75/319/CEE concernait le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments en vue d'atteindre une libre circulation totale des spécialités pharmaceutiques au sein de la Communauté européenne (16). Cette Directive établit le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (*Committee on Proprietary Medicinal Products* ou *CPMP*) qui était chargé de donner son avis quant à la conformité d'un médicament. Cette dernière introduit la procédure multi-états connue maintenant comme la procédure de reconnaissance mutuelle. Les contrôles effectués sur une spécialité pharmaceutique dans un Etat membre n'ont pas besoin d'être ré effectués dans un autre Etat membre.

La même année, la Directive 87/22/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques a introduit la procédure de concentration, maintenant connue sous le terme de procédure centralisée (17). Ces directives et la réglementation du conseil suivant ont été les points de repère au démarrage d'une harmonisation à l'intérieur de l'Union européenne ayant pour objectif la création d'un «marché commun» pour les spécialités pharmaceutiques.

Suite à la naissance de l'Union Européenne via le traité de Maastricht en 1993, l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) fut créée par le règlement du Conseil CEE/2309/93 (18). Ce règlement établit des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire conformément à la procédure centralisée. La principale mission de l'EMA est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire (10).

En 2009, l'EMA devient, pour des raisons pratiques, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). L'EMA permet l'enregistrement des médicaments au niveau Européen. Elle contribue également à diverses activités internationales telles que sa collaboration avec la Pharmacopée Européenne, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'ICH (*International Conference on Harmonization*) pour l'harmonisation des pratiques entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Contrairement à la FDA, l'EMA n'effectue pas d'inspections (19).

1.1.2.1.2 L'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée à l'AFSSAPS (Agence nationale Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé), créée en 1998 et mise en place en 1999, qui avait pour mission l'évaluation des risques sanitaires présentés par l'ensemble des produits de santé destinés à être administrés à l'homme. L'ANSM promeut la garantie de la sécurité des produits de santé et un accès équitable aux soins et à l'innovation.

L'ANSM transpose et édite les BPF, référentiel français opposable lors des inspections qu'elle réalise, y compris au niveau international (le référentiel français intègre les dispositions du référentiel européen depuis la troisième édition de 1992). Suite aux inspections, l'ANSM a souvent des remarques vis-à-vis de l'application des BPF. L'ANSM garantit donc qu'un site pharmaceutique produit selon les BPF en délivrant un certificat de conformité BPF. Cet organisme peut décider de l'ouverture, de la fermeture, de la mise en demeure d'un site pharmaceutique ou de rédiger des lettres d'injonctions.

L'ANSM participe également avec l'Union Européenne à l'évaluation scientifique et technique de la qualité des médicaments, de leur sûreté et de leur efficacité. L'ANSM décide également de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) d'un médicament sur le territoire français. Le Code de la Santé Publique, L.5121-5, précise que la fabrication des médicaments sur le territoire français doit être réalisée en conformité avec les BPF (20).

1.1.2.2 BPF / GMP

L'EudraLex est l'ensemble des règles applicables à la production de médicaments au sein de l'Union Européenne. Le volume 4 de l'EudraLex correspond aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire.

Les BPF/GMP s'appliquent à tous les fabricants de médicaments de la Communauté européenne ou d'un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen devant être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation, y compris ceux destinés uniquement à l'exportation.

Les GMP constituent « *un élément de l'assurance qualité en garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi* » et requises pour l'AMM en fixant les objectifs minimaux à atteindre

pour prouver la qualité des produits commercialisés. Le guide des BPF sert de référence lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication mais aussi lors des inspections par les autorités compétentes.

1.1.2.2.1 Historique

Les premières *Good Manufacturing Practices* ont été mises en place par l'OMS en 1967. Par la suite, la version américaine proposée par la FDA (cGMP) ainsi que la version européenne (EU-GMP) proposée par la Commission européenne se sont alignées sur celle de l'OMS.

En France, un guide, supplément à la Pharmacopée Française, parut en 1978 sous le nom de « Pratiques de Bonne Fabrication », traduction semblant la mieux adaptée des GMP britanniques. Il fallut attendre la parution sous forme d'un arrêté ministériel du guide des « Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutique » de 1985 pour obtenir un document qui permettra de satisfaire aux standards et exigences internationales.

Suite à un long travail d'un groupe d'inspecteurs issus des Etats membres de la Communauté Européenne, la première édition du guide européen des BPF paru en Janvier 1989.

De par l'application de la Directive européenne 91/356/CEE de 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain, une première version française du fameux guide européen vu le jour en janvier 1992, le fameux "guide vert". Cette directive permis également la reconnaissance mutuelle des inspections entre les Etats Membres de l'Union Européenne et la nécessité d'un référentiel commun quant à la gestion de la qualité des médicaments entre les différents pays. Ce besoin a été renforcé par l'adoption de la procédure centralisée, qui permet via l'obtention d'une AMM unique, la commercialisation d'un médicament dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne (confère 1.1.2.1.1).

Une deuxième version française a été mise en place en janvier 1993 avec la rédaction de nouvelles annexes via un groupe de travail constitué d'inspecteurs des 15 Etats Membres. Puis, la fabrication des médicaments se mondialisant, de nombreuses modifications et ajouts y ont été apportés. Les BPF sont en constante évolution et intègrent des textes internationaux comme ceux de l'ICH dans le but de pouvoir répondre aux enjeux réglementaires internationaux (21) (22).

Depuis le 1^{er} septembre 2005, l'élaboration des BPF en France fait l'objet d'une décision du Directeur Général de l'ANSM. Avant cette date, le ministre de la santé était en

charge de cette mission sur proposition de l'AFSSAPS. Le guide des GMP a été restructuré en Octobre 2005 avec une première partie concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire et une seconde partie pour les substances actives utilisées comme matières premières mettant en œuvre les directives 2004/27/EC et 2004/28/EC. Le guide est alors composé de 17 annexes.

Une nouvelle mise à jour a eu lieu en décembre 2010 en intégrant une troisième partie, les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication. Actuellement, c'est la version n° 2015/12 bis des BPF parue au Journal Officiel qui est en vigueur (23).

1.1.2.2.2 Structure

Le guide des BPF N°2015/12 bis est divisé en trois parties. La partie I concerne les BPF des médicaments à usage humain, la partie II traite les BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments et la partie III les documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

La partie I se compose de 9 chapitres abordant les questions d'ordre général concernant les BPF, en tête desquels figure une rubrique « PRINCIPE », soulignant les objectifs de l'assurance de la qualité concernant le chapitre en question. Les autres rubriques détaillent les points importants pour produire selon les BPF.

Dans la suite de la partie I, 19 lignes directrices particulières apportent des éléments complémentaires pour des activités plus spécifiques. Par exemple, la « *ligne directrice 15 : Qualification et Validation* » et l'« *Annexe 11 : Systèmes informatisés* » sont directement reliées à la problématique de qualification des équipements et systèmes informatisés. Ces lignes directrices sont ajoutées progressivement et sont constamment sujettes à modification, le plus souvent dans le but d'harmoniser les pratiques au niveau international. Le terme de ligne directrice est appelé à disparaître au profit du terme Annexe.

La partie III intègre l'ICH Q9 « Gestion du Risque Qualité », l'ICH Q10 « Système Qualité Pharmaceutique » et les exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot. Ce sont des sources d'informations qui ont pour but de clarifier certaines attentes réglementaires.

1.1.2.2.3 Différences BPF et GMP Européennes

Le guide des BPF a été élaboré suivant le modèle européen des EU-GMP pour la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire édité par la Commission européenne. Il respecte la numérotation des chapitres et des annexes. Les annexes 4 et 5 du guide européen, relatives aux médicaments vétérinaires ne sont pas reprises ici, dans la mesure où les BPF ne concernent que les médicaments à usage humain.

Les BPF sont donc la traduction des GMP Européennes, traduction effectuée par l'ANSM. Cependant, entre la parution d'une nouvelle révision de chapitre ou d'annexe des GMP, la nouvelle version à jour dans les GMP européennes peut coexister avec la version antérieure dans les BPF françaises. Actuellement, la nouvelle version de l'Annexe 15 effective depuis Octobre 2015, est à jour dans les GMP européennes mais l'ancienne version subsiste dans les BPF (3). Il faudra attendre une nouvelle version des BPF pour que la traduction française soit effective.

1.1.3 Les Pharmacopées

Les Pharmacopées sont des ouvrages réglementaires qui s'adressent aux professionnels de santé. Dans ces ouvrages sont exposés les méthodes de contrôle et spécifications des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire. Ces textes sont publiés sous la forme de monographies. La Pharmacopée participe à l'élaboration des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique.

Les normes de la Pharmacopée européenne s'appliquent réglementairement à l'ensemble des 37 états membres signataires de la Convention. La Pharmacopée européenne est rédigée par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé). La Pharmacopée européenne est complétée, pour certains états, par des Pharmacopées nationales.

En France, les textes de la Pharmacopée européenne sont directement applicables en plus de ceux de la Pharmacopée française. La Pharmacopée française est rédigée par l'ANSM et n'est constituée que de textes nationaux applicables par arrêtés ministériels qui sont publiés au Journal Officiel de la République Française (24).

Depuis 1820, la Pharmacopée américaine ou USP publie des normes qui sont utilisées dans plus de 140 pays. Les chapitres 1 à 999 de l'USP sont des requis réglementaires (application obligatoire) tandis que les chapitres entre 1000 et 1999 sont des recommandations (25).

La Pharmacopée américaine et la Pharmacopée japonaise sont avec la Pharmacopée européenne les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes. D'autres pharmacopées, sans avoir le même statut juridique, sont publiées par différents états dans le monde entier.

1.1.4 Les organisations non réglementaires

Pour aider les industriels à satisfaire aux exigences réglementaires, différents organismes tels que l'ICH (*International Conference on Harmonization*), l'ISPE (*International Society of Pharmaceutical Engineering*) ou encore le PIC(S) (*Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) publient des guides. Les organismes développés dans cette partie sont ceux qui sont reliés à la problématique de qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés.

1.1.4.1 L'ICH

Parallèlement à la volonté de création d'un marché commun pour les spécialités pharmaceutiques à l'intérieur de l'UE, la nécessité d'une harmonisation à plus grande échelle a été énoncée et discutée pour la première fois en 1989 entre les Etats-Unis, l'UE et le Japon lors de la Conférence Internationale des Autorités Réglementaires des Médicaments (*International Conference of Drug Regulatory Authorities* ou ICDRA, organisée tous les deux ans par l'OMS). En effet, les dépôts de dossiers pour la mise sur le marché de médicaments dans d'autres pays pouvaient s'avérer d'une grande difficulté au vu des différentes réglementations spécifiques. Suite à cette discussion préliminaire ayant mis en évidence un besoin d'harmonisation niveau international en ce qui concerne les médicaments innovants, l'*International Conference on Harmonization* est née en 1990 (10).

L'ICH permet le maintien d'un dialogue constructif entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique par le biais de forums qui ont lieu deux fois par an. L'harmonisation est un travail constant de surveillance et de mise à jour des exigences techniques conduisant à une plus grande acceptation mutuelle des données de recherche et développement. Pour chacun des thèmes techniques à harmoniser, un groupe de travail d'experts cherche à établir un consensus pour atténuer les différences existantes. L'évolution technologique est au cœur des préoccupations de l'ICH qui choisit volontairement d'accéder son travail sur les nouvelles technologies afin d'éviter de futures exigences divergentes (26).

L'harmonisation des réglementations pharmaceutiques permet, à l'échelle mondiale, de disposer de médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité en réduisant les délais de

mise sur le marché, les coûts et d'améliorer ainsi leur disponibilité pour contribuer à la protection de la santé humaine. Cette mise à disposition est possible grâce à l'établissement de normes/directives ICH complètes et uniformisées (27).

Les guides de l'ICH sont divisés en 4 catégories principales :

- « Q » signifie Qualité, relatives à l'assurance qualité des produits pharmaceutiques
- « S » signifie Sécurité, relative aux études précliniques
- « E » signifie Efficacité, relative aux études cliniques
- « M » signifie multidisciplinaire, relative aux sujets qui englobent au moins deux catégories ci-dessus.

La conformité aux guides ICH est recommandée mais elle n'est pas exigée. L'exigence sera requise si l'industriel fait référence au guide dans une procédure ou dans un dossier réglementaire. Par exemple, la guideline ICH Q9 (6) rend la gestion des risques qualité obligatoire depuis son intégration à la partie III des GMP.

1.1.4.2 ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation ou *International Organisation of Standardization*) est une organisation gouvernementale créée en 1947 qui a pour principale mission de promouvoir le développement et la normalisation au niveau international. Son but est de faciliter les échanges de biens et de services entre nations et de développer la coopération dans les domaines intellectuels, scientifiques et économiques. L'ISO n'est pas spécifique à l'industrie pharmaceutique.

L'organisme ISO donne la définition de la norme comme étant une « *spécification technique, ou un autre document accessible au public, établie avec la coopération et le consensus ou l'approbation générale de toutes les parties intéressées, fondée sur les résultats conjugués de la science, de la technologie et de l'expérience, visant à l'avantage optimal de la communauté dans son ensemble et approuvée par un organisme qualifié sur le plan national, régional ou international* ». Cette définition fait apparaître l'ancrage technique et scientifique des normes, leur caractère collectif et institutionnel.

Les normes de la famille ISO 9000 sont celles relatives au management de la qualité qui fixent les exigences auxquelles le système qualité doit satisfaire. Cependant, les normes n'indiquent pas la démarche à suivre pour y satisfaire. Ces concepts internationaux de normalisation de la qualité ont inspiré l'ICH, concernant notamment la nécessité d'avoir un

système qualité (ICH Q10, système de management de la qualité), né de la famille ISO 9000 (28).

1.1.4.3 PIC(S)

Le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) a été établi en 1995 en tant qu'extension de la Convention pour l'Inspection Pharmaceutique (PIC). Contrairement au PIC, qui est un accord juridique entre les pays, le PIC/S est un système de coopération informelle entre les autorités réglementaires. Par exemple, l'ANSM est membre du PIC/S. Les principales fonctions du PIC/S sont les suivantes :

- Faciliter l'échange d'informations entre les autorités membres
- Elaborer des guides sur les GMP (qui sont des recommandations et non des exigences réglementaires)
- Favoriser l'interprétation uniforme des GMP
- Encourager l'harmonisation internationale des GMP
- Evaluer les inspections en facilitant la coopération entre les différentes autorités d'inspection.

Le PIC/S organise des séminaires annuels qui permettent la préparation de guides tels qu'en 1994, le séminaire sur la Validation qui a permis d'établir le guide *Validation in Pharmaceutical Manufacture*.

Afin de minimiser la duplication des documents, le PIC/S travaille en étroite collaboration avec l'EMA. Sous cet arrangement coopératif, des documents élaborés par le PIC/S peuvent être adoptés par l'UE et inversement (29).

Le guide PIC(S) « Validation des systèmes informatisés dans les environnements GxP » (30) est une référence pour les activités de validation des SI.

1.1.4.4 ISPE

Suite à la volonté des scientifiques de créer une organisation dédiée aux professionnels qui s'occuperait des applications pratiques des sciences et techniques, l'*International Society Pharmaceutical Engineering* a été fondée en 1980. Le forum initié a d'abord réuni des ingénieurs d'Amérique du Nord pour ensuite s'étendre à l'international et inclure un plus large domaine de professions (Assurance et Contrôle Qualité, Production, Affaires Réglementaires, Développement, fournisseurs etc). Association à but non lucratif, l'ISPE promeut son efficacité pédagogique et technique via des forums qui permettent d'échanger sur l'expérience en environnement industriel pharmaceutique réglementé. L'ISPE

visé à créer des solutions rentables, conformes aux GMP en assurant le respect des bonnes pratiques tout au long du cycle de vie du médicament (31).

Le GAMP 5, guide publié par l'ISPE, est une méthode reconnue par les autorités permettant d'aider à être en conformité vis-à-vis des bonnes pratiques (32). Le GAMP, actuellement à sa cinquième édition datant de 2008, présente l'avantage de s'appuyer à la fois sur la réglementation européenne et américaine (7).

1.2 Concept de qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés

La qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés est l'un des nombreux éléments permettant d'être en conformité avec les réglementations dans le but ultime d'offrir aux patients des produits innovants, sûrs et efficaces.

La qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés date de 2001 avec la naissance de l'Annexe 15.

1.2.1 Concept et définitions

1.2.1.1 Qualification / Validation

La qualification est définie par les BPF comme étant « *l'action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus* » (1).

La qualification est constituée d'une succession d'étapes :

- **Qualification de Conception (QC)** : étape qui documente toute la phase de conception avant la décision d'achat d'un nouvel équipement et qui démontre la conformité de la conception par rapport aux bonnes pratiques. La QC commence dès l'étape de définition des besoins utilisateurs et s'étend jusqu'au suivi du fournisseur lors de la réalisation de la qualification de l'équipement.
- **Qualification d'Installation (QI)** : « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant* » (1). La QI teste la partie physique de l'équipement.
- **Qualification Opérationnelle (QO)** : « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.* » (1).
La QO teste les caractéristiques dynamiques de l'équipement.
- **Qualification de Performance (QP)** : « *vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit* » (1).

Pour y satisfaire, le fournisseur de l'équipement doit lui aussi avoir été au préalable qualifié.

Dans l'industrie pharmaceutique, sont qualifiés :

- Les équipements : de production et de laboratoire de contrôle, y compris des systèmes informatiques de type « *hardware* »
- Les locaux (Zones à Atmosphère Contrôlées ou ZAC)

La notion de « Qualification » ne doit pas être confondue avec le terme de « Validation » qui est « *l'Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés* » (1). Les éléments suivants font l'objet d'une validation :

- Une méthode analytique
- Un procédé de fabrication
- Une méthode de nettoyage
- Un système informatique de type logiciel (« *software* »)
- Un système/processus « critique »

En pratique, les termes de « validation » et de « qualification » sont souvent utilisés. Cependant, ces deux termes sont souvent utilisés de manière interchangeable, ce qui prête à confusion. Le terme de validation est le résultat d'un ensemble d'exercices de qualification. La qualification est spécifique à un test ou protocole de test devant être mis en œuvre pour répondre à un sujet spécifique (33).

1.2.1.2 Système informatisé / système informatique

Selon l'Annexe 11 des BPF, un **système** est « *utilisé dans le sens d'un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé* ». Un **système informatisé**, quant à lui, est un « *Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique* » (1).

Une plus large explication du terme « **système informatisé** » est donnée dans le guide PIC/S *PI011-3 good practices for computerized systems in regulated “gxp” environments* et illustré par la figure suivante (Figure 2) (30) :

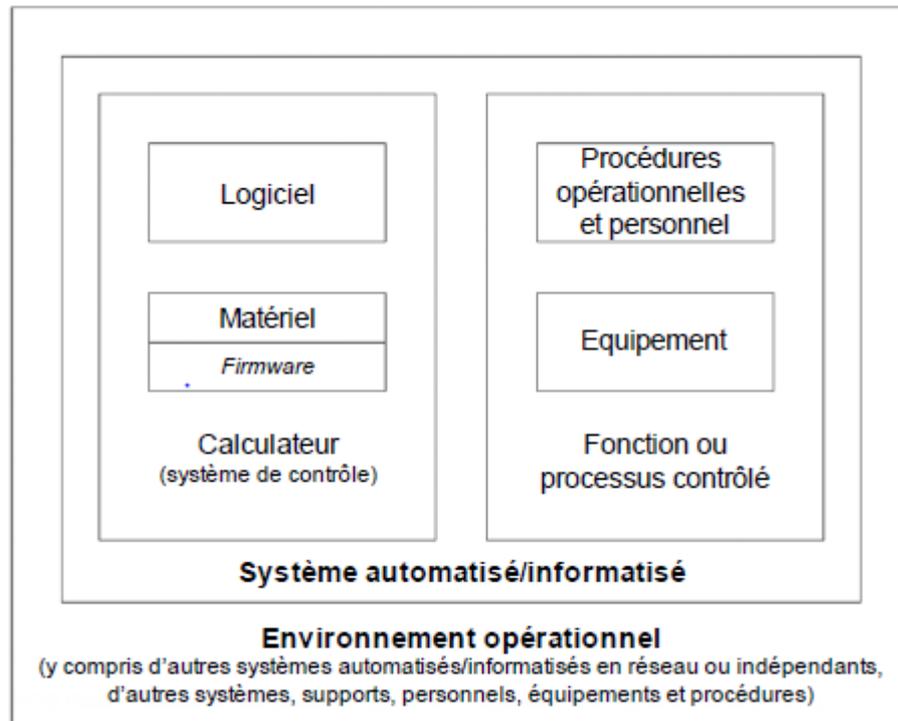


Figure 2 : Système informatisé selon le guide PIC/S

Un « **système informatisé** » est constitué du système (*hardware* et *software*) et des processus associés (équipement, procédures et opérateurs) dans leur environnement de travail.

Le « **système informatique** » est composé de tout le matériel informatique (*hardware*), d'un micrologiciel (ou *firmware*: logiciel ou système électronique programmable embarqué directement sur un équipement) et du logiciel (*software*) pilotant le fonctionnement de l'équipement (7).

Le **hardware** comprend tous les éléments physiques de l'ordinateur permettant le traitement de l'information (dispositifs d'entrées-sorties, organes de liaison, mémoires, circuits de traitement) (34).

Le **logiciel** est composé d'un ensemble de programmes (fait d'instructions et de données), procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatifs au fonctionnement d'un ensemble de traitement de données. Sans logiciel, un ordinateur ne peut fonctionner. On distingue deux catégories de logiciels :

- **Logiciels systèmes** qui constituent une partie du système exploitation gérant les tâches essentielles relatives à la maintenance des fichiers du disque dur, à la gestion de l'écran... Généralement, il s'agit dans l'industrie de systèmes d'exploitation tel que *Windows*, élément dont il est indispensable de maîtriser la configuration afin d'assurer la compatibilité avec l'équipement (35).

- **Logiciels applicatifs**, appelés « **logiciels** » dans le langage courant, sont conçus pour automatiser l'activité de l'utilisateur tel que les logiciels de traitement de texte, les feuilles de calcul et les bases de données. Ils peuvent être personnalisés à la demande de l'utilisateur selon ses exigences ou être directement disponibles sur le marché. Ils sont alors appelés « *COTS* » pour *Commercially available Off-The-Shelf* (logiciel disponible sur le marché) (36).

L'appellation « *GxP* » est un terme générique qui englobe les GLP (Bonnes Pratiques de Laboratoires), GMP, GPC (Bonnes Pratiques des essais Cliniques) et GDP (Bonnes Pratiques de Distribution). Un système est considéré « *GxP* » s'il répond positivement à l'une des questions suivantes :

- Qualité pharmaceutique du produit : le système effectue-t-il un contrôle sur une opération de production ou de conditionnement ?
- Sécurité patient : le système traite-t-il des informations de libération ou de stabilité du produit ?
- Données de soumission réglementaire : le système traite-t-il des informations réglementaires exigées ?
- Support à un autre système *GxP* : le système soutient-il des activités *GxP* (par exemple, la formation des opérateurs) ?

Dès lors qu'un système est catégorisé « *GxP* », un effort de validation devra être effectué. Le périmètre de cette validation sera en fonction de la classification du système (37).

1.2.2 Nécessité de la qualification

La nécessité de qualifier les équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés découle de trois principales raisons:

- Raison légale :

La qualification des équipements/systèmes informatisés associés est une obligation légale. L'Annexe 15 des GMP « Qualification et Validation », le 21CFR Part 211 abordent la nécessité de qualifier tout équipement de production et de laboratoire. L'Annexe 11 des GMP et le 21 CFR Part 11 prouvent qu'il est indispensable de valider les systèmes informatisés qu'ils soient liés ou non à des équipements. L'USP <1058> *Analytical Instrument Qualification* et les autres guides tels de le PIC/S, le GAMP 5 établissent des aides pour qualifier/valider, en accord avec les requis réglementaires, les équipements et systèmes informatisés associés.

- Economique :

Une erreur même minime peut entraîner des conséquences plus ou moins désastreuses. Il s'agit d'un concept ancien qui émergea à la moitié du XXème siècle. Dans son ouvrage « *Quality Control Handbook* » de 1951, Joseph Juran, l'un des pionniers du management de la qualité, mis en pratique puis valida l'hypothèse suivante : « *plus les coûts de prévention augmentaient, plus les coûts des rejets et re-travaux diminuaient* ». Vingt ans plus tard, Deming, autre pionner de la qualité, affirma fermement son opinion sur le sujet. Pour lui, la Qualité est un investissement rentable dans le temps si les parties s'engagent dans ce processus. De nombreuses études ont ensuite confirmé ces hypothèses. Une lacune du système Qualité peut entraîner la distribution potentielle d'un produit non conforme. Une plainte est alors susceptible d'être déposée, pouvant être suivie d'un procès et d'un rappel de lots. Un rappel de lot est important, à la fois pour la mauvaise image qu'il confère à l'entreprise et pour les pertes de parts de marché significatives. Il est tout autant préjudiciable pour un industriel d'avoir son nom publié en en-tête d'une lettre d'injonction (pour l'ANSM) ou dans une « *warning letter* » (pour la FDA) (38).

Tel que mentionné dans le guide GAMP des laboratoires (7), la mauvaise application des recommandations de validation peut impliquer des résultats hors spécifications, des coûts supplémentaires, des pertes de temps, un risque de non conformité et des problèmes d'intégrité des données. Dans un contexte de concurrence rude des industries pharmaceutiques, la mise en conformité et la démonstration de sa capacité à être performant constitue un véritable enjeu stratégique (38). Par exemple, un équipement non qualifié ne permettra pas de justifier de la fiabilité des données obtenues. Certes la démarche de

qualification/validation demande un investissement mais ce coût est infime comparé aux conséquences d'une non-conformité pouvant conduire à l'arrêt de la production ou à une amende de plusieurs centaines de milliers d'euros (39).

- Morale :

C'est une question de responsabilité par rapport à la santé publique. L'utilisateur final est un malade, auquel le rôle des industries pharmaceutiques produisant des médicaments une fois l'AMM obtenue est de garantir la qualité, la sûreté et l'efficacité du produit fini. Tout lot libéré doit être conforme au dossier d'AMM tel que celui-ci a été déposé.

La qualification/validation permet de sécuriser les données de manière maximale afin d'éviter que toute personne mal intentionnée ne puisse falsifier un résultat analytique. Ceci conduirait à des effets potentiellement dramatiques une fois administré au patient (effets indésirables, hospitalisation voir décès). Il est nécessaire de rappeler que toute personne rendant un produit falsifié tel que décrit au 21CFR210.1(b) sera sujette à des sanctions (12). L'Annexe 11 des BPF renforce le rôle du détenteur du système informatisé en lui conférant l'entière responsabilité de la sécurité des données conservées.

1.3 Réglementations applicables à la qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés

1.3.1 Textes réglementaires

Les textes réglementaires sont ceux issus des BPF/GMP Européennes et cGMP américaines.

1.3.1.1 Textes orientés équipement

La qualification des équipements de laboratoires a vu le jour dans les années 1990 où de nombreux articles ont été publiés. Le modèle de qualification par 4Q, c'est-à-dire les quatre étapes de la qualification, a été publié en 1995 au Royaume-Uni par le *Pharmaceutical Analytical Science Group* (PASG) (38). La qualification des équipements permet de satisfaire à l'objectif quotidien d'un laboratoire de contrôle qualité qui est l'obtention de données analytiques fiables.

Le chapitre spécifique au contrôle de la qualité des BPF (chapitre 6) ne stipule pas clairement la démarche à adopter pour qualifier les équipements mais se borne à dire que les équipements doivent être qualifiés et entretenus (1). Il en est de même pour les cGMP au point 211.160b(4) (section I) : « *L'étalonnage à intervalle réguliers des instruments, appareils ... selon un programme établi qui contient des indications spécifiques, plannings, limites de précision et d'exactitude et des dispositions concernant les actions correctives dans le cas où les limites d'exactitude et/ou de précision ne sont pas respectées. Les instruments, appareils, indicateurs et dispositifs d'enregistrement qui ne répondent pas aux spécifications établies ne doivent pas être utilisés* » (41).

En complément de ce paragraphe, les paragraphes 211.63 et 211.65 (a/b) (section D) des cGMP concernent la conception, la construction, la taille et la localisation des équipements qui doit être adaptée à l'usage prévu (facilité de nettoyage, maintenance) et ne doit pas altérer la sécurité, l'identité, l'efficacité, la qualité ou la pureté du produit pharmaceutique.

Les textes présentés ci-dessous définissent plus spécifiquement les objectifs à atteindre pour qualifier conformément aux exigences réglementaires.

1.3.1.1.1 L'Annexe 15 des GMP : Qualification et Validation

La Ligne Directrice 15 « Qualification et de la Validation » a été révisée depuis la version de 2001. La nouvelle version est entrée en vigueur depuis le 1^{er} Octobre 2015. Cette révision est en faveur d'un rapprochement de l'Europe vers les exigences de la FDA en matière de validation des procédés par l'intégration des ICH Q8 (« Développement Pharmaceutique »), Q9, Q10 et Q11 (« Développement et fabrication de substances actives »). La qualification/validation s'est vue élargie à l'ensemble du cycle de vie du produit et du procédé, nécessitant un contrôle des opérations critiques par les fabricants (42). Les changements importants, pouvant altérer la qualité du produit, doivent non seulement être validés mais également documentés (selon le système qualité décrit à l'ICH Q10) avec une évaluation de la conformité ou de la stratégie de contrôle. Le management du risque qualité intervient à tout moment de la vie du médicament, les décisions prises à ce sujet et étendues à la qualification/validation doivent faire l'objet d'une évaluation justifiée et documentée selon les requis de l'ICH Q9 (43).

L'ensemble de l'Annexe 15 a été profondément révisée et sa structure modifiée. Des changements notables affectent les activités de qualification des équipements. En effet, les Spécifications Besoins Utilisateurs (document qui établit les besoins spécifiques de l'utilisateur à la fois par rapport à l'utilisation souhaitée de l'appareil et sa conformité aux GMP) deviennent obligatoire pour tout nouvel équipement. La notion de FAT/SAT (*Factory Acceptance Test/Site Acceptance Test*) est également intégrée. Il s'agit des tests effectués par le fournisseur à la fois sur son site de fabrication et sur le site de production du client. Ces changements ont été incorporés dans le but d'une harmonisation avec les autres textes réglementaires et guides ICH, PIC/S et le GAMP 5. La nouvelle version fait également référence au processus déviation (une déviation est un écart par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi).

Pour la première fois, cette annexe recouvre les systèmes informatisés en précisant qu'ils doivent être validés en accord avec les exigences de l'Annexe 11. Pour cette raison, la validation décrite dans l'Annexe 15 ne sera pas décrite ici étant donné qu'elle concerne les procédés.

Le tableau ci-dessous (tableau I) présente un comparatif entre l'ancienne et la nouvelle version de l'Annexe, applicable à la qualification :

Tableau I: Comparatif qualification Annexe 15 ancienne et nouvelle version

	Annexe 15 Ancienne Version	Annexe 15 Nouvelle Version
Principe	Evaluation du risque pour déterminer la portée et l'étendue de la validation	Portée et étendue de la qualification/ validation basée sur évaluation des risques documentée et justifiée Application à la fabrication de substances actives Intégration qualification des utilités Référence à l'Annexe 11 pour les SI Référence à l'ICH Q8 à Q11
Organisation et Planification	Description concise, Pas de référence à l'intégrité des données, au management du risque, aux déviations	Intégration du management du risque qualité en vue d'améliorer les connaissances et la compréhension des changements Vérification pour s'assurer de l'intégrité des données obtenues
Documentation	Autorisation écrite et officielle et de passage à l'étape ultérieure de qualification lorsque celle-ci est complète	Comprend la documentation du Validation Master Plan Possibilité de combiner QI/QO Possibilité d'addition de documentation/ tests supplémentaires des protocoles fournisseur Si changement après approbation protocole, processus déviation et justification scientifique Intégration résultats hors spécification : déviation et investigation selon procédures internes
Qualification	Description QC, QI, QO, QP en tant que phases indépendantes les unes des autres (pas de possibilité de combinaison ou de passage à étape ultérieure sans une libération officielle par approbation de l'assurance qualité)	Intégration des spécifications besoins utilisateurs Intégration FAT/SAT Combinaison QI/QO Possibilité d'approbation conditionnelle pour passer à l'étape suivante de qualification en cas de déviation si pas d'impact critique
Requalification	Terme employé : revalidation Vérification des paramètres et limites pour variables critiques Pas de notion de fréquence de revalidation	Terme employé : requalification Vérification à fréquence appropriée selon des critères d'évaluation prédéfinis

De plus, la nouvelle Annexe 15 intègre la vérification du transport, la validation du packaging, la qualification des utilitaires et méthodes de validation. La validation rétrospective (après utilisation de l'équipement) n'est plus considérée comme une approche raisonnable.

1.3.1.2 Textes orientés système informatisé

Les industriels n'utilisent pas les systèmes informatisés de la même façon. Certaines industries ont une Gestion Electronique des Documents (GED) complète. D'autres utilisent des systèmes interfacés permettant de recueillir dans un même système informatisé l'ensemble des résultats issus de différents équipements. Certains utilisent également des systèmes dits « hybrides » qui combinent à la fois une gestion électronique et papier des données (37).

1.3.1.2.1 L'annexe 11 des GMP

Selon l'Annexe 11, « *Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée* ».

1.3.1.2.1.1 Historique

Depuis la première parution des BPF en 1992, l'Annexe 11 n'avait jamais été révisée. De par l'augmentation de l'utilisation de systèmes informatisés et de leur complexité, l'ancienne Ligne Directrice 11 a été révisée et incorporée aux GMP en devenant l'Annexe 11 en juin 2011. La traduction française du document n'a eu lieu qu'à la version antérieure des BPF N°2014/bis (1).

L'utilisation des systèmes informatisés dans les systèmes de fabrication comprenant le stockage, la distribution et le contrôle de la qualité n'enlève rien quant à l'obligation d'appliquer les principes des BPF. En effet, l'Annexe 11 s'applique à toutes les formes de SI utilisées dans le cadre relevant des BPF. Ce principe reste identique depuis 1992 mais la structure de l'ancienne Ligne Directrice 11 (LD.11. Systèmes informatisés) a été complètement modifiée.

Au chapitre 4, Documentation des BPF, il est précisé que « *la documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou*

photographiques »(1). Puisque de nombreux systèmes complexes sont mis en place, les BPF énoncent les formes dites « **hybrides** » de documents, c'est-à-dire des documents (instructions, enregistrement) pouvant exister sous forme à la fois électronique et papier. Cependant, quelque soit le type de document utilisé, les mêmes exigences réglementaires s'appliquent.

1.3.1.2.1.2 Principes et structure

L'Annexe 11 inclut la notion de risque selon l'ICH Q9 en stipulant que si un système informatisé remplace une opération manuelle, le risque général lié au processus ne doit pas augmenter. La gestion du risque, basée sur une évaluation justifiée et documentée, doit être appliquée durant toute la durée de vie du système (1).

L'annexe 11 détaille les points suivants :

- Les fournisseurs et prestataires de service doivent disposer d'un système qualité dont les informations doivent être disponibles en cas d'inspection. Des audits doivent être réalisés chez les fournisseurs (et basés sur une évaluation du risque). Un contrat formel doit être établi lorsque le fabricant fait appel à un tiers. Avant toute sélection d'un produit ou d'un prestataire, sa compétence et sa fiabilité doivent être vérifiées. La documentation est étudiée au préalable afin de vérifier que le produit satisfait aux exigences de l'industrie pharmaceutique. Commander un logiciel sans étude préalable peut conduire à un non respect des GMP.
- La phase du projet de validation des SI doit comme pour les équipements débiter par une Spécification des Besoins Utilisateurs (SBU). Tous les changements (via processus de *Change Control* explicité ci-dessous) ou déviation doivent documentées et disponibles en cas d'inspection afin de prouver que le changement est maîtrisé et que les déviations ont été suivies d'actions correctives, actions préventives (CAPA).
- La maîtrise des changements via le processus de *Change Control* (ou gestion des changements en Français) : « *Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie* ». Par exemple, une

montée de version d'un logiciel doit s'accompagner d'un complément de validation prouvant que le système fonctionne toujours conformément aux exigences BPF et utilisateurs.

La phase opérationnelle de la validation des SI comprenant la sauvegarde des données, l'archivage, la traçabilité des informations critiques (audit-trail), la revue périodique, la sécurité des données et signatures électroniques sont également présents dans le 21 CFR part 11 et explicités au paragraphe 1.3.1.2.3. Comparaison Annexe 11 et 21 CFR Part 11.

1.3.1.2.2 Le 21 CFR part 11

Des enregistrements sont exigés par la réglementation pour les produits dont la défaillance en condition normale d'utilisation peut avoir de grandes conséquences. Le 21 CFR Part 11 est le texte réglementaire américain régissant les enregistrements, les données et les signatures électroniques. Ce texte définit l'enregistrement électronique par : « *Toute combinaison de texte, graphiques, sons, dessins, ou de toute autre information représentée sous forme numérique c'est-à-dire créée, modifiée, conservée, archivée, restaurée ou transmise par un système informatique* » (44).

1.3.1.2.2.1 Historique

A partir des années 1980, la FDA commença à publier une série de guides. Ces guides sont permettent de pouvoir mieux interpréter les cGMP. Le guide « *Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing* », publié en 1983, marquait le début des attentes concernant la validation des systèmes informatisés (45).

En Mars 1997, la FDA a publié le 21 CFR Part 11 (*Electronic Records / Electronic Signatures*) en réponse à une demande de plus en plus croissante des industries à utiliser des systèmes sans papier. Le 21 CFR part 11 concerne l'utilisation de tous les systèmes utilisés pour créer, modifier, conserver, archiver, récupérer, transmettre des enregistrements au sein des industries, dans le but de maintenir l'intégrité et la sécurité des données électroniques. Ce guide a eu des conséquences radicales sur l'industrie et constitue probablement, selon Barbara K. Immel, le plus grand changement dans l'industrie depuis cGMP ont été publiées (8).

Le guide *Compliance Polity Guide* a été publié en 1999. Puis, plusieurs Guides d'interprétation ensuite été publiés en 2001 et 2002 suite à cette transition afin d'aider les industriels à se mettre en conformité avec ces nouvelles règles. En Février 2003, la FDA a retiré tous les guides, *drafts* existants et le *Compliance Polity Guide* car le coût de la conformité à mettre en œuvre avait tendance à étouffer l'innovation. En Août 2003, la FDA a publié un nouveau guide : *21 CFR Part 11 : Electronic Records ; Electronic Signatures – Scope and Application* précisant comment les entreprises doivent se conformer aux exigences du 21 CFR Part 11 (46) (47).

1.3.1.2.2.2 Principes et structure

Le 21 CFR Part 11 s'applique dès que le SI crée, stocke, archive et restaure des données électroniques requises par la réglementation américaine (37). Il spécifie la façon dont doivent être gérées les données et signatures électroniques, considérant les enregistrements électroniques comme des enregistrements papier et les signatures électroniques comme des signatures manuscrites traditionnelles.

La signature manuscrite est un « *nom manuscrit ou marque légale d'un individu, écrite par cet individu, avec l'intention claire d'authentifier un écrit de façon permanente* » alors qu'une signature électronique est une « *agrégation électronique de symboles effectuée, adoptée ou reconnue par un individu dans un système informatisé en tant qu'équivalent juridique de sa signature manuscrite* ».

Le 21 CFR Part 11 est constitué de trois sections (44) :

- Section A : Dispositions générales
- Section B : Enregistrements électroniques
- Section C : Signature électronique. Par ce texte, la FDA rend légale l'utilisation de la signature électronique et encourage les industriels à l'utilisation de systèmes sans papier.

La FDA est particulièrement vigilante sur l'intégrité des données lors de ses inspections et profite de l'informatisation pour exiger un niveau de sécurité plus élevé. Les *Warning letters* (lettres publiques écrites par la FDA suite à des points critiques relevés lors d'inspections) concernent particulièrement l'intégrité, la sécurité et l'authenticité des enregistrements électroniques (par exemple : pas de mot de passe individuel, pas de sauvegarde des données). En effet, la garantie de la qualité du produit commercialisé repose sur la fiabilité des données du laboratoire.

La FDA a publié plus d'une trentaine de documents reliés aux systèmes informatisés et à leur validation. Le terme de validation de systèmes informatisés ne doit donc plus être étranger aux industriels (45). Le guide *Part 11 ; Electronic Records ; Electronic Signatures – Scope and Application* apporte des clarifications sur la notion d'enregistrement, de validation, d'audit-trail, la conservation des données, la sauvegarde et les systèmes dits « *legacy systems* » (systèmes étant déjà opérationnels avant la publication en 1997 du 21 CFR Part 11). C'est dans ce guide que la nécessité de documenter l'évaluation des risques dans le cadre de la validation est apparue. Ceci a enclenché un changement majeur dans l'approche de validation des SI (48).

1.3.1.2.3 Comparaison Annexe 11 et 21 CFR Part 11

Lorsqu'un industriel choisit un format électronique d'enregistrement au lieu du format papier, il doit se conformer au 21 CFR Part 11 de la FDA et l'Annexe 11 des GMP Européennes. Le 21 CFR Part 11 ne suffit pas à lui seul à la compréhension de la réglementation FDA. L'Annexe 11 est plus large et aborde le sujet par les systèmes informatisés et/ou automatisés. Un tableau comparatif, disponible à l'Annexe 1, détaille les différences observées entre les deux textes.

Bien qu'un certain nombre de différences de formulation et de spécificités soient observées (notion de maîtrise des risques selon l'ICH Q9 présente dans l'Annexe 11, de même que les notions de gestion des incidents, libération des lots et continuité opérationnelle), les exigences suivantes sont communes à l'Annexe 11 et au 21 CFR Part 11 :

- Personnel : Différents niveaux d'accès au système informatisé requis (administrateur, utilisateur clé, utilisateur de routine), uniquement aux personnes autorisées et formées
- Vérification préalable de la documentation fournisseur
- Mise à disposition des données (brutes, résultats analytiques) au besoin (dossier de lot, investigation, demande lors d'une inspection...)
- Possibilité de travailler à la fois au format électronique et papier (système dit hybride)
- Stockage des données dans un format protégé durant la durée nécessaire de conservation, réalisation régulière de sauvegardes également protégées de toute modification possible

- Audit trail (journal du système informatisé conservant la trace de toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact réglementaire) obligatoire, dans un format lisible et non modifiable
- Maîtrise aux moyens des outils qualité des modifications relatives au système, maîtrise de la documentation globale du système informatisé, effectuer des revues périodiques des systèmes (consistant en une revue des événements, incidents ayant eu lieu au cours d'une périodicité définie au préalable)
- Autorisation d'utilisation des signatures électroniques selon les obligations définies (plus vivement recommandée et détaillée dans le 21 CFR Part 11)
- Archivage des données qui doivent rester intègres, dans un format lisible et facilement accessibles en cas de nécessité de consultation

1.3.2 Guides

Les systèmes utilisant des enregistrements et des signatures électroniques doivent être en conformité avec les exigences du 21 CFR Part 11 de la FDA et du guide *Scope and Application* associé lorsqu'un industriel vend ses produits aux Etats-Unis. Si la vente s'effectue en Europe, c'est l'annexe 11 des GMP et le document du PIC/S PI011-3 qui seront pris en compte. Mais au-delà des Etats-Unis et de l'Europe, de nombreuses agences réglementaires internationales font maintenant partie du PIC/S, faisant ainsi du PI 011-3 la référence internationale pour la gestion des systèmes informatisés et automatisés. Le GAMP 5, guide reconnu par les industriels et les instances réglementaires, n'est pas en reste puisqu'il intègre toutes les exigences du PIC/S.

1.3.2.1 L'USP <1058> (*United States Pharmacopoeia*)

Le chapitre général <1058> de la Pharmacopée US, intitulé *Analytical Instrument Qualification* datant de 2008, explique la manière d'obtenir des données de qualité. Ce chapitre a d'abord été initié par l'*American Association of Pharmaceutical Scientists* (AAPS) lors d'une conférence appelée « *Analytical Instrument Validation* » en 2003. Le titre a été révisé puisqu'il s'agit de la qualification et non de la validation. L'année suivante, l'AAPS publia un papier blanc qui décrivait les différentes étapes de 4Q pour la qualification des équipements. Les Pharmacopées européennes et japonaises n'ont pas de chapitre équivalent (49).

Contrairement aux validations de méthodes et aux SST, la qualification des équipements analytiques n'a pas de guidance spécifiques. Le texte souligne également le

fait que diverses opinions existent à ce sujet, ce qui implique une diversité d'options et de démarches pratiques au sein des industries pharmaceutiques. Le chapitre ne prétend qu'apporter une approche scientifique à l'activité de qualification, considérant que cette activité est l'un des éléments majeurs permettant de générer des données cohérentes et reproductibles.

Ce chapitre est actuellement en cours de révision. Un premier *draft* a été présenté en Juin 2015. L'évaluation et le management du risque qualité seront inclus. Les catégories de logiciels sont révisées afin d'intégrer les logiciels non configurés, configurés et personnalisés selon le GAMP 5 (40).

1.3.2.2 Le GAMP 5

Le guide du GAMP 5 est constitué d'une pyramide de documents telle qu'illustrée ci-dessous (Figure 3) :

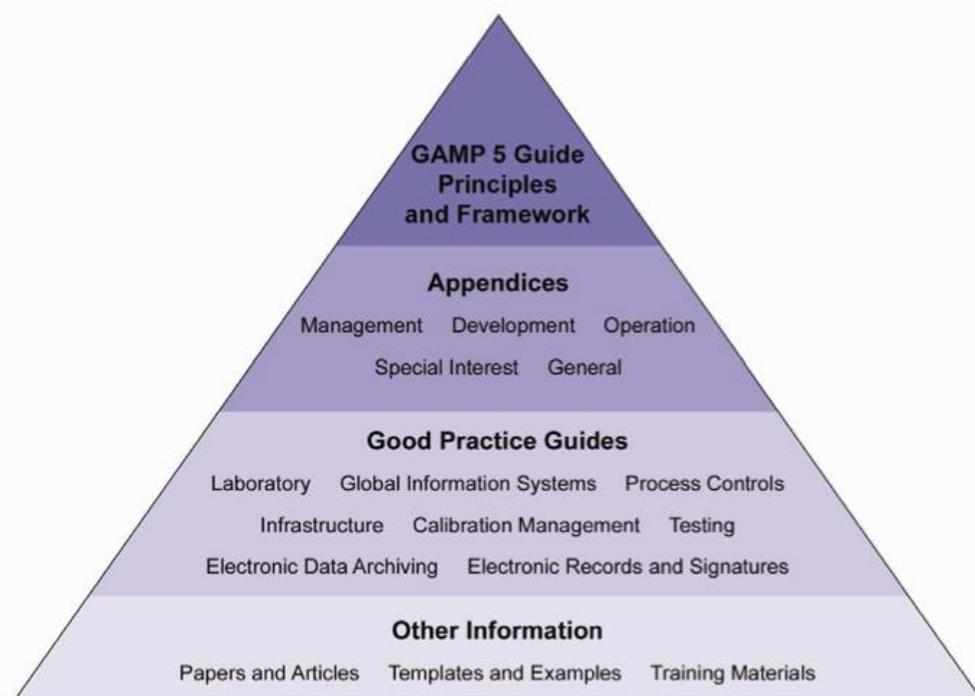


Figure 3 : Structure du GAMP 5

Le GAMP 5 (7), au sommet de la pyramide de la Figure 3, est un guide et non un texte réglementaire. Cependant, il est vivement conseillé de suivre ce guide puisqu'il englobe la plupart des exigences de validation, de conception et de développement des systèmes informatisés détaillés à l'Annexe 11 des BPF, l'ICH Q9 et le guide PIC/S PI 011-3. L'édition en vigueur est la 5^{ème} édition, révisée en 2008, qui apporta un regard nouveau sur la

classification des systèmes et sur l'extension des relations utilisateur/fournisseur. Il appartient à l'industriel d'établir des politiques et procédures internes pour satisfaire aux exigences réglementaires applicables.

En-dessous du GAMP 5 sont retrouvées les Annexes du guide. L'Annexe M3 « *Science Based Quality Management* » ou gestion rationnelle du risque qualité, appartenant à la catégorie des annexes relatives au management, détaille l'ensemble du processus de gestion des risques qualité et notamment la démarche de catégorisation des risques.

Du GAMP 5 découle un ensemble de guides pratiques (*Good Practice Guides*) pour les infrastructures, les enregistrements électroniques et signatures, l'archivage des données etc. Le guide pratique GAMP : *A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems*, seconde édition, révision de la première édition ISPE GAMP *Good Practice Guide : Validation of Laboratory Computerized Systems*, est spécifique aux systèmes informatisés des laboratoires de contrôle. Ce guide sera très utilisé dans le cadre de la problématique. Il fournit une vue d'ensemble du cycle de validation des systèmes informatisés de laboratoires, depuis le concept jusqu'au retrait du SI. Comparé aux textes réglementaires, ce guide apporte des compléments indispensables quant à comment procéder pour valider les systèmes. Il insiste notamment sur l'importance de l'étude de la documentation fournisseur et sur les connaissances nécessaires quant à l'utilisation souhaitée en interne afin d'éviter les tests inutiles sans valeur ajoutée. L'approche requière une meilleure connaissance de l'utilisation du système et du procédé en vue d'améliorer l'efficacité et la productivité en se focalisant sur les activités les plus critiques. Le laboratoire de contrôle doit maîtriser les risques liés à l'intégrité des données en fonction de leur importance. Les efforts prouvant que le système correspond à l'utilisation souhaitée doit être basée sur les aspects critiques que sont l'intégrité de données, la sécurité du patient et la qualité du produit. Ces aspects critiques doivent être identifiés, spécifiés et vérifiés. Il est préférable d'intégrer la vérification à la fois du *hardware* et du *software*. Des instructions pour l'utilisation des données électroniques critiques, en accord avec les réglementations telles que le 21 CFR part 11, sont également fournies (50).

Le guide contient également 13 annexes dont la catégorisation détaillée des logiciels, les requis de validation selon la catégorisation, l'intégrité des données, le management de la sécurité des SI de laboratoires, la définition des enregistrements et données brutes.

Le GAMP 5 établit les rôles et responsabilités des propriétaires et administrateurs d'un SI. Le propriétaire du système est la personne responsable des ressources financières

et humaines nécessaires à la vie du système. Il s'agit habituellement du responsable du laboratoire. Il est responsable du système durant toute sa durée de vie, s'assure du respect des procédures associées au système et constitue le contact privilégié auprès des autorités réglementaires ou tierce-parties.

L'administrateur du système est responsable du bon fonctionnement de l'application et de l'infrastructure du système au cours de son cycle de vie. Cette personne dispose d'une expertise du système pour des activités demandant une compétence spécifique (tel que la sauvegarde et la sécurité des données) tout en respectant les procédures générales informatiques. Cette personne ne constitue en aucun cas un utilisateur en routine du système, mais elle s'assure du maintien du système dont elle est en charge (37).

1.3.2.3 Guide PIC/S : Validation des Systèmes Informatisés dans les environnements « GxP » PI011-3

Ce guide est la référence internationale en matière de gestion des systèmes informatisés et constitue la base des inspections GMP. Le guide PI011-3 a été édité en 2007. La première version, PI011-1, a été créée en 2003 afin d'aider les inspecteurs dans le cadre d'inspections relatives aux systèmes informatisés selon les exigences de l'ancienne Annexe 11. Une deuxième version a été éditée un an plus tard pour apporter des précisions. Le PI011-3, troisième version, a permis d'adapter le guide selon les nouvelles exigences sur les SI même si l'Annexe 11 n'avait pas encore été modifiée, dépassant alors les exigences de l'Annexe. Ce guide permet la mise à jour de l'Annexe 11, inversant ainsi les rôles puisque les guides s'appuient sur les GMP pour établir les lignes de conduite en cas d'inspection.

Le guide a été rédigé dans un cadre réglementaire international, reposant à la fois sur les réglementations européennes et américaines. Les mêmes aspects ont besoin d'être vérifiés pour être en conformité comme précisé dans la réglementation des GMP et du 21 CFR Part 11 : entrées des données, traitement, enregistrements électroniques, archivage, impression, gestion des accès, gestion des changements... (30) en y apportant une application concrète.

Par exemple, la gestion des accès aux systèmes, le guide spécifie la nécessité de procédures internes gérant la périodicité des mots de passe, des caractères spéciaux pour la sécurité des mots de passe... C'est l'entreprise elle-même, selon sa politique interne qui décide de la fréquence d'application et des caractères présents dans les mots de passe. Une préemption d'un mot de passe devant contenir au minimum six caractères et un chiffre peut être fixée à trois mois.

Le PIC/S renvoie directement au GAMP pour la partie analyses de risques. Par contre, il intègre la notion d'inspection puisqu'un inspecteur pourrait être amené à examiner les risques potentiels sur la qualité et l'intégrité des données issues des SI.

1.3.2.4 L'ICH Q9

Dans la réglementation européenne et américaine, la gestion des risques est définie comme un élément incontournable du dossier produit et des processus associés. L'ICH Q9 (6) est la référence à suivre pour la gestion des risques. L'ICH Q9 a été internationalement adopté par les autorités réglementaires en 2006. Ce guide a été rendu obligatoire suite à son intégration en partie III de la directive BPF de l'Union Européenne. Son champ d'application couvre tous les stades : le développement, la distribution, l'inspection et les revues du procédé tout au long du cycle de vie.

L'ICH Q9 apporte des outils d'évaluation des risques qualité dans le cadre de l'harmonisation internationale afin que les industriels utilisent les mêmes outils. Le niveau d'effort requis et la documentation associée doivent être proportionnels au niveau de risque identifié. L'application de l'ICH Q9 doit servir à prévenir les dangers avant qu'ils n'apparaissent.

1.3.2.5 L'ICH Q10

L'ICH Q10 a été intégré en 2008 aux GMP Européennes dans la partie III et aux BPF Françaises depuis l'édition de 2014. L'ICH Q10 décrit un modèle global de Système Qualité Pharmaceutique, pouvant être appliqué durant l'ensemble de cycle de vie du produit, complémentaire à l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et à l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». Ce modèle global est basé sur les concepts qualité de l'ISO qui incluent les exigences GMP. Assurer la réalisation du produit, établir et maintenir une phase de maîtrise, faciliter l'amélioration continue sont les principaux objectifs de l'ICH Q10. L'ICH Q10 insiste à la fois sur la gestion des risques et sur la gestion des connaissances (procédé, produit, gestion des changements, validation des processus etc.) (51).

1.4 Divers guides et réglementations dans un même but

La stratégie de qualification des équipements de laboratoire et systèmes informatisés associés repose sur plusieurs textes (réglementaires et guides). Tous ne couvrent pas les mêmes requis. Une étude attentive de la littérature s'avère nécessaire afin de construire sa propre stratégie tout en respectant la législation. Le tableau II ci-dessous présente les diverses approches des étapes de qualification selon les GMP Européennes, l'USP <1058> et le GAMP 5 :

Tableau II : Définition de la QC selon l'Annexe 15, l'USP <1058> et le GAMP 5

	Approche GMP (Annexe 15)	Approche USP <1058>	Approche GAMP 5
QC	Etape qui démontre que la conception proposée par le fournisseur a été comparée par rapport aux spécifications, aux GMP et au cahier des charges définissant le projet	Vérification documentée des activités qui ont permis de définir les spécifications fonctionnelles et opérationnelles de l'équipement et les critères de sélection ayant permis de choisir le fournisseur Basée sur l'utilisation souhaitée de l'équipement	Revue du design. Evaluation des livrables pour s'assurer qu'ils satisfont aux besoins spécifiés
QI	Etape démontrant que la construction et l'installation sont conformes à ce qui avait été prévu dans le cahier des charges et la QC. La QI prouve via vérifications techniques et documentaires que l'équipement construit, réceptionné et installé dans l'industrie est conforme au cahier des charges pré établi.	Documentation des activités permettant d'établir qu'un équipement est livré tel que dessiné et spécifié, qu'il est convenablement installé dans l'environnement sélectionné, et que cet environnement lui est adapté Description détaillée des activités et documentation caractéristiques	Vérification, tests ou autre vérification démontrant : Une installation correcte du <i>software</i> et de l' <i>hardware</i> La configuration correcte du <i>software</i> et de l' <i>hardware</i>
QO	Phase prouvant au travers d'un certain nombre de tests que l'équipement tel qu'il est installé, fonctionne conformément aux spécifications du fabricant	Vérification documentée que le système fonctionne selon les spécifications opérationnelles écrites et préétablies dans l'environnement défini Description détaillée des paramètres fixes à tester, tests fonctionnels et sécurité des données	Vérification que le système fonctionne selon les spécifications déterminées dans la plage de mesure souhaitée
QP	Etape démontrant qu'un procédé s'exécute correctement et qu'il produit de manière répétitive un résultat conforme à ses spécifications dans des conditions réelles, c'est à dire normales et limites (« <i>worst case</i> »). Il donne lieu à la libération officielle des installations, systèmes et équipements	Vérification documentée que le système fonctionne conformément aux spécifications souhaitées par l'utilisateur et que l'équipement est approprié pour l'usage souhaité	Vérification démontrant l'aptitude à l'usage prévu et permettant l'acceptation du système selon les exigences spécifiques

Selon le tableau II, l'USP <1058> ne couvre pas la validation logicielle mais se focalise sur la partie équipement (52). Même si ce manquement est amené à disparaître lors de l'application future de la nouvelle version afin d'harmoniser les requis avec ceux du GAMP, il est préférable d'intégrer la validation logicielle telle qu'elle est décrite dans le GAMP 5.

Les terminologies utilisées dans ces divers textes sont différentes. Alors que l'Annexe 15 établit clairement une différence entre la qualification et la validation, le GAMP 5 et l'USP <1058> utilisent le terme de vérification. Ce terme inclus à la fois la qualification et la validation en tant que preuve que le système est adapté à l'usage prévu selon la définition de l'ASTM (*American Society for Testing and Materials*) Standard E2500. La vérification est l'approche systématique de vérifier que la fabrication des systèmes, qu'ils soient seuls ou combinés, sont adaptés à l'usage prévu, sont installés et fonctionnent correctement. Il s'agit d'un terme générique englobant tous types d'approches pour garantir une utilisation adaptée dans la qualification, la mise en service, la validation du système ou autres appellations (53).

En Mars 2003, un groupe de travail, sponsorisé par l'ISPE, l'AAPS (*American Association of Pharmaceutical Chemists*) et le FIP (*International Pharmaceutical Federation*), statua sur l'approche scientifique de la qualification des instruments analytiques. L'ensemble des parties (regroupant utilisateurs, spécialistes de l'assurance qualité, fournisseurs, consultants et affaires réglementaires) s'accordèrent pour statuer qu'un procédé se valide et qu'un équipement se qualifie (54). C'est pourquoi le terme choisit dans le cadre de ce travail sera celui de qualification lorsqu'il s'agit des activités de QI, QO, QP. Cet ensemble intégrera la validation en lui-même du système (équipement plus système informatisé).

Un autre point, pouvant prêter à confusion par la traduction des termes anglais utilisés, est que l'Annexe 15 présente bien le terme équipement tandis que l'USP <1058> utilise le terme instrument. Un instrument est un type d'équipement s'il est utilisé pour la fabrication, l'emballage ou au laboratoire (55). Ces deux termes sont considérés comme équivalents dans le cadre de ce travail puisque les équipements de laboratoires sont concernés.

Bien que les définitions des phases de qualification présentent certaines différences, l'essentiel est de s'appuyer sur la catégorisation des équipements qui permettra de savoir la stratégie de qualification/validation à adopter.

1.5 Enjeux de la stratégie de qualification

L'objectif de ce travail, en regard des éléments réglementaires développés ci-dessus est **d'adapter la démarche de qualification en fonction des catégories d'équipements/systèmes et en fonction de leur usage**. La réglementation rend obligatoire la qualification des équipements et SI associés de laboratoires. Cependant, la véritable démarche relève de stratégies plus particulièrement déployées en mettant en commun l'USP <1058> et le guide GAMP 5. Rappelons que l'USP <1058> va être prochainement révisée pour intégrer le GAMP 5. Quoi qu'il en soit, la stratégie reste toujours basée sur l'évaluation des risques selon l'ICH Q9.

Les enjeux de la stratégie de qualification se résument au tableau ci-dessous (Tableau III) :

Tableau III : Enjeux de la stratégie de qualification

Objectifs	Méthodes
Efficacité et productivité tout au long du cycle de vie du système	<ul style="list-style-type: none">- Elimination des activités redondantes- Elimination des activités sans valeur ajoutée ou de « sur-qualité »- Catégorisation des équipements/SI- Evaluation des fournisseurs- Optimisation du système documentaire
Garantir la fiabilité et l'intégrité des données tout au long du cycle de vie du système	<ul style="list-style-type: none">- Comprendre l'utilisation du système et du processus analytique associé- Comprendre à quoi servent les données générées- Mettre en place une structure adaptée- Mettre en place des moyens de contrôle- Mettre en place des vérifications du fonctionnement du système

Un équipement se qualifie alors qu'un système informatisé se valide. Comment intégrer les deux concepts lorsque le système informatisé est lié à l'équipement et respecter les réglementations associées ?

2 Partie II : Stratégie globale

La stratégie globale est basée sur le plan proposé par l'Annexe 15 en incluant les exigences GAMP 5, du guide GAMP des laboratoires et de l'USP <1058> auxquelles sont ajoutées les requis relatifs au SI associé, à valider selon le 21 CFR Part 11 et l'Annexe 11. La stratégie repose sur la notion de maîtrise des risques qualités, définis à l'ICH Q9.

2.1 Evaluation du risque qualité

2.1.1 Principes de base d'une analyse de risques

Selon l'ICH Q9, l'analyse du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et avoir pour but ultime la protection des patients. La démarche globale à suivre pour l'identification des risques, leur mise sous contrôle et leur suivi est représenté de la manière suivante (figure 4) :

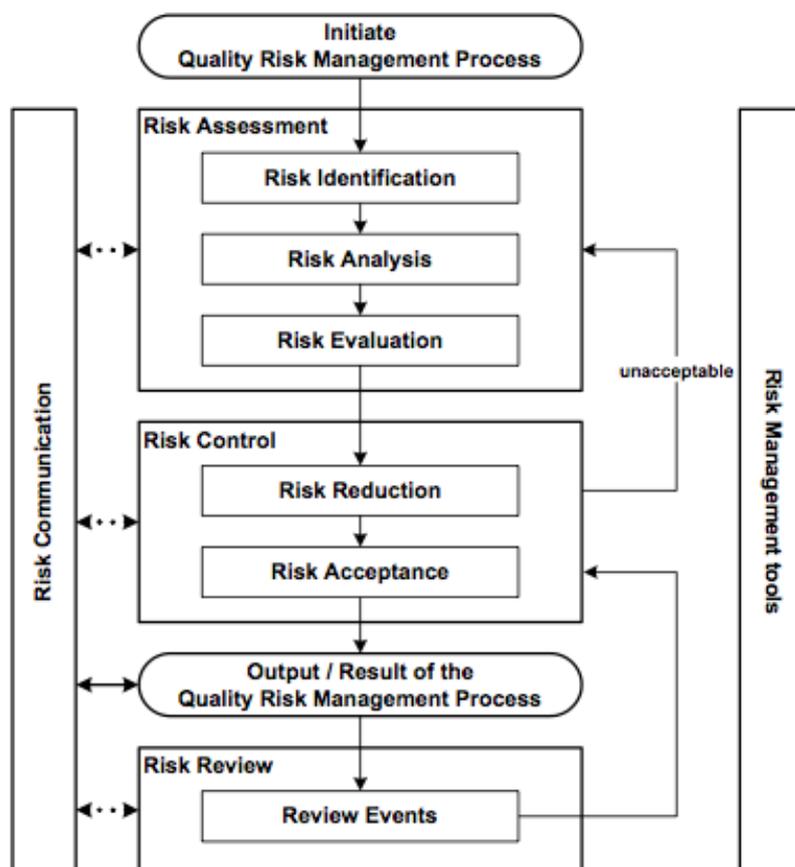


Figure 4 : Procédé de gestion des risques Qualité selon ICH Q9

Le processus de gestion du risque comprend 4 étapes principales : estimation du risque, mise sous contrôle du risque, communication et revue du risque (6).

2.1.1.1 Estimation du risque

Afin de pouvoir évaluer la sévérité des risques, l'ICH Q9 pose trois questions fondamentales :

1. Qu'est-ce qui pourrait « mal tourner »?
2. Quelle est la probabilité (occurrence) du risque ?
3. Quelles sont les conséquences liées au risque (gravité)?

2.1.1.1.1 Identification du risque

Les dangers, connus ou prévisibles, pouvant conduire à des dommages sur les personnes, l'environnement et les biens sont identifiés. Un danger se définit comme étant la « *source potentielle d'un dommage* ». Un dommage est une « *conséquence défavorable pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité du médicament* ».

2.1.1.1.2 Analyse des risques

L'analyse des risques est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. Un risque est « *la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité* ». Afin d'analyser les risques, l'ensemble des informations disponibles pour identifier les dangers sont utilisées (historique, données techniques, avis d'experts etc.).

2.1.1.1.3 Evaluation

Le risque associé à chaque danger est évalué en attribuant des valeurs à la probabilité d'occurrence d'un danger et à sa gravité. Ceci permet de définir l'acceptabilité ou non du risque. Le processus est effectué de manière qualitative ou quantitative permettant de lier la probabilité d'occurrence à la gravité des méfaits. L'ICH Q9 laisse libre choix à l'industriel d'évaluer les risques de manière qualitative (exemple, en donnant des probabilités de risques élevés, moyens ou faibles) ou de manière quantitative en y associant un score (6).

2.1.1.2 Mise sous contrôle du risque

Tous les risques ne présentent pas le même niveau de sévérité. La majorité des méthodologies d'analyses de risques permettent de classer les risques afin de les prioriser. Les risques de plus haute priorité / gravité sont gérés dans un premier temps. Les risques plus faibles peuvent être laissés tels quels si leur niveau est acceptable (48)

Plusieurs manières de gérer les risques existent et sont justifiables devant les autorités :

- L'acceptation du risque : accepter le risque potentiel et continuer sans mise en place d'actions additionnelles (dépendant de la gravité du risque après identification de son impact)
- Empêchement de la survenue du risque : par élimination de sa cause et/ou de sa conséquence (en ajoutant des éléments lors de la conception ou via des procédures)
- La limitation du risque : par l'implémentation de contrôles qui minimisent l'impact négatif du risque (exemple : mise en place de contrôles supplémentaires) ou en autorisant les opérations dans un temps limité au cours duquel une atténuation du risque supplémentaire est mise en place.
- Le transfert du risque : transférer le risque en apportant d'autres options pour compenser les éventuelles pertes comme l'achat de garanties contre les menaces, dans des circonstances clairement définies (48).

2.1.1.3 Communication sur le risque

La communication permet de valider les résultats et les plans d'actions proposés avec le décideur. Le décideur informe de l'acceptation ou non du risque les autres parties prenantes (utilisateurs). L'industriel peut également communiquer avec les autorités compétentes, les fournisseurs, les patients, une autre entreprise etc. La communication du risque peut être effectuée à tout moment du processus d'analyse de risques (flèches en pointillés de la figure 4). Le résultat final de la gestion des risques est communiqué et documenté de manière appropriée (flèches continues de la figure 4) (6).

2.1.1.4 La revue du risque

La revue du risque consiste en la mise en œuvre d'un système de revue et de suivi des événements. Les résultats de l'analyse de risque sont mis à jour par l'intermédiaire de revues dont la fréquence est généralement définie avec le demandeur. L'analyse de risques est par conséquent un document vivant, devant être mis à jour tout au long de la vie du

système (nouvelle réglementation, connaissance technique, déviation, audits etc.). En effet, certains risques peuvent y être ajoutés ou modifiés (par exemple : un risque acceptable initialement qu'il est nécessaire de réduire suite à une remarque d'audit).

2.1.2 Diverses méthodes d'analyse de risques

De nombreuses méthodes et outils du management du risque par la qualité sont définis à l'Annexe I de l'ICH Q9 et explicités au tableau ci-dessous (Tableau IV) :

Tableau IV: Divers types d'analyse de risques selon l'ICH Q9

Type d'Analyse de Risques	Application	Principes	Utilisation
Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (AMDE)	Etablir les priorités en matière de risques, suivi de l'efficacité des activités de maîtrise des risques	Identification des éléments et opérations rendant un système vulnérable	Locaux, équipements
Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)	Amélioration de la fiabilité des systèmes, processus et prévention des risques associés dès la conception d'un produit, processus, moyen de production ou service. Intégration du degré de gravité des conséquences, probabilité de leur survenue et détectabilité	Etude préventive des défaillances d'un dispositif par analyse de divers risques, de leur cause, définition de leur criticité et des actions mises en place pour parer aux risques Cotation de risque relatif à chaque défaillance afin de classer les risques	Particulièrement pour les procédés de fabrication
Arbre des Défaillances (FTA)	Etablissement une par une des défaillances et des causes associées d'un système	Basé sur les connaissances des experts, résultats présentés sous forme de pictogramme ou sous forme d'arborescence	Réclamations, impact sur un problème donné
Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)	S'applique principalement aux dangers microbiologiques, chimiques et physiques d'un procédé	Evalue les dangers potentiels du procédé, détermine les mesures préventives et correctives Méthode qualitative de l'expression du danger	Procédé
Analyse de risques et opérabilité (HAZOP)	Identification des causes et conséquences de la dérive des paramètres critiques d'un équipement ou d'un procédé	S'adresse aux dérives et déviations (et non pas sur les défaillances), centrée sur l'étude du système dans sa globalité et non sur chaque module	Procédés de fabrication, fournisseurs, équipements, locaux
Analyse préliminaires des risques (APR)	Identification des risques au stade de la conception d'une installation, d'un procédé, d'un nouveau produit ou projet	Identification des situations de danger, définition des causes et des conséquences de chaque danger et sécurités existantes	Lorsque recours à autre méthode (conception de locaux, procédé, produit)

2.1.3 Application de l'Analyse de risques à la qualification

Selon l'ICH Q9, les risques liés aux équipement/SI des laboratoires de contrôle qualité doivent être identifiés puis maîtrisés. Une qualification qui reposerait uniquement sur les tests fournisseurs conduirait à une maîtrise des risques partielle. Un travail d'équipe entre le fournisseur, le(s) technicien(s), le(s) responsable(s) du laboratoire et l'équipe de Qualification/Validation est nécessaire (6).

Selon le GAMP 5, l'industriel doit chercher à utiliser un maximum d'informations venant du fournisseur. Le fournisseur doit être impliqué dans l'ensemble du cycle de vie du système. Ceci dans le but de permettre à l'utilisateur de profiter de ses connaissances et de son expérience afin d'améliorer la maîtrise du système (50). L'analyse de risque est effectuée avant le début des opérations de QI, QO, QP afin de définir les tests complémentaires. Concernant la méthodologie à appliquer, l'Annexe M3 du GAMP 5 adapte la démarche à la qualification/validation des systèmes.

A chaque équipement du laboratoire de Contrôle Qualité, une analyse de risques à jour est disponible. Au vue de l'étendue des divers systèmes utilisés au laboratoire (allant d'un simple pH-mètre à une CLHP), l'évaluation des risques est dépendante de la complexité du système. La catégorisation des systèmes présentée dans la partie suivante (2.2) servira de base pour l'établissement de la stratégie.

2.2 Catégorisation des équipements/SI associés

La catégorisation des équipements et systèmes informatisés permet de définir l'effort de test à fournir. Plus un système sera complexe, plus les tests de qualification à effectuer seront poussés. Cependant, les GMP européennes ne proposent aucune classification tant niveau équipement à l'Annexe 15, qu'au niveau logiciel à l'Annexe 11. L'USP <1058> et le GAMP proposent tous deux une manière de catégoriser les équipements/systèmes informatisés (56).

2.2.1 Classification des équipements selon l'USP <1058>

L'USP <1058> classe les équipements en trois catégories (tableau V) :

Tableau V : Classification des équipements selon l'USP <1058>

Catégorie équipement USP <1058>	Description
Groupe A	Équipement standard ne donnant pas de résultat tels que des agitateurs magnétiques, les vortex ou encore les centrifugeuses. La conformité des équipements du groupe A aux besoins utilisateurs peut être vérifiée et documentée par observation visuelle du bon fonctionnement.
Groupe B	Équipements standard, instruments donnant des valeurs mesurées et équipements contrôlant des paramètres physiques (pression, température...) nécessitant un étalonnage. Cette catégorie comprend par exemple les balances, les pH-mètres, les titrateurs, les viscosimètres ou encore les réfrigérateurs, fours, pompes, diluteurs. La conformité des équipements de catégorie B est déterminée selon les procédures normalisées d'exploitation de l'instrument et documentées pendant la QI et la QO.
Groupe C	Équipements comprenant un système informatisé, tel que spectrophotomètres infrarouges, UV/visible, chromatographies en phase gazeuse, lecteurs de microplaques... La conformité des instruments du groupe C aux besoins des utilisateurs est déterminée par les tests fonctionnels spécifiques et les tests de performance. Un processus de qualification complet, tel que décrit dans l'USP <1058> devrait s'appliquer à ce type d'instruments.

L'USP précise que pour un équipement donné, sa catégorie doit être évaluée par l'utilisateur en fonction des exigences requises (57) .

2.2.2 Classification des logiciels selon l'USP <1058>

L'USP classe les logiciels en trois catégories (4):

- **Les logiciels de type « firmware »** : logiciels considérés comme faisant parti de l'équipement en lui-même. Lorsque l'équipement (considéré comme le « hardware ») est qualifié, le « firmware » est qualifié simultanément.
- **Les logiciels de type « software » pour le contrôle des instruments, l'acquisition et le traitement des données** : logiciels qui sont installés sur un ordinateur, lui-même relié à l'équipement. Tout utilisateur qualifiant l'instrument de contrôle en accord avec l'USP <1058>, valide l'acquisition et le traitement des données via le logiciel.
- **Les logiciels de type « stand-alone software »** : signifie un logiciel, tel qu'un LIMS (*Laboratory Information Management System*), qui a été développé et qui n'est pas interfacé avec un équipement.

Une intégration de la validation logicielle à la qualification de l'équipement analytique est recommandée par l'USP. La catégorisation proposée est simple et accessible.

2.2.3 Systèmes informatisés

Le GAMP 5 classe ces systèmes en 4 catégories. La catégorie 2 n'existe plus depuis la version actuelle du GAMP (56).

2.2.3.1 Logiciel système : Catégorie 1

Cette catégorie, en dehors du scope des laboratoires, concerne la structure informatique en elle-même (éléments d'infrastructure liés entre eux et formant un environnement permettant l'intégration des applications, des services et leur exécution).

2.2.3.2 Produits non configurés : Catégorie 3

Il s'agit de logiciels standard du commerce type COTS. Ces systèmes sont non configurables (COTS) ou des systèmes configurables mais pour lesquels la configuration par défaut sera utilisée. Il reste cependant possible de paramétrer une configuration d'exécution (tel qu'une configuration d'imprimante) permettant une utilisation dans l'environnement de travail de routine.

Les logiciels non configurés ou utilisés par défaut sont classés de la façon suivante par l'ISPE à l'Annexe 1 du guide pratique GAMP des Laboratoires (tableau VI) (50) :

Tableau VI : Catégorisation des équipements selon le GAMP Laboratoire

Catégorie GAMP / LABO	Caractéristiques	Exemples
Hors catégorie GAMP	Équipement sans incidence sur la qualité du produit ou de l'analyse (non critique GxP)	Vortex, agitateur...
Catégorie 3 - Simple	Équipement / instrument analytique sans interface PC / logiciel ; non configurable ; peut générer des données / valeurs numériques	Enceintes climatiques, balances, pH-mètres, thermomètres électroniques...
Catégorie 3 - Medium	Système de type équipement avec interface logicielle (ratio de 1 à 1) , produisant des données brutes et/ou résultats qui sont enregistrés, ainsi que les paramètres de méthodes et configuration	Spectrophotomètre UV ; IR ; HPLC ; CPG installés en stand alone (1 PC par équipement)
Catégorie 3 - Complexe	Système de type plusieurs équipements qui sont connectés à un logiciel via une communication réseau	Plusieurs HPLC et CPG connectées au logiciel de gestion des données via réseau

2.2.3.3 Produits configurés : Catégorie 4

Cette catégorie regroupe des logiciels, souvent très complexes, pouvant être configurés par l'utilisateur en fonction de ses besoins. Ce sont souvent des interfaces ou des logiciels d'acquisition des données tels que des LIMS. Les feuilles de calcul, souvent utilisées dans les laboratoires de contrôle qualité, font également partie de cette catégorie. S'il n'est pas toujours aisé de catégoriser un système (3 ou 4), cette catégorisation doit être basée sur le risque et la complexité du système.

2.2.3.4 Applications spécifiques : Catégorie 5

La catégorie 5 est en dehors du scope du guide pratique du GAMP des laboratoires. Il s'agit de logiciels uniques, totalement développés pour répondre aux besoins spécifiques de l'utilisateur. Le risque inhérent à ce type de logiciel entièrement personnalisé est élevé.

En effet, le retour d'expérience sur la fiabilité d'un tel système ainsi que le retour d'expérience des utilisateurs est inexistant.

2.2.4 Points communs et différences de catégorisation USP <1058> et GAMP 5

Le principal point commun entre l'USP <1058> et le GAMP 5 est l'approche de qualification basée sur le risque grâce à l'établissement de catégorisations des systèmes. La catégorisation est la base des activités de qualification permettant de savoir vers quels efforts de tests l'industriel devra se diriger. Les systèmes informatisés de laboratoires doivent correspondre aux besoins spécifiés et doivent être adaptés afin d'obtenir les résultats attendus.

La figure ci-dessous (figure 5) établit la cartographie entre les catégorisations proposées par le GAMP 5 et l'USP <1058> (49) :

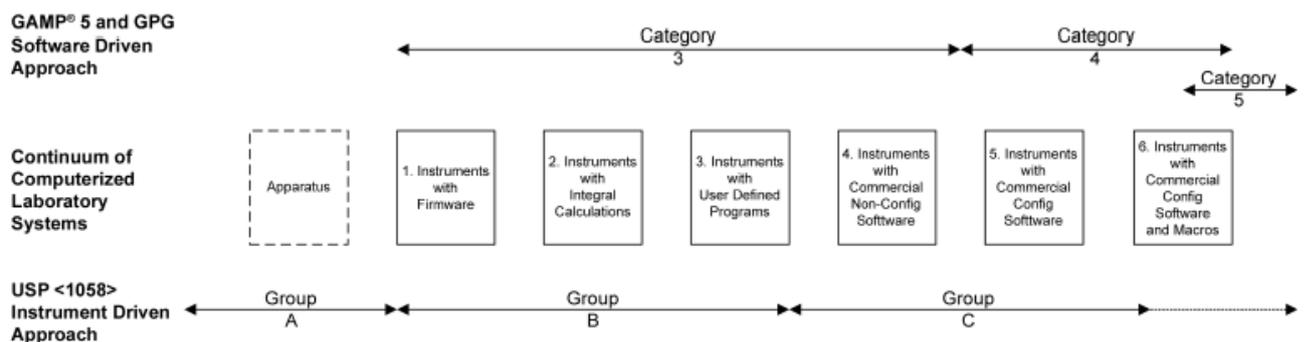


Figure 5: Cartographie catégorisation instruments selon l'USP <1058> et selon le GAMP 5

La figure 5 illustre un certain nombre de différences entre les deux catégorisations proposées :

- La catégorisation par le GAMP 5 est plus complexe que celle proposée par l'USP
- Les équipements hors catégorie GAMP (tableau VI) représentent le groupe A de l'USP <1058> (tableau V)
- Les catégories 4 et 5 du GAMP 5 ne sont pas présentes dans la version actuelle de l'USP <1058> (hormis les logiciels commerciaux configurables)
- La catégorie B de l'USP <1058> présente des instruments contrôlés par « *firmware* » alors que la catégorie 3 du GAMP 5 comprend une large variété de systèmes allant d'un pH-mètre à des systèmes chromatographiques. La catégorie B de l'USP <1058> correspondait à la catégorie 2 du GAMP 4

(abandonnée depuis la dernière version du guide), ce qui entre en conflit avec la version actuelle de l'USP <1058>.

Bien que cela ne soit pas démontré par la Figure 5, certaines sous-catégories du groupe B et du groupe C ne sont pas couvertes dans la version actuelle de l'USP <1058>. Ceci peut amener au non respect avec le 21CFR211.68(b) dont la vérification des calculs embarqués sur des instruments analytiques est nécessaire (13). Aucun contrôle d'accès n'est prévu pour la catégorie B, or les utilisateurs ne sont pas autorisés à pouvoir changer les paramètres des méthodes d'analyse. De plus, l'USP 1058 peut prêter à confusion avec, par exemple, un bain de dissolution est classé en catégorie C (40).

L'USP <1058> réfère au guide FDA *General Principles of Software Validation* (58) en tant que référence pour les éléments configurables et personnalisés. Cependant, ce guide a été principalement écrit pour les dispositifs médicaux qui ne sont ni configurés, ni personnalisés (32). L'USP <1058> devrait avoir des références à des guides plus adaptés.

Les activités de qualification sont décrites différemment entre GAMP 5, USP <1058> et Annexe 15 (confère Tableau II) (47). Le GAMP semble plus s'appuyer sur le SI que sur l'équipement en lui-même. La qualification logicielle semble plus faible pour la pharmacopée en regard de ce qui peut être exigé par les inspecteurs. L'approche « naïve » des systèmes informatisés de laboratoires a été reprochée à l'USP <1058> par de multiples auteurs (40), la validation logicielle reposant principalement sur le fournisseur et non sur l'utilisateur pour la catégorie C (32). L'USP <1058> évoque les responsabilités du fournisseur qu'il implique au même niveau que l'utilisateur quant à la définition des besoins. Or, ce sont seulement les utilisateurs qui sont responsables d'évaluer leurs besoins à la fois au niveau technique, réglementaire et business (57). Le véritable rôle du fournisseur ne figure pas (40).

Le GAMP 5 est plus précis. Il détaille toute la qualification/validation et activités associées à la fois dans différents guides et annexes (confère figure 3). L'USP <1058> est un document de 5 pages seulement, il n'est donc pas aisé de résumer tous les requis de qualification en si peu de pages. Au vue de la complexité actuelle des systèmes et des différences abordées ci-dessus, la simplicité de l'USP <1058> lui confère un désavantage par rapport au GAMP (32) (50).

Avant la révision de 2012 du GAMP des laboratoires, l'intégration GAMP 5 et USP <1058> ne semblait guère possible tant au niveau de la catégorisation que du contenu. La nouvelle version de l'USP <1058> devrait tendre à réduire ces différences dans le but d'une

harmonisation des pratiques de stratégies de qualification selon la catégorisation des équipements/systèmes.

2.2.5 Vers une harmonisation de catégorisation USP <1058> et GAMP 5 ?

Si l'intégration de la validation logicielle à la qualification de l'équipement analytique est recommandée par l'USP <1058> et le GAMP 5, deux catégorisations (équipement et logiciel) restent proposées par l'USP <1058>. Selon le *draft* de la nouvelle version de l'USP <1058> (59), la catégorisation de ces groupes n'est pas amenée à être profondément modifiée. Les équipements de catégories B et C incluront la validation logicielle (49) :

- **Groupe A** : pas de qualification
- **Groupe B** : équipements
 - Type 1 : équipement avec *firmware* nécessitant une qualification de l'équipement
 - Type 2 : équipement avec logiciel contenant des calculs nécessitant la qualification de l'équipement et la vérification des calculs
 - Type 3 : équipement avec logiciel composé de programmes utilisateurs nécessitant la qualification de l'équipement et le contrôle des programmes utilisateurs
- **Groupe C** : systèmes
 - Type 1 : Equipement avec logiciel non-configurable (COTS)
 - Type 2 : Equipement avec logiciel configurable
 - Type 3 : Equipement avec logiciel configurable et macros personnalisés

La version *draft* de l'USP <1058> intègre la validation logicielle selon les requis du GAMP en ajoutant le GAMP 5 et le guide GAMP des laboratoires en tant que guides faisant autorité pour la validation logicielle. Une approche basée sur le guide pratique GAMP des laboratoires quant à la validation est préférable et mieux adaptée aux besoins actuels des agences.

La classification des logiciels de type « *stand-alone* » est abandonnée dans le *draft* au profit de la prise en considération des logiciels personnalisés dans la section logiciels de type « *software* ». Cette section comportera la catégorisation logicielle du GAMP 5 (logiciels non-configurables, configurables ou personnalisables), qui est illustrée au tableau VII ci-dessous :

Tableau VII : Harmonisation d'approche GAMP 5 et USP <1058>

Catégorie USP	Catégorie GAMP 5	Description système	Approche qualification pour l'équipement	Approche qualification pour le logiciel
B	3	1. Instrument avec <i>firmware</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des plages de mesure utilisées - Installation et qualification de l'appareil dans cette plage de mesure 	<ul style="list-style-type: none"> - Validation implicite des fonctions logicielles durant la qualification de l'appareil
B	3	2. Instrument avec <i>firmware</i> et calculs intégrés	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des plages de mesure utilisées - Installation et qualification de l'appareil dans cette plage de mesure 	<ul style="list-style-type: none"> - Identification des calculs utilisés dans les plages de mesures utilisées - Validation implicite des fonctions logicielles durant la qualification de l'appareil - Vérification de l'exactitude des calculs durant la qualification
B	3	3. Instrument avec <i>firmware</i> et capacité de définir des utilisateurs en routine	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des plages de mesure utilisées - Installation et qualification de l'appareil dans cette plage de mesure 	<ul style="list-style-type: none"> - Validation implicite des fonctions logicielles durant la qualification de l'appareil - Contrôle des utilisateurs en routine via procédures incluant les spécifications de routine, la vérification par rapport aux spécifications avant la libération
C	3	4. Equipement avec logiciel non configurable	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des plages de mesure utilisées - Installation et qualification de l'appareil dans cette plage de mesure 	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des fonctions utilisées - Installation et validation logiciel - Test sur l'ensemble du système et sur le logiciel selon les besoins utilisateurs
C	4	5. Equipement avec logiciel configurable	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des plages de mesure utilisées - Installation et qualification de l'appareil dans cette plage de mesure 	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des fonctions utilisées - Installation et validation logiciel <ul style="list-style-type: none"> - Configuration du logiciel - Test sur l'ensemble équipement et logiciel selon les besoins utilisateurs
C	4 + 5	6. Equipement avec logiciel personnalisé	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des plages de mesure utilisées - Installation et qualification de l'appareil dans cette plage de mesure 	<ul style="list-style-type: none"> - Définition des fonctions utilisées - Installation et validation logiciel <ul style="list-style-type: none"> - Configuration du logiciel - Tests des éléments personnalisés - Intégration de l'application logicielle - Test sur l'ensemble du système et sur le logiciel selon les besoins utilisateurs

La catégorie 5 du GAMP étant intégrée dans le *draft* de l'USP <1058>, l'harmonisation est inhérente. Le *draft* de l'USP <1058> renforce la responsabilité des utilisateurs. Ils devront spécifier leurs besoins, s'assurer que l'équipement sélectionné correspond aux critères préétablis tout en garantissant l'intégrité et la sécurité des données.

Le GAMP des laboratoires, de part sa classification, permet de catégoriser les logiciels utilisés dans les laboratoires et de déterminer différentes stratégies de validation selon le guide. Dans le cadre de ce travail, trois stratégies seront proposées selon qu'il s'agisse d'un système de catégorie GAMP 3 Simple, Médium et Complexe.

2.3 Organisation et Planification des activités de Qualification / Validation

Pour chaque entreprise, l'organisation des activités de qualification découle de procédures générales internes. Il est primordial d'établir en amont les rôles et responsabilités des acteurs (utilisateur, vérificateur, AQ...) ainsi que la stratégie applicable.

2.3.1 Stratégie globale de qualification des équipements, définie au Plan de Qualification/Validation du site

Selon les GMP, les activités relatives à la qualification/validation doivent être planifiées via un Plan Directeur de Validation (PDV), ou documents équivalents, décrivant les principales activités afin d'assurer le niveau de qualité approprié tout au long du cycle de qualification/validation. Ces activités sont réalisées par des personnes formées suivant des procédures approuvées par l'Assurance Qualité. Véritable document support, le PDV décrit la politique et la stratégie à déployer pour la réalisation et le suivi des activités de qualification de ses équipements. Ce document peut regrouper l'ensemble des systèmes, équipements, procédés, matériels et locaux du site. Habituellement, un plan est dédié par famille : qualification, validation de procédé et nettoyage. Le PDV appliqué aux équipements intègre :

- La politique de Qualification du site
- La structure organisationnelle des activités de qualification
- Les responsabilités des diverses parties
- Le relevé des équipements et SI associés à qualifier et existants (en utilisation ou en cours de retrait)
- Les modèles requis pour chaque document de qualification (QI, QO, QP)

- Les méthodologies employées (certains équipements simples ne requièrent pas de QP)
- La notion de maîtrise des changements : selon la gestion des *Change Control* en interne (confère 2.7.1)

Le programme de qualification global peut ensuite être retranscrit sous forme de planning afin de prioriser les projets de qualification (33) (55).

2.3.2 Etablissement des rôles et responsabilités des différents acteurs d'un projet de qualification

Les rôles et responsabilités des divers acteurs peuvent légèrement différer selon les industries. Le tableau ci-dessous (tableau VIII) résume les principaux requis en matière de rôles et de responsabilités conformément aux GMP, à l'USP <1058> et à l'Annexe M3 du GAMP 5 (56) :

Tableau VIII : Rôles et responsabilités des acteurs de qualification

Acteur	Rôles/Responsabilités
Technicien de laboratoire (pour l'équipement dont il est responsable)	<ul style="list-style-type: none"> - Rédaction des documents liés à la qualification/requalification de l'équipement - Suivi documentaire de l'équipement - Exécutant des tests de qualification/requalification - Vérificateur des tests effectués par une entreprise extérieure (sous-traitance) - Maintenance préventive et curative de l'équipement
Responsable de laboratoire	<ul style="list-style-type: none"> - Exprime les besoins quant à l'acquisition d'un nouvel équipement - Vérificateur de l'ensemble des documents de qualification/requalification, manuel d'utilisation, d'administration de son laboratoire/unité - Nomme le responsable équipement et son suppléant en cas d'indisponibilité de celui-ci
Responsable/coordonateur qualification	<ul style="list-style-type: none"> - Rédaction du Plan de Qualification global - Gestion des activités de qualification - Vérificateur de l'ensemble des documents de qualification/requalification, manuel d'utilisation - Rédaction des Plan de Qualification système, Analyse de Criticité, Analyse de Risques, matrice de traçabilité - Planification des activités de qualification et de requalification - Interlocuteur privilégié des fournisseurs
Administrateur des systèmes informatisés	<ul style="list-style-type: none"> - Vérificateur de l'ensemble des documents de qualification/requalification - Rédaction des manuels d'instructions d'administration, sauvegarde et restauration du système - Rédaction et exécution des tests liés au système informatisé

Acteur	Rôles/Responsabilités
Assurance Qualité	<ul style="list-style-type: none"> - Approbation des documents de qualification (protocoles et rapports) - S'assure du respect de la réglementation - Evalue les demandes de changements via <i>Change Control</i> - Gestion des écarts/déviations du site

Les utilisateurs peuvent être aidés d'autres personnes qualifiées tels que des consultants et des spécialistes. Cependant, c'est aux utilisateurs que revient la responsabilité finale de la qualification du système.

La responsabilité des fabricants est explicitée à la fois dans l'Annexe 15, l'USP <1058> et le GAMP 5. Ils sont à la fois responsables de la QC, de la validation du process et de la fabrication en elle-même de l'équipement qu'ils doivent tester avant expédition (impliquant la notion de *Factory Acceptance Test*). La version *draft* de l'USP <1058> renforce également leur responsabilité en indiquant qu'ils doivent fournir aux utilisateurs les formations et un support technique (maintenance, réparation). Un accord établissant les rôles et responsabilités de chaque tierce partie doit exister entre l'utilisateur et le fournisseur.

2.3.3 Notion de cycle de Qualification/Validation

La validation d'un système informatisé ou d'un procédé est modélisée selon un cycle en V (figure 6) :

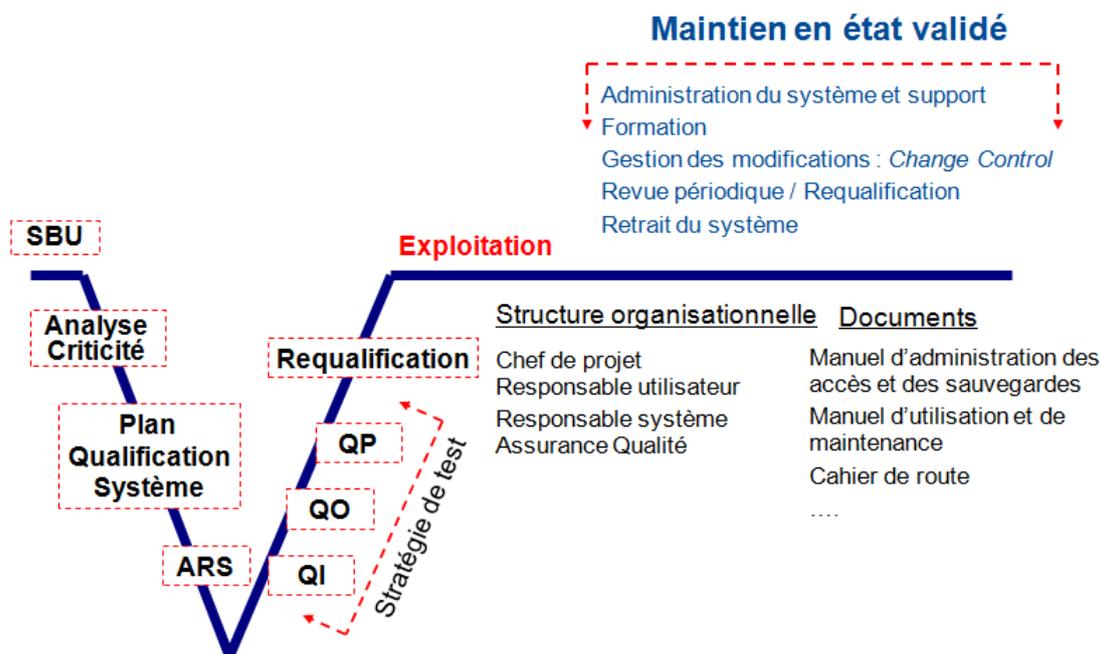


Figure 6 : Cycle de Qualification/Validation d'un système

Ce cycle en V regroupe les différentes étapes du cycle de vie d'un système, depuis l'établissement des besoins utilisateurs jusqu'à sa mise en exploitation et son maintien. Le retrait intervient à la fin de l'exploitation du système (notion uniquement présente dans le GAMP 5). Selon le GAMP, « *l'approche du cycle de vie implique de définir et de mener à bien des activités de façon systématique à partir de la conception, de comprendre les exigences à travers le développement, la libération et l'exploitation opérationnelle jusqu'au retrait du système* » (7).

La plupart des systèmes informatisés de laboratoires sont des standards ou des produits configurables dont l'hardware et la partie logicielle sont étroitement liées et qualifiées en tant qu'unité. La validation du SI s'effectue en même temps que la qualification de l'équipement analytique. Par exemple, il serait inapproprié de tester séparément la partie logicielle de la partie matérielle d'un spectrophotomètre proche infrarouge.

2.4 Etapes de Qualification des équipements et systèmes informatisés associés

Selon la figure 6, le cycle en V illustre la validation par différentes phases depuis le développement initial des spécifications des besoins des utilisateurs (SBU), en passant par la planification des activités, l'analyses de risques et tests de qualification initiale permettant l'utilisation en routine du système jusqu'à la fin de son utilisation. Chaque étape de qualification satisfaisant aux critères élaborés au protocole fait l'objet d'une libération officielle par l'Assurance Qualité pour réaliser l'étape suivante. L'Annexe 15 des GMP autorise la combinaison d'étapes de qualification (tel que QI avec QO). Une autorisation de passage à l'étape ultérieure de qualification via une approbation conditionnelle de l'Assurance Qualité est envisageable (3).

2.4.1 Evaluation des besoins utilisateurs (SBU)

La **SBU (Spécifications Besoins Utilisateurs)** aussi appelée *URS* en anglais (« *Users Requirements Specifications* »), constitue la base du cycle de qualification, obligatoire pour les systèmes informatisés figurant à l'Annexe 11 des GMP et à l'Annexe 15 pour les équipements. Ce document fait état des spécifications requises par l'utilisateur avant achat de tout nouvel équipement. La SBU constitue une véritable étape clé, où se construisent les éléments essentiels relatifs à la qualité. L'Annexe 15 définit la SBU par « *l'ensemble des besoins exploitant, utilisateurs et ingénieur nécessaires et suffisants pour créer une conception réalisable correspondant à l'objectif visé du système* » (3).

Les utilisateurs (techniciens et responsables de laboratoire CQ) sont en charge de la rédaction de la SBU. Le document décrit les fonctions requises du système et se base à la fois sur une évaluation documentée du risque et sur l'impact réglementaire. Les risques GxP (risques réglementaires) identifiés doivent ensuite être réduits à un niveau acceptable. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie. Celles-ci doivent être spécifiques, mesurables, atteignables, réalistes et testables (7).

Une SBU peut se subdiviser en plusieurs onglets, que les utilisateurs doivent compléter en groupe :

- Description complète du système et de son environnement
 - Alimentation électrique nécessaire
 - Environnement (température, humidité, sujet aux vapeurs d'éthanol, clos ou non...)
 - L'équipement est-il utilisé sur une paillasse avec un seul PC ou plusieurs ?
 - L'équipement est-il interfacé avec un autre système LIMS ?
- Description de la partie équipement
 - Fonctions (identification d'une matière première par proche infrarouge etc.)
 - Performance technique et capacité (nombre maximum de d'échantillons par série pouvant être analysés, nombre d'injections par minutes etc.)
- Description de la partie logicielle
 - Sécurité des accès (un accès par utilisateur, différents niveaux d'accès, sécurité du mot de passe devant contenir à minima 8 caractères etc.)
 - Fonctions des méthodes, pilotage équipement, calculs, impression des rapports, gestion des données
 - Sauvegardes sur réseau

- Qualification de l'appareil et formation des utilisateurs
 - Formation effectuée aux utilisateurs et administrateur(s) par le fournisseur
 - Qualification effectuée par le fournisseur

Par exemple, les besoins utilisateurs peuvent être regroupés par type ou fonction et documentés sous forme de tableau (Tableau IX) indiquant l'identifiant unique de type : *SBU + Identifiant de la fonction + numéro incrémental (ex. SBU-EX-01)*, la description du besoin, la classification du besoin, le statut réglementaire (GxP ou Non GxP)

Tableau IX : Trame de SBU

Identifiant	Description	Classification	GxP (oui/non)
SBU-EX-1	Le système doit etc...	2	oui

La classification des besoins s'effectue de la manière suivante :

- **1 : Obligatoire** : besoin réglementaire/métier obligatoire (obtention de spectres UV)
- **2 : Optionnel** : bénéfice métier (nombre d'échantillons analysés à la fois)
- **3 : Confort** : non essentiel, ergonomie (couleur de l'appareil, écran tactile)

Les différents types de fonctions pouvant être retrouvées sont, par exemple :

- Environnement/ Installation
- Caractéristiques techniques
- Logiciel
- Sécurité des données
- Format de sortie des données
- Qualification
- Formation
- Matériel

Suite à la réalisation de la SBU, un contact avec les différents fournisseurs est établi. La SBU ne comporte pas de solution technique, mais permet de sélectionner le fournisseur approprié en priorisant les exigences. Le service achats doit être intégré dès cette étape dans le but de contacter les divers fournisseurs et d'établir des devis. Selon le budget alloué à l'acquisition du système, une négociation est enclenchée afin de réduire les coûts (équipement, qualification...).

La planification du projet ne doit pas commencer après le développement de la SBU. Les spécifications établies doivent permettre de développer, de vérifier et de maintenir le système (50).

2.4.2 Analyse de Criticité initiale

Afin de procéder à une priorisation d'un projet de qualification d'un équipement par rapport à un autre, notamment lorsqu'il s'agit d'équipements de catégorie 3 médium/complexes, 4 et 5, représentant un coût non négligeable (temps, logiciel), une **analyse de criticité** est réalisée pour chaque système. Ces analyses permettent d'identifier les équipements/systèmes les plus critiques et de prioriser les projets.

Ce document est un formulaire, habituellement géré par le pôle qualification, qui liste une série de questions :

- Composition
- Communication du système
- Type de données générées
- Importance du système au sein de l'entreprise

Il est nécessaire de répondre à toutes ces questions afin de définir si le système est critique et son niveau de priorité. Une cotation est alors associée à ces diverses interrogations. Les notes sont à définir par ordre croissant ou décroissant, selon comment l'industriel a défini la cotation de son questionnaire. La trame documentaire utilisée est identique, qu'il s'agisse d'une catégorie GAMP 3, 4 et 5.

Par exemple, pour un ordre croissant de cotation défini :

- Plus le système est spécifique, plus sa valeur sera élevée
- Plus son installation est complexe (type installation, communication entre les systèmes etc.), plus sa valeur sera élevée
- La valeur est augmentée lorsque les fonctionnalités du système répondent à une utilisation réglementée (équipement permettant une analyse obligatoire du dossier de lot et définie dans le dossier d'AMM) et que le système gère des enregistrements électroniques.

2.4.3 Plan de Qualification du système

Comme le Plan de Qualification global des équipements site, le plan de qualification du système permet de définir un planning détaillant les activités de qualification (documents à créer, phases de tests et formations du personnel) ainsi que les rôles et responsabilités de chacun. Le planning devra tenir compte de l'étude de la documentation fournisseur afin d'éviter la duplication des tests et des pertes de temps (50). Ce plan est un document, habituellement réalisé par le pôle qualification/validation de l'entreprise, systématiquement établi à partir de la catégorisation de type GAMP 3 médium (étant donné la multiplicité de documents à fournir), réalisé en collaboration et en accord avec le(s) technicien(s) responsable(s) et responsable(s) de laboratoire(s).

La partie consacrée aux fonctionnalités du système liste, par famille (par exemple : administration, traitement des données), les différentes fonctions du système. Les spécifications fonctionnelles définissent le système tel qu'il est pensé pour répondre aux besoins utilisateurs, c'est-à-dire les fonctions et équipements devant être prévus. Pour les systèmes de catégorie GAMP 3, disponibles dans le commerce et de faible risque, une approche simplifiée via un seul niveau de spécification et de vérification suffit. Il n'est pas nécessaire de fournir un document spécifique, les fonctions étant intégrées au plan de qualification système. Pour un système comportant plus de 100 fonctions différentes, seule la qualification des fonctions nécessaires et applicables sera déroulée. Une réunion est systématiquement organisée avec les responsables de laboratoires et utilisateurs afin de définir quelles fonctions seront utilisées. Des tests réalisés sur les fonctions inutilisées impliquent à la fois une perte de temps de travail et de ressources, et risquent également d'engendrer des déviations qui pourraient être évitées. Effectuer des tests inutiles n'apporte donc pas de valeur ajoutée, et peut même démontrer un manque de maîtrise du système et de son utilisation (55).

L'ensemble des documents de qualification détaillés dans les parties suivantes (Analyse de Risques, QC, QI, QO, QP) sont intégrés dans le plan de qualification du système. Les documents de qualification du fournisseur sont également approuvés dans le plan de qualification du système.

2.4.4 Analyse de Risques

L'**Analyse de Risques (ARS)**, figurant à l'Annexe 15 des GMP (3), est une « *méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé* ». Conformément aux guides réglementaires et aux procédures internes, il sera défini au sein du plan de qualification si une analyse de risques détaillée doit être réalisée afin de cibler l'effort de test et de moyen de contrôle du système. L'ARS est une activité qui s'effectue en groupe sur la base d'un fichier Excel préparé par le pôle qualification/validation. Son but est de **définir les tests nécessaires prouvant la maîtrise du système**.

Selon la catégorisation de type 3 d'un système du GAMP 5, trois méthodologies d'Analyses de Risques sont définies :

- L'**ARS orientée maintenance** pour la **catégorie simple**
- L'**ARS de type GAMP simplifiée** pour la **catégorie médium**
- L'**ARS de type AMDEC** pour la **catégorie complexe** (applicable aux catégories 4 et 5)

2.4.4.1 Analyse de Risques pour équipement de catégorie GAMP 3 - Simple

Pour les équipements simples, sans systèmes informatisés associés, des niveaux de risques sont identifiés pour définir le besoin et la fréquence des vérifications périodiques (requalification) et de la maintenance. Ce type d'analyse de risques liste les composants de l'équipement selon le schéma indiqué au tableau suivant (tableau X) :

Tableau X: Trame ARS orientée maintenance

Risques /Causes	Conséquences	Cotation	Moyen de prévention	Fréquence	Moyen de contrôle
Identifier le(s) risque ou le(s) cause(s) sur le composant	Exprimer la (les) conséquence(s) des risques causes/identifiés	Confère tableau XI	Définir le moyen de prévention du risque (exemple: vérification périodique)	Définir la fréquence du moyen de prévention	Définir le moyen de contrôler que la prévention a bien été effectuée à la fréquence déterminée

La cotation du risque s'effectue sur la conséquence du risque identifié. Elle est définie sur trois niveaux, en se basant sur les critères suivants (tableau XI) :

Tableau XI: Codification des niveaux de risques d'une ARS orientée maintenance

Niveaux de risque	I mineure	II majeure	III critique
Actions découlant du niveau de criticité	Risque sécurité pour le technicien et/ ou risque industriel (délais, environnement).	Composant/ équipement qui risque de présenter une usure et donc une dérive au court du temps pour l'échantillon / la donnée du produit. Recommandation du constructeur / exigence réglementaire	L'équipement influence le process de fabrication L'équipement délivre des résultats utilisés pour la libération du produit fini, étude de stabilité et validation de méthode. Composant/ équipement qui présente des spécificités d'usure, de corrosion, lié à l'utilisation et/ou aux produits manipulés
Fréquence de requalification	Pas de fréquence de requalification	Fréquence espacée	Fréquence rapprochée
Maintenance préventive	Optionnel Maintenance curative à la demande	Plan de maintenance préventive	Plan de maintenance préventive

Une Analyse de Risques maintenance pour les osmomètres à point de congélation est disponible à l'Annexe 2. L'ARS orientée maintenance peut être dupliquée pour chaque famille d'appareillage (exemple : osmomètres à point de congélation, conductimètres) permettant ainsi d'optimiser le système documentaire.

2.4.4.2 Analyse de Risques appliquée aux systèmes de catégorie GAMP 3 - Médium et Complexe

L'Annexe M3 « *Science Based Quality Management* » appartenant à la catégorie des annexes relatives au management du GAMP 5 détaille l'ensemble du processus de gestion des risques qualité (30). Les analyses de risques d'un équipement de catégorie GAMP 3 – Médium et Complexe sont basées sur l'étude des documentations fournisseurs et des informations obtenues lors des réunions avec les utilisateurs. Le processus de qualification, les composants ainsi que les fonctions du système ont été listés afin d'être analysés.

L'Analyse de Risques système couvre les fonctions et composants directement liés au système pour les risques typés GxP (réglementaire).

2.4.4.2.1 Evaluation des risques

Pour chaque composant ou fonction, l'identification d'un ou plusieurs risques, de leurs causes potentielles et leurs conséquences sont recherchées. Le type d'impact associé est défini de la manière suivante :

- Un risque est de type « Réglementaire » lorsqu'il est lié à une exigence réglementaire (GxP)
- Un risque est de type « Business » lorsqu'il peut avoir des conséquences financières sur l'entreprise, voir des conséquences sur l'image de marque
- Une combinaison de ces deux types de risques peut exister

2.4.4.2.2 Consolidation de l'analyse et définition des tests à réaliser

L'Analyse de Risques est ensuite revue, analysée et consolidée en réunion avec les divers acteurs du projet, avec identification du type de test à réaliser.

2.4.4.2.2.1 Tests de vérification d'installation et de configuration (QI)

Les tests de QI doivent couvrir l'ensemble des composants en rapport avec le système informatisé et démontrer que les risques identifiés sont sous contrôle.

Ce sont des tests de vérification documentaire, de vérification physique / logique / paramétrage par rapport à des spécifications dites techniques. Ce type de spécification décrit les contraintes et les environnements dans lesquels doivent évoluer les systèmes.

2.4.4.2.2.2 Tests de vérification fonctionnelle (QO)

Les tests de QO doivent couvrir l'ensemble des fonctions identifiées comme critiques. Le tableau XII ci-dessous montre la profondeur des tests à réaliser selon le niveau de risque associé :

Tableau XII : Profondeur des tests réalisés en fonction du niveau GxP

Niveau GxP/ Priorité de risque	Notation	Profondeur de test
Pas d'impact GxP (Business)	Faible	Pas de test obligatoire
	Moyen	Test fonctionnel (potentiellement réalisé par le fournisseur)
	Elevé	Vérification de procédures
Impact mineur	Faible	Pas de test ou test fonctionnel ou vérification de procédure
Impact majeur	Moyen	Test nominal
Impact critique	Elevé	Test fonctionnel nominal et des tests défaillants/ dans des conditions de stress / tests limites à réaliser selon applicabilité. Test nominal Test de défaillance Tests aux limites

Le tableau XII met en évidence quatre types de tests de qualification :

- **Tests fonctionnel**: Test de fonctionnement élémentaire que le composant est opérationnel dans une configuration standard. Ce test est en général réalisé par le fournisseur.
- **Test nominal** : Le test nominal vérifie que le composant est opérationnel dans des plages de fonctionnement représentatives prévues dans les spécifications de l'entreprise avec un paramétrage ou un réglage représentatif des conditions réelles d'exploitation prévues. Ce type de test démontre que le système fait bien ce qu'il est censé faire.
- **Test de défaillance** : Le test de défaillance vérifie la réponse du système dans des conditions anormales de fonctionnement. Ce type de test démontre que le système ne fait pas ce qu'il n'est pas censé faire.
- **Test aux limites** : Le composant est opérationnel et détecte, ou rejette, les données ou les situations erronées ou les états d'anomalie. Le test aux limites vérifie le fonctionnement dans les limites extrêmes du fonctionnement standard, c'est-à-dire dans les situations les plus défavorables de fonctionnement.

2.4.4.2.2.3 Tests de vérification de performance (QP)

En QP, les vérifications effectuées doivent couvrir l'ensemble des processus en rapport avec le système. Des vérifications documentaires (procédures, formation...) sont principalement réalisées. D'autres tests sur le système sont réalisés et visent à démontrer la performance du système dans son environnement de routine et dans le temps.

2.4.4.2.3 Analyses de Risques type GAMP simplifiée pour équipement de catégorie GAMP 3- Médium

Une **Analyse de Risques de type GAMP simplifiée** sera réalisée pour les équipements de catégorie GAMP 3 – Médium. Celle-ci se décline en 4 catégories:

- **Partie Environnement /système informatisé** : les composants du système sont listés et analysés en fonction de l'environnement physique et logique du système.
- **Partie Sécurité** : les exigences réglementaires (notamment du 21 CFR part 11) et exigences internes à l'entreprise en matière de gestion des systèmes informatisés y sont retrouvées.

Les requis réglementaires sont listés en fonction de l'utilisation du système, des types de données générées, des signatures (manuscrites ou électroniques) et de la sécurité (gestion des accès et intégrité des données).

- **Partie Fonctionnelle** : les différentes fonctions de l'application utilisées sont détaillées en plusieurs unités tenant compte des domaines fonctionnels d'administration du système, de la gestion des méthodes, du pilotage de l'équipement, du traitement des données et de l'exploitation des rapports. Les références des fonctions sont issues du plan de qualification du système.
- **Partie Equipement** : les différentes fonctions de l'équipement utilisées sont détaillées en fonction des techniques d'analyses réalisées. Les requis pharmacopées applicables sont également pris en compte dans cet onglet.

Puis, l'impact des risques identifiés est évalué selon 3 niveaux de gravité (tableau XIII) :

Tableau XIII: Codification des risques ARS de type GAMP simplifié

Niveaux de gravité	Descriptif
Faible	Impact mineur ou impact toujours détecté – pas de conséquences hors site; pas de conséquence à long terme – Perte de temps
Moyen	Impact majeur – Non-conformité GMP - Perte de traçabilité – détection tardive mais pas de conséquence hors site – Perte de données
Elevé	Impact critique – Données erronées – Perte de l'Intégrité des données – Risque Patient - Perte de données critiques

Un exemple d'Analyse de Risques de ce type est illustré à la partie 3 de ce travail et disponible en Annexe 3.

2.4.4.2.4 Analyse de risques de méthodologie AMDEC pour équipement de type GAMP 3 - Complexe

2.4.4.2.4.1 Définition de l'AMDEC

L'analyse de risques s'appliquant à cette catégorie est de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité). L'AMDEC est une démarche d'étude préventive des défaillances potentielles d'un système par :

- L'analyse des défaillances (défauts potentiels) du système,
- La hiérarchisation des causes à l'origine des défaillances par :
 - Une note de gravité (sévérité, impact), d'occurrence et de non détection
 - Une estimation des risques qualitative (établissement d'une matrice d'aversion) ou quantitative
- La définition et la mise en œuvre d'actions en fonction de la criticité observée.

2.4.4.2.4.2 Composition de l'AMDEC

Cette analyse de risques s'établit à partir des exigences utilisateurs référencées dans la SBU, sur la base de toutes les fonctionnalités du système qui seront utilisées (équipement et logiciel) et sur tous les aspects réglementaires et organisationnels (utilisation du système, documentation...).

Suivant la même méthodologie que l'ARS de type GAMP simplifiée, la définition des niveaux de tests à réaliser permettent l'obtention une matrice de traçabilité prouvant que les

risques identifiés sont maîtrisés. L'AMDEC couvre les processus/fonctions et composants directement liés au système pour les risques classés GxP.

L'Analyse de Risques est composée de 3 parties:

- **Une partie processus** : cette partie présente la liste des processus concernés par l'utilisation, l'administration et la maintenance du système
- **Une partie composants** : les composants du système y sont listés et analysés en fonction de l'environnement physique et logique du système. Cette partie inclut à la fois les équipements et les composants informatiques.
- **Une partie fonctionnelle du système informatisé** : selon les divers domaines fonctionnels, les différentes fonctions de l'application (étant issues du plan de qualification du système) sont détaillées dans cette partie en prenant compte de :
 - L'administration du système
 - La gestion des méthodes
 - Le pilotage de l'équipement
 - Le traitement des données
 - L'exploitation des rapports

2.4.4.2.4.3 Cotation et critères d'évaluation de l'AMDEC

Les risques étant identifiés et leur(s) impact(s) (réglementaire et/ou business) évalué(s), les cotations sont effectuées:

- **La cotation de la gravité** (établie sur la conséquence de l'effet sur le patient)
- **La cotation sur l'occurrence** (établie à partir de la probabilité d'apparition de la cause du risque en prenant en compte les dispositions préventives existantes, la fréquence d'utilisation, de fonction automatique ou manuelle et sur l'historique)
- **La cotation de la détection** (systématique ou non, basée sur le moment de détection dans le processus avant qu'il n'atteigne le patient en prenant en compte les dispositions de détection existantes).

La cotation de la gravité, de l'occurrence et de la détectabilité peut être effectuée de manière qualitative ou quantitative.

2.4.4.2.4.3.1 Cotation AMDEC quantitative

L'AMDEC à cotation quantitative est très utilisée dans les analyses de risques procédé et s'adapte facilement aux systèmes de catégorie GAMP 4 et 5. Elle peut s'utiliser également pour la catégorie 3. Cependant, une cotation qualitative est plus adaptée à ce type de systèmes.

2.4.4.2.4.3.2 Cotation AMDEC qualitative

Dans le cadre de la problématique, les critères d'évaluation d'une analyse de risques de méthodologie AMDEC pour système GAMP 3 Complexe sont d'ordre qualitatif (confère tableau XIV ci-dessous). Le niveau de risque obtenu permet de définir si les tests complémentaires aux tests réalisés par le fournisseur sont nécessaires. De plus, cela permet de statuer sur les types de tests : nominal, limite, défaillant, voir de fonction élémentaire (généralement effectué par le fournisseur).

Tableau XIV: Critères d'évaluation pour réalisation d'une analyse de risques de méthodologie AMDEC

	Occurrence / Probabilité	Sévérité / Impact	Détection
Faible	Fonction standard Utilisation rare Sans intervention humaine	Qualité Patient : Le patient n'est pas affecté Qualité Produit : Des erreurs peuvent apparaître, elles peuvent néanmoins être corrigées pendant le processus Intégrité de la donnée : La donnée est perdue mais peut néanmoins être restaurée Impact business : Perte de temps, fonction business	Difficile à détecter ou impossible : détectable à long terme (un an)
Moyen	Fonction standard paramétrée Utilisation hebdomadaire Intervention humaine	Qualité Patient : Le patient est affecté, les conséquences sont néanmoins de simples gênes Qualité Produit : Des erreurs peuvent apparaître, elles peuvent néanmoins être corrigées Intégrité de la donnée : La donnée est perdue et peut difficilement être restaurée. La donnée papier ne correspond pas à la donnée stockée dans le système. Perte de traçabilité Impact business : Perte de productivité, retard avec reprise et mode dégradé disponible	Détectable à moyen terme (jours ou mois) Un moyen de contrôle est mis en place (manuel/vérificateur)
Elevé	Fonction standard configurée Utilisation journalière Intervention humaine	Qualité Patient : Le patient est affecté par des symptômes permanents Qualité Produit : Le lot de produit est rejeté Intégrité de la donnée : La donnée est perdue et peut difficilement être restaurée. La donnée est fautive. La donnée est falsifiée Impact business : Arrêt d'activité avec reprise ou mode dégradé non disponible	Détectable immédiatement et de façon systématique. Un moyen de contrôle est automatiquement disponible

La sévérité est sensible au contexte. Par exemple, la défaillance d'un équipement au laboratoire contrôle qualité fabricant des produits chimiques intermédiaires est beaucoup moins susceptible d'affecter la sécurité des patients que le même instrument dans un laboratoire libérant le médicament sur le marché (7).

La démarche utilisée est basée sur la combinaison de la gravité et de l'occurrence via une matrice d'aversion (figure 7) :

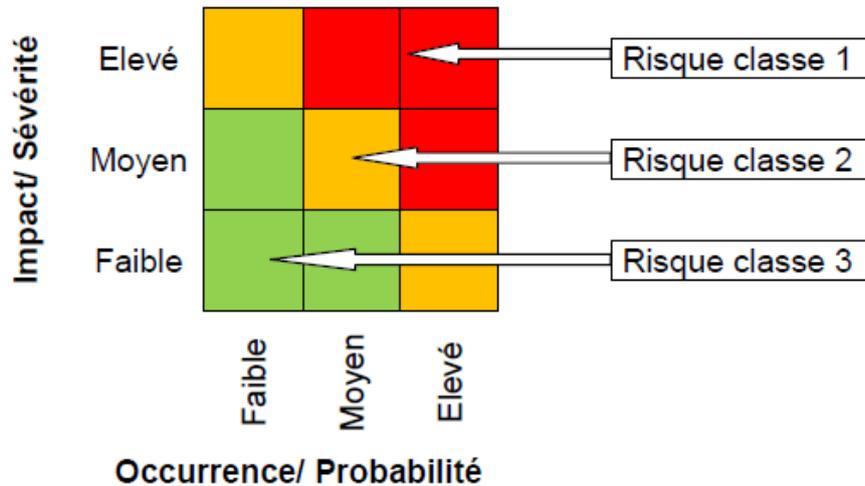


Figure 7: Matrice d'aversion sévérité et occurrence

En combinant l'occurrence à la sévérité dans la matrice (figure 7), la classe du risque est déterminée. Le niveau de risque est ensuite évalué par combinaison entre la classe de risque et la probabilité de détection du risque (figure 8) :

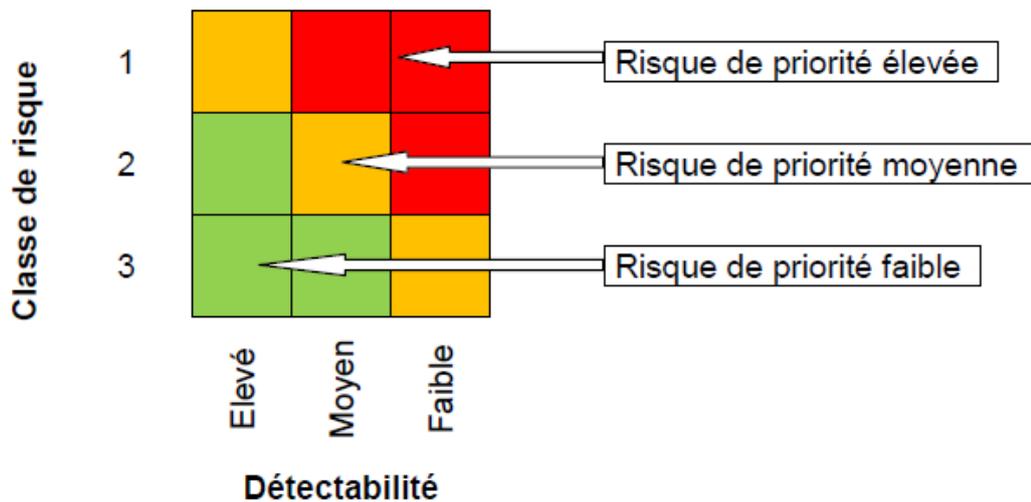


Figure 8: Matrice d'aversion classe du risque et détectabilité

Grâce à l'établissement de la seconde matrice d'aversion (figure 8), les risques sont priorisés :

- Les risques de priorité basse peuvent être acceptés sans action mise en place
- Les risques de priorité moyenne requièrent une revue des actions de réduction du risque
- Les risques de priorité élevée ne sont pas acceptables et requièrent des actions de réduction du risque

Afin de faciliter la compréhension de cette méthodologie d'analyse de risques, un exemple concret est disponible en Annexe 4. Cette méthodologie est explicitée à l'Annexe M3 du GAMP 5. Le guide précise que ce type de méthodologie n'est pas obligatoire, l'industriel peut, s'il le souhaite, adapter une autre type de démarche afin de prouver que la maîtrise des risques identifiés.

2.4.5 Matrice de traçabilité (catégorie GAMP 3 Médium et Complexe)

La matrice de traçabilité, débutée dès l'établissement de la SBU, permet de démontrer que les exigences ont été mises en œuvre et testées. Cette matrice relie chaque besoin utilisateur et fonction à un test issu d'un document de qualification (55). Une grille contient, ligne par ligne, les fonctions (réparties en différentes unités selon les risques identifiés, établis lors de la réalisation de l'ARS), avec une identification unique, sur le côté gauche du tableau XV et les tests associés. La matrice précise à quelle phase de qualification (QI, QO, ou QP) correspondent les tests. Pour chaque fonctionnalité, la référence du test (issue du protocole fournisseur ou de la documentation de qualification effectuée en interne) est mentionnée (tableau XV) :

Tableau XV: Matrice de Traçabilité simplifiée d'un COTS

Exigence/Fonction	Test associé au risque	QI	QO	QP
SBU-DON-XX	L'équipement lit à 4 décimales	N/A	Test A.2 du protocole interne QO-XXXX	N/A
FS-04 : Traitement des données	La 4 ^{ème} décimale ne donne pas un résultat tronqué	N/A	Test 2.4 du protocole fournisseur QO-044	N/A

La matrice de traçabilité du système apporte une vision globale de l'évaluation des risques. Chaque test associé à une fonction découle d'un risque. Les tests fournisseurs sont

reliés à ces risques selon l'ARS. Si un risque n'est pas couvert, des tests complémentaires sont rédigés par le pôle qualification/validation de l'entreprise. La profondeur de test réalisée dépend de la criticité du risque (confère tableau XII, paragraphe 2.4.4.2.2.2).

Tout comme l'analyse de risques, la matrice de traçabilité est maintenue et mise à jour selon la procédure de gestion des changements ou *Change Control*. Elle reflète précisément le système utilisé.

2.4.6 La Qualification de Conception (QC)

La **Qualification de Conception (QC)** documente toute la phase de conception avant la décision d'achat d'un nouvel équipement. Cette phase démontre la conformité de la conception par rapport aux besoins des utilisateurs et aux bonnes pratiques. La QC commence dès l'étape de définition des besoins utilisateurs et s'étend jusqu'au suivi du fournisseur lors de la réalisation de la qualification de l'équipement.

Dans le *draft* USP <1058> et dans le GAMP 5, la QC est minimale pour des logiciels COTS (catégorie 3). Une « simple » vérification que le système remplit les critères énoncés est suffisante.

2.4.7 Factory Acceptance Testing (FAT) / Site Acceptance Testing (SAT)

La notion de FAT et de SAT est nouvelle dans les GMP Européennes (3). Les Tests d'Acceptation Fournisseur ou *Factory Acceptance Testing (FAT)* sont des tests exécutés chez le fournisseur. Il s'agit d'une vérification de la conformité de l'équipement vis-à-vis de la SBU/spécifications fonctionnelles générales, avant d'accepter l'envoi sur site du système (33).

La *FAT* s'applique plus particulièrement aux technologies nouvelles et complexes (elle n'est donc pas directement applicable à la catégorie 3 du GAMP 5). Certains tests de QI/QO pourraient être effectués à la *FAT* sans nécessité d'être déroulés sur site de livraison si une justification de la non altération de la fonctionnalité par le transport et l'installation est apportée.

Les Tests d'Acceptation sur Site ou *Site Acceptance Testing (SAT)* font suite à la réception de l'équipement sur le site de fabrication et complètent ainsi la *FAT*. Les mêmes vérifications sont effectuées que durant la *FAT*, mais après réception sur site. La *FAT* et la *SAT* doivent être déroulées avec l'équipe projet et le fournisseur.

2.4.8 La Qualification d'Installation (QI)

La qualification d'installation fournit la preuve documentée que les composants matériels et logiciels sont installés selon les spécifications écrites et approuvées au préalable. Elle est destinée à vérifier que le système est correctement installé. Différents types de tests sont envisagés :

- Vérification de l'environnement (température, humidité relative, vibrations etc.)
- Vérification de l'installation physique (branchements, câbles, imprimante, PC etc.)
- Vérification de l'installation du logiciel (version installée, paramétrage des droits de Windows, écran de veille etc.) et du paramétrage de l'application (profils utilisateurs, activation de l'audit trail etc.)
- Vérification de la présence de la documentation fournisseur (manuels d'utilisation, documents de qualification, *Curriculum Vitae* de l'installateur etc.)

2.4.9 La Qualification Opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle fournit la preuve documentée que le système fonctionne selon les spécifications écrites et approuvées. La QO teste le fonctionnement du système.

La vérification fonctionnelle du système se traduit par :

- La vérification du bon fonctionnement des profils utilisateurs et de la sécurité des accès
- Des tests de vérification du pilotage de l'équipement par le système et de l'acquisition des données
- Des tests de vérification des calculs : précision, exactitude...
- Des tests de vérification de la sécurité des données informatisées (non supprimables, non modifiables etc.)
- Des tests de répétabilité d'injection ou de prélèvement...

En accord avec l'Analyse de Risques, la QO n'est pas une vérification du fonctionnement de toutes les fonctions, mais une vérification des fonctions critiques utilisées (par exemple : tests de répétabilité d'injection sur substance la plus visqueuse, définie comme la plus critique).

Ces deux phases QI et de QO peuvent être regroupées dans un seul et même document selon la nouvelle version de l'Annexe 15 des GMP. Les deux phases sont ainsi formalisées dans un protocole / rapport identifié Qualification d'Installation et Opérationnelle,

la partie protocole étant signée avant la réalisation des tests. Suite à la réalisation des tests de QI et de QO, une partie rapport doit être renseignée. La signature de la partie rapport permet de statuer sur la poursuite de la qualification en QP (voir autorisation de passage en QP même si QI/QO non finalisé si pas d'impact).

2.4.10 La Qualification de Performance (QP)

La Qualification de Performance (QP) vérifie le processus d'utilisation et de performance du système avec le personnel. La QP fournit la preuve documentée que le système est capable de réaliser les analyses pour lequel il été configuré, selon les spécifications écrites et approuvées au préalable, dans son environnement de routine.

La QP peut contenir plusieurs phases, par exemple :

- Une première phase couvrant la vérification d'aptitude du système où la documentation de son utilisation (manuel utilisateur équipement et administration) est vérifiée ainsi que le fonctionnement répétable et sous contrôle du système
 - Attestation de formation des utilisateurs selon leurs niveaux (utilisateur, administrateur)
 - Attestation de formation du formateur
 - Vérification que des manuels d'utilisation du système et d'administration sont disponibles
 - Vérifier que ces manuels sont exacts...

L'approbation du rapport de la première phase permet le déroulement de la seconde phase qui correspondra à la vérification de la performance analytique du système dans son environnement d'utilisation de routine et dans le temps. La QP d'un système doit être effectuée avant la validation des méthodes analytiques.

Le rapport de QP conclut quant à l'acceptation finale de l'utilisation du système, son approbation atteste du statut qualifié (opérationnel et maîtrisé). Lorsque le système peut être libéré pour être mis en routine, une étiquette de conformité est apposée sur l'équipement et signifie qu'il peut être utilisé jusqu'à la date définie de la requalification.

2.4.11 La Requalification

La requalification d'un équipement consiste à prouver que le système fonctionne toujours selon les spécifications établies, c'est-à-dire qu'il donne toujours des résultats analytiques fiables. La fréquence de requalification doit être évaluée et appropriée (ni trop souvent, ni pas assez) selon l'analyse de risques. La requalification est essentielle puisqu'elle garantit l'intégrité des données sur toute la période d'utilisation de l'équipement.

2.5 Flux documentaire associé

Selon la catégorisation de l'équipement, différents documents qualité exigés (tableau XVI) :

Tableau XVI : Niveau de qualification et formalisme requis

Document requis	Remarques	Catégorie Simple	Catégorie Médium	Catégorie complexe
Spécifications Besoins Utilisateurs	Selon procédure spécifique à l'entreprise	X	X	X
Plan de Qualification Système	Permet de définir un planning de qualification, les rôles et responsabilités	N/A	X	X
Analyse de Criticité	Définit la priorisation des systèmes et sa criticité GMP	X	X	X
Analyse de Risques équipement	Document orienté maintenance et vérification périodique permettant de préciser la fréquence de requalification	X	X	X
Analyse de Risques système détaillée	Document orienté maintenance équipement et intégration des risques reliés au système informatisé	N/A	X	X
Matrice de traçabilité	SBU / risques et tests	X (non obligatoire)	X	X
QI / QO / QP	Selon qualification fournisseur et tests en interne suite à l'ARS	X	X	X
Cahier de route	Obligatoire (§4.31 BPF)	X	X	X
Mode Opérateur Standardisé	Document décrivant l'utilisation, la vérification et la maintenance de l'équipement	X	X	X
Mode Opérateur Standardisé d'Administration	Document décrivant l'administration des systèmes informatisés	N/A	X	X
Requalification	Document de vérification périodique du maintien système selon ARS	X	X	X
Revue périodique	Document de revue des événements du système à intervalles réguliers	N/A	X	X
Retrait du système	Formulaire décrivant activités préalables à la mise au rebus du système	X	X	X

L'industriel est libre quant à la conception de ces documents. Les éléments devant être retrouvés dans ces documentations doivent satisfaire aux bonnes pratiques documentaires, conformément à l'ICH Q10. « *Les bonnes pratiques documentaires sont importantes pour le management des connaissances tout au long du cycle de vie du produit* ».

« *Tous les documents relatifs à la qualification/validation doivent être approuvés et autorisés par le personnel approprié tel que défini à l'ICH Q10, système qualité pharmaceutique* » (51).

L'ensemble des documents de qualification doit avoir sa propre codification. Un protocole doit avoir un numéro d'identification unique, de même que les rapports associés (33).

2.5.1 Documentation des activités de qualification (QI, QO, QP et Requalification)

2.5.1.1 Protocole de Qualification

Le protocole est un document écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de qualification, les étapes critiques et critères d'acceptation de conformité aux tests effectués. Quelque soit le type de protocole choisi (la rédaction n'étant pas normalisée), son approbation par l'Assurance Qualité est obligatoire avant la réalisation des essais.

Un protocole de qualification doit, à minima, contenir les éléments suivants :

- Description générale de l'équipement/système à qualifier
- Objet de la qualification, périmètre (service, produit concerné), pré requis au déroulement (exemple pour la QP : approbation du rapport de QO)
- Description des responsabilités de chaque service acteur de la qualification (technicien de laboratoire de contrôle, responsable laboratoire, assurance qualité, pôle qualification/validation)
- Les instructions à suivre pour la réalisation des tests, description des paramètres mesurés
- Description de la méthode d'analyse des résultats
- Critères d'acceptation
- Description de la gestion des éventuels écarts, déviations liées au protocole selon les procédures internes et dans le respect des GMP

Si ce protocole est fourni par un tiers (exemple : fournisseur), le personnel approprié doit juger de sa conformité vis-à-vis des procédures internes. Un protocole fournisseur peut être complété par des protocoles internes additionnels.

Tout changement significatif par rapport au protocole approuvé durant l'exécution des tests (exemple : critères d'acceptation), doit être documenté comme un écart et justifié de manière scientifique. Les résultats ne satisfaisant pas aux critères d'acceptation sont enregistrés en tant qu'écarts et investigués en accord avec les procédures internes (33), pouvant aboutir à des déviations selon la criticité.

2.5.1.2 Fiche de Test

La Fiche de Test permet de renseigner les tests à réaliser, l'environnement et les résultats. Les fiches de test vierges se trouvent habituellement en annexe du protocole. Celles complétées lors de l'exécution des tests sont en annexe du rapport.

Les éléments ci-dessous doivent être trouvés dans les fiches de tests (liste non exhaustive) :

- Liste des participants aux tests : rôles, date et visas
- Liste et identification du matériel utilisé
- Pré requis si applicable (exemple : accès utilisateur au système informatisé)
- Conformité de chaque cas de test vis-à-vis des critères d'acceptation (un test est considéré comme conforme lorsque le résultat obtenu correspond aux spécifications)
- Conformité de la fiche de test (si l'un des critères d'acceptation n'est pas conforme, l'ensemble de la fiche de test est considérée comme non conforme)
- Fiche d'écart ou d'incident lors d'anomalies de qualification

Lors de leur exécution, ces fiches doivent être complétées dans le respect des bonnes pratiques documentaires (écrire avec un stylo indélébile, barrer d'un simple trait toute erreur, dater et viser).

Chaque test est déroulé par le testeur attitré (technicien pour exécution des analyses, administrateur pour tâches informatiques d'administration du système). Un vérificateur l'accompagne dans sa démarche et s'assure de la réalisation correcte du test. Les fiches de tests sont revues par l'Assurance Qualité en même temps que le rapport de qualification.

2.5.1.3 Ecart de qualification

Tout écart de qualification par rapport aux critères d'acceptation devra être traité. Le cas échéant, une fiche d'incident sera complétée. Celle-ci contiendra à la fois une description de l'anomalie constatée, son impact (réglementaire ou business), sa cause probable et l'action corrective mise en place. Une non-conformité majeure peut aboutir à une déviation.

Dans le cas d'une non-conformité nécessitant la réexécution de la fiche de test (ou uniquement du test ayant engendré l'anomalie), une nouvelle fiche de test sera déroulée et jointe au rapport.

2.5.1.4 Rapport de Qualification

L'exécution de l'ensemble des tests relatifs à la phase de qualification (QI, QO, QP) effectuée, un rapport de qualification est alors rédigé. L'ensemble de la qualification doit être étudiée, les conclusions reportées et les résultats obtenus résumés par rapport aux critères d'acceptation : « *Toute modification ultérieure des critères d'acceptation doit être scientifiquement justifiée et une recommandation finale faite quant à l'issue de la validation* » (1).

Le rapport combine les essais ayant été déroulés et leur conformité pour apporter une décision finale au passage ou non à l'étape ultérieure. Le rapport est indépendant du protocole mais est relié à celui-ci par un numéro.

Les informations figurant dans le rapport de qualification sont les suivantes :

- Historique des qualifications antérieures, si applicable
- Période d'exécution des tests
- Résultats de la conformité de chaque fiche de test et synthèse globale
- Liste des écarts relevés (et déviations le cas échéant)
- Conclusion générale

Avant utilisation du système en routine, un rapport final de qualification peut être rédigé. Il couvre la totalité des résultats et résume les anomalies rencontrées. Le statut final du système est alors défini (qualifié, non qualifié, qualifié sous réserve) (3) (33).

2.5.2 Documents annexes

2.5.2.1 Rédaction d'un manuel opérationnel

Le manuel opérationnel standardisé est un document qualité décrivant les modalités d'utilisation et de maintenance pour chaque équipement. Ces manuels peuvent être regroupés par famille d'équipements. Les flux de processus et responsabilités liées à l'utilisation du système sont décrits. Ce document doit être précis, directif et sans ambiguïté, puisqu'il est utilisé par les techniciens en routine.

Dans ce manuel, le flux nécessaire depuis la mise en route de l'équipement jusqu'à l'obtention des données brutes, leur exploitation, le nettoyage et l'arrêt est scrupuleusement détaillé.

Les contrôles à effectuer avant analyse (SST, calibration), les programmes à utiliser, la manière de codifier la séance d'analyse et les échantillons, la manière de générer les rapports et impressions sont ainsi procédurées. Tout utilisateur doit se conformer à ce qui est écrit dans ce manuel. Le document est situé à côté de l'équipement et doit toujours être disponible.

Le manuel décrit également les actions à mener en cas de panne sur l'un des composants du système ou selon les messages d'erreurs pouvant être générés.

2.5.2.2 Rédaction d'un manuel d'administration

Le manuel d'administration système est spécifique à la gestion de chaque SI de laboratoire. Il est rédigé par l'administrateur des systèmes informatisés.

Ce manuel comporte à la fois :

- La configuration minimale du système et des sécurités générales :
 - PC client : connexion au poste, horloge du système, langage, antivirus...
 - Applicatif : chemin complet des exécutables de lancement, verrouillage des accès, déconnexion automatique...
- La gestion des utilisateurs (profils et privilèges, création, modification, désactivation, déblocage de compte)
- La gestion des méthodes, des données et signatures (si gestion électronique ou papier), la gestion des rapports d'analyse
- La sauvegarde, l'archivage et la restauration du système
- La conservation et la sécurisation des données

- La gestion l'audit trail
- La surveillance du système (vérification espace disque, des sauvegardes, des messages d'erreurs...) et des accès

Ce document permet de définir les différents niveaux d'accès selon les requis réglementaires. L'administrateur système ne doit pas pouvoir lancer d'analyse. Certains opérateurs ont le droit de créer et de modifier des méthodes (sous couvert qualité), alors que d'autres ne feront que les analyses de routine.

2.5.2.3 Le Cahier de Route

Selon les BPF, (§4.31) : « *Les équipements principaux ou critiques en fabrication comme en contrôle de la qualité et les locaux de production doivent être accompagnés d'un cahier de route mentionnant, par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations* » (1).

Le Cahier de Route doit se trouver à côté de l'équipement. Il doit exister depuis l'installation de l'équipement au laboratoire, avant le démarrage des étapes de qualification. Toutes les informations décrites aux GMP doivent y figurer, de même que les étapes de vie du système (qualification, requalification) et les événements (messages d'erreurs...) pouvant survenir tout au long de la vie du système.

2.6 La vie du système après qualification initiale

2.6.1 Requalification

La qualification initiale d'un équipement ne permettant pas de garantir le maintien de ce statut, garantir la maîtrise de son équipement pendant toute sa période d'exploitation est nécessaire. Par conséquent, l'objectif de la requalification est de reconduire le statut qualifié de l'équipement par l'établissement de la preuve documentée que les paramètres critiques du système ont été maîtrisés et que l'intégrité des données est toujours assurée.

La requalification est une **vérification périodique** du fonctionnement répétable du système dans le temps. Les tests effectués en requalification ne doivent pas couvrir l'ensemble des tests de QI, QO et QP. Seuls les tests couvrant les points les plus critiques doivent être effectués. La fréquence est en générale annuelle mais peut différer. L'analyse de risque détermine la périodicité de requalification.

La requalification s'effectue via un protocole, rédigé par le responsable équipement ou tout utilisateur formé qui connaît le sujet, sous la supervision du pôle qualification/validation de l'entreprise et du (des) responsable(s) de laboratoires CQ. La démarche de protocole, avec fiches de tests vierges devant être approuvées par l'AQ avant déroulement, est identique à celle décrite au §2.5.1. Il est préférable de programmer les opérations de requalification un mois avant échéance. Une étiquette de validité est apposée sur l'instrument après chaque requalification conforme. Cette étiquette comporte la période de validité du système jusqu'à la prochaine vérification périodique. En cas de dépassement de la durée de validité ou de non-conformité lors du déroulement des tests, une étiquette de non-validité de l'instrument se substitue à celle de validité. L'équipement est alors inutilisable jusqu'à nouvel ordre. Toute analyse qui serait effectuée durant cette période sera invalide.

La requalification est dite partielle lorsqu'elle concerne les équipements et systèmes qualifiés ayant subi des modifications techniques (changement d'un composant). Elle est basée sur l'analyse de risques qui définit les tests devant être déroulés lors de la modification ou de la réparation de chaque composant. En reprenant l'Analyse de Risques de l'osmomètre à point de congélation, un exemple de tests à effectuer selon changement de certains composants est disponible à l'Annexe 2. Les protocoles/fiches de tests sont des documents vivants, liés à l'Analyse de Risques. Si un test n'est plus pertinent, il faut le supprimer ou le remplacer par un test plus adapté.

2.6.2 Revue périodique

La revue périodique est une revue de l'ensemble du système, à savoir l'équipement, le logiciel et les utilisateurs. Le suivi correct du processus de gestion des modifications doit être vérifié à intervalles réguliers. La périodicité est évaluée selon la criticité du système, sa fréquence d'utilisation, le volume de données générées, le nombre d'utilisateurs potentiels...

L'absence de modifications « sauvages » sans autorisation et sans traçabilité (par exemple, modification d'un paramètre critique d'une méthode analytique au sein du logiciel) doit être prouvée lors de cette revue. La vérification du relevé des divers incidents est également effectuée, de même que la gestion des résultats hors spécifications ayant eu lieu durant la période en cours et leur gestion. Les acteurs de cette revue sont le responsable équipement et l'administrateur du système informatisé. Cette revue sera approuvée par l'Assurance Qualité. La totalité des attendues de cette revue figurent à l'Annexe O8 du GAMP 5 (7).

2.6.3 Retrait du système

Ce document se présente sous forme d'un formulaire, identifiant un certain nombre de paramètres à vérifier lorsqu'un système est mis au rebus. Pour cela, il faut s'assurer d'avoir correctement géré le transfert ou l'archivage des données. Le retrait doit être tracé dans le Cahier de Route du système, puis celui-ci sera archivé (de même que l'ensemble des documents qualité relatifs à l'équipement).

Une dernière vérification périodique est effectuée au préalable afin de garantir que le système a généré des données fiables jusqu'à sa fin de vie. L'équipement doit également être propre et décontaminé. Le retrait est effectué par le responsable de l'équipement, sous la supervision du responsable de laboratoire. Les attendues relatives à cette activité sont détaillés à l'Annexe M10 du GAMP 5 (7).

2.7 Activités parallèles

2.7.1 *Change Control* ou gestion des modifications

Les GMP définissent la maîtrise des changements ou *Change Control* comme un « *Système formel par lequel des représentants qualifiés des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure* » (1). Tout changement important d'un système est susceptible d'influencer la qualité du produit et d'avoir un impact sur le patient.

Un changement sans impact sur les attributs critiques du produit ne va pas induire de qualification/validation supplémentaire. En revanche, si ce changement est susceptible d'avoir un impact discernable sur les attributs critiques du produit, évalué via la procédure de *Change Control*, une qualification/validation minimale sera exigée. Un changement impactant de manière significative les attributs qualité du produit (exemple : changement d'équipement) peut être soumis à autorisation préalable par les autorités réglementaires avant implémentation.

L'USP fait également référence au *Change Control* en tant que processus nécessaire lorsqu'il y a une modification notable sur l'équipement ou le système informatisé associé. Dans ces cas, il peut être nécessaire, au vu de l'évaluation du changement, de refaire des tests de QO et de QP.

2.7.2 Le fournisseur

2.7.2.1 Rédaction d'un Cahier des Charges

Le Cahier des Charges est essentiel au commencement d'un projet d'investissement d'un nouveau système. Il sert à définir les besoins nécessaires au bon déroulement du projet de qualification. Ainsi, le fournisseur sait clairement ce qui est attendu concernant les requis techniques de l'équipement et les services. Selon le chapitre 4, Documentation des BPF, les cahiers des charges «*sont agréés entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées* » (1).

Ce document se présente dans chaque entreprise de manière différente. Il doit cependant contenir les éléments suivants :

- Définition de la demande globale, description de l'entreprise et situation, objet de la demande, paramètres de confidentialité si applicable...
- Spécifications techniques à diverses strates de la prestation attendue :
 - Spécifications techniques relatives à l'équipement
 - Spécifications documentaires (instructions d'utilisation, de maintenance, documentation électrique, documentation équipement, certificats matières etc.)
 - Spécifications techniques relatives à l'organisation du projet
 - Spécifications techniques concernant les garanties
- Spécifications qualité mentionnant les exigences de conception propres à l'entreprise, les exigences matérielles :
 - Performances techniques
 - Qualité des composants
 - Conformité de l'appareil aux normes et réglementations en vigueur, environnement et au code du travail
 - Mention des fournisseurs de divers composants et certificats des instruments de mesure (33).

2.7.2.2 Relation, installation et suivi

L'importance de la relation client/fournisseur pour obtenir des précisions (demandes spécifiques concernant les accès sur la sécurité, la sauvegarde des données etc.) et des conseils d'utilisation est fondamentale. Le fournisseur est un véritable support d'information technique.

Afin de garantir une installation correcte de l'appareil, l'accompagnement du fournisseur est primordial. L'utilisateur doit être présent *a minima* au début de l'intervention, de même que l'administrateur des systèmes informatisés en cas d'installation logicielle. Le suivi régulier du fournisseur est préconisé. Il est nécessaire de vérifier que l'installateur renseigne en temps réel tous les documents, formulaires d'installation et fiches de tests lors du déploiement de la qualification.

Les résultats obtenus par les tests fournisseurs doivent être vérifiés afin de prouver leur conformité. Une vérification des documents doit être opérée avant son départ, de même qu'un récapitulatif des actions qu'il a menées. C'est également un moment privilégié pour lui poser des questions. Le fournisseur doit renseigner le Cahier de Route de l'équipement à chaque intervention.

2.7.2.3 Formation

La preuve de la formation des utilisateurs, administrateurs et du formateur en lui-même doit être tracée via des attestations signées. Elles doivent être rangées dans des classeurs dédiés et gérées par le service en charge des formations. Elles doivent toujours être disponibles et consultables en cas d'inspection. Les copies de ces attestations doivent être jointes en annexe des fiches de tests correspondantes (en QI pour attestation de formation du fournisseur et en QP pour attestation de formation des utilisateurs/administrateurs).

2.8 Qualification selon les catégories GAMP 5

Les équipements de catégorie 3 se qualifient par une approche du cycle de vie simplifiée. L'approche de qualification pour les catégories 4 et 5 est plus complexe.

2.8.1 Qualification catégorie 3 du GAMP 5

La qualification des équipements de catégorie 3 se base sur les spécifications des besoins utilisateurs, tel qu'illustré ci-dessous (figure 9) :

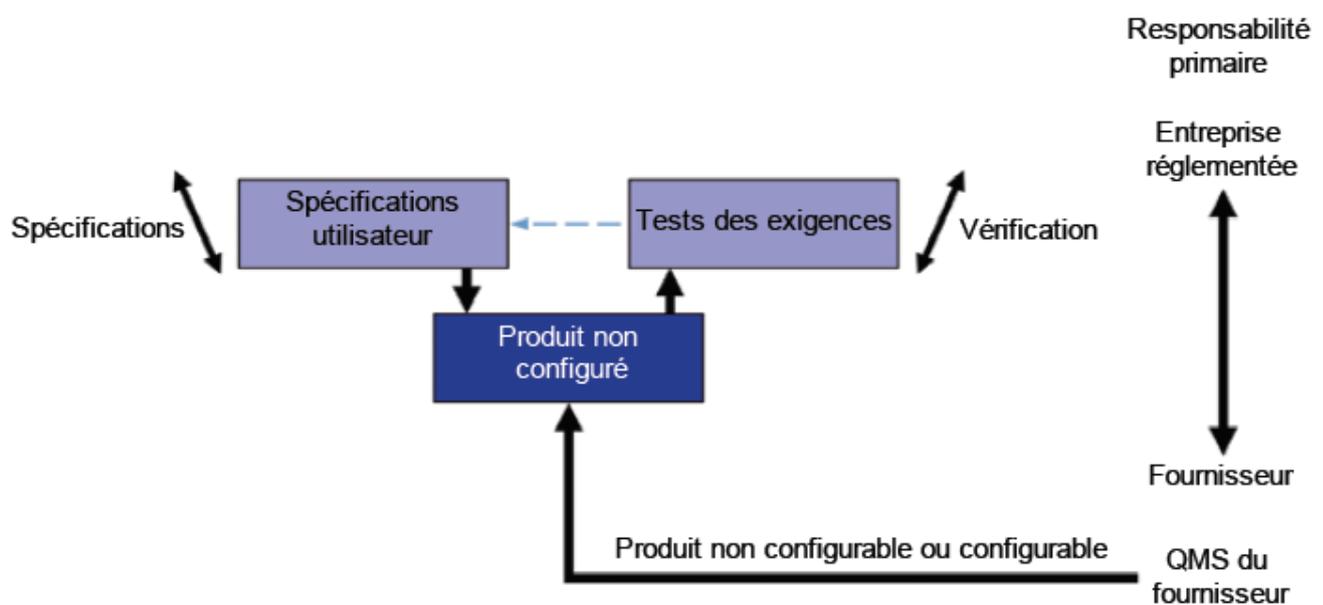


Figure 9 : Stratégie de qualification pour la catégorie 3 du GAMP 5

Pour un système de catégorie 3, l'évaluation des risques ne s'effectue qu'une fois lors d'une analyse de risque initiale. Seuls les risques « métier » sont évalués, en effet l'absence de configuration applicative « métier » ou de développements spécifiques le permet. Cependant, la classification GAMP ne doit pas être utilisée comme une référence figée. Un système de catégorie GAMP 4 peut être considéré comme un système de catégorie 3 dès lors qu'il utilise la configuration par défaut du système. Par conséquent, il fera l'objet d'une qualification simplifiée.

L'analyse de risque initiale doit permettre de statuer sur la nécessité de l'évaluation fournisseur, qui se base sur la complexité du processus métier supporté par le système et sur la notoriété de l'éditeur. En effet, certains fournisseurs sont considérés comme « standard » dans l'industrie et ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la fourniture matérielle, selon leur niveau de complexité.

Les besoins des utilisateurs sont obligatoires et se focalisent sur les aspects clés de l'utilisation. Les spécifications fonctionnelles et de conception ne sont pas attendues de l'utilisateur car ceux sont des spécifications techniques. Cependant, il doit y avoir suffisamment de spécifications pour permettre les tests (généralement couvertes par les exigences de la SBU et d'autres documents pertinents (manuels opérationnels, procédures, spécifications, pharmacopées...). La vérification se compose généralement d'une phase de test unique (pas de *FAT*, *SAT*).

Toutes les modifications apportées au logiciel doivent être contrôlées, c'est-à-dire documentées. Chaque impact est évalué selon le système de *Change Control* et tracé sur le Cahier de Route du système.

Les tests de qualification couvrent généralement :

- La vérification de l'installation correcte (QI)
- Les tests qui démontrent l'aptitude à l'usage prévu et permettent l'acceptation du système par rapport aux exigences (QP)
- Tout nouveau test déduit de l'analyse de risques

Le fournisseur effectue généralement les tests de QI, QO et parfois de QP (si seule la partie QI est effectuée par ce dernier, le reste de la qualification est sous la responsabilité de l'entreprise pharmaceutique). Il fournit la documentation nécessaire à la qualification (manuel d'utilisation, protocole de qualification et fiches de tests associées), les supports formation, le service et la maintenance de l'équipement. La configuration se limite dans ce cas à l'imprimante ou à des paramètres techniques du système.

2.8.2 Qualification catégorie 4 du GAMP 5

Les logiciels configurables fournissent des interfaces et des fonctions qui permettent la configuration spécifique souhaitée par l'utilisateur, impliquant la configuration des modules. Les risques associés dépendent de la manière dont le système est configuré pour répondre aux besoins. L'approche de qualification est basée sur les trois niveaux de tests, les tests de configuration, les tests fonctionnels et tests des exigences. L'approche de l'évaluation du fournisseur et du produit configurable doit être documentée et fondée sur le risque (Figure 10) :

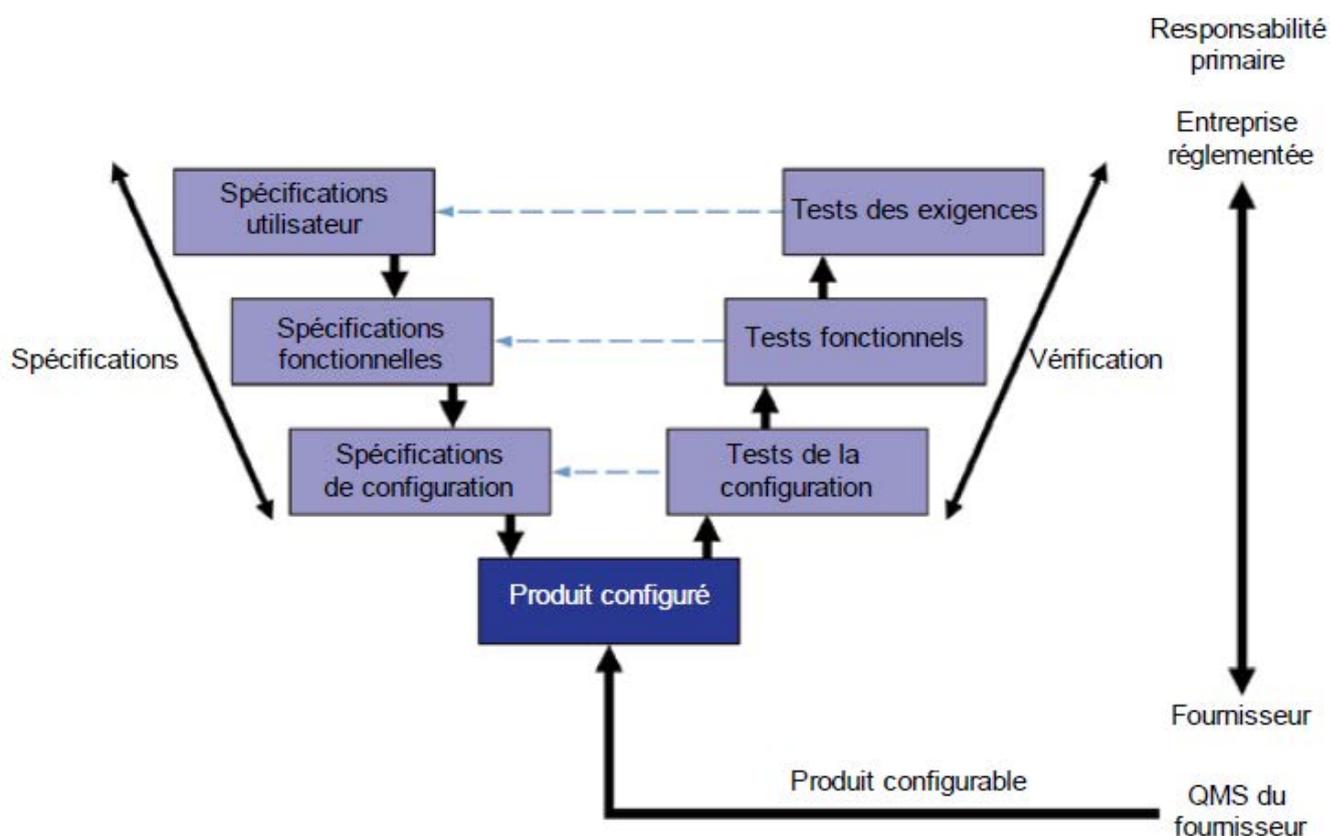


Figure 10: Approche de qualification pour catégorie 4 du GAMP 5

Le nombre de documents de test requis pour couvrir ces trois niveaux dépendra de la complexité et de l'impact du système. Par exemple, pour un système de faible risque, les spécifications fonctionnelles et de configuration peuvent être combinées en un seul document. Une spécification de test peut également couvrir ces deux aspects.

Les tests couvrent généralement :

- La vérification de l'installation correcte
- La configuration du système (relevé de la configuration effective du système versus la configuration documentée)
- Les tests fonctionnels qui supportent le processus métier spécifique basé sur l'évaluation des risques et des fournisseurs
- Les tests qui démontrent l'aptitude à l'usage prévu et permettent l'acceptation du système par rapport aux exigences. Ces tests peuvent également inclure la livraison et l'acceptation de la documentation finale fixée par le fournisseur
- Tout nouvel essai suite à l'évaluation des risques et des fournisseurs, faisant le lien avec les phases de QI/QO/QP

La qualification vérifie donc que les besoins utilisateurs du logiciel sont bien rencontrés et insiste sur le processus de configuration spécifique métier. Les modules personnalisés sont traités selon l'approche de la catégorie 5.

2.8.3 Qualification catégorie 5 du GAMP 5

Certains systèmes informatisés sont développés pour répondre aux besoins des utilisateurs individuels, pour lesquels aucune solution disponible dans le commerce n'est adaptée. Le risque inhérent avec le logiciel personnalisé est élevé. L'approche et la mise à l'échelle des décisions du cycle de vie devraient prendre en compte ce risque accru, parce qu'il n'y a pas de retour d'expérience de l'utilisateur ou d'un système d'information de fiabilité disponible. Dans de tels cas, sur la base de l'évaluation satisfaisante des fournisseurs et des risques, l'approche de qualification est composée de quatre niveaux principaux : exigences utilisateurs, spécifications fonctionnelles, spécification de conception et spécification des modules logiciels (Figure 11) :

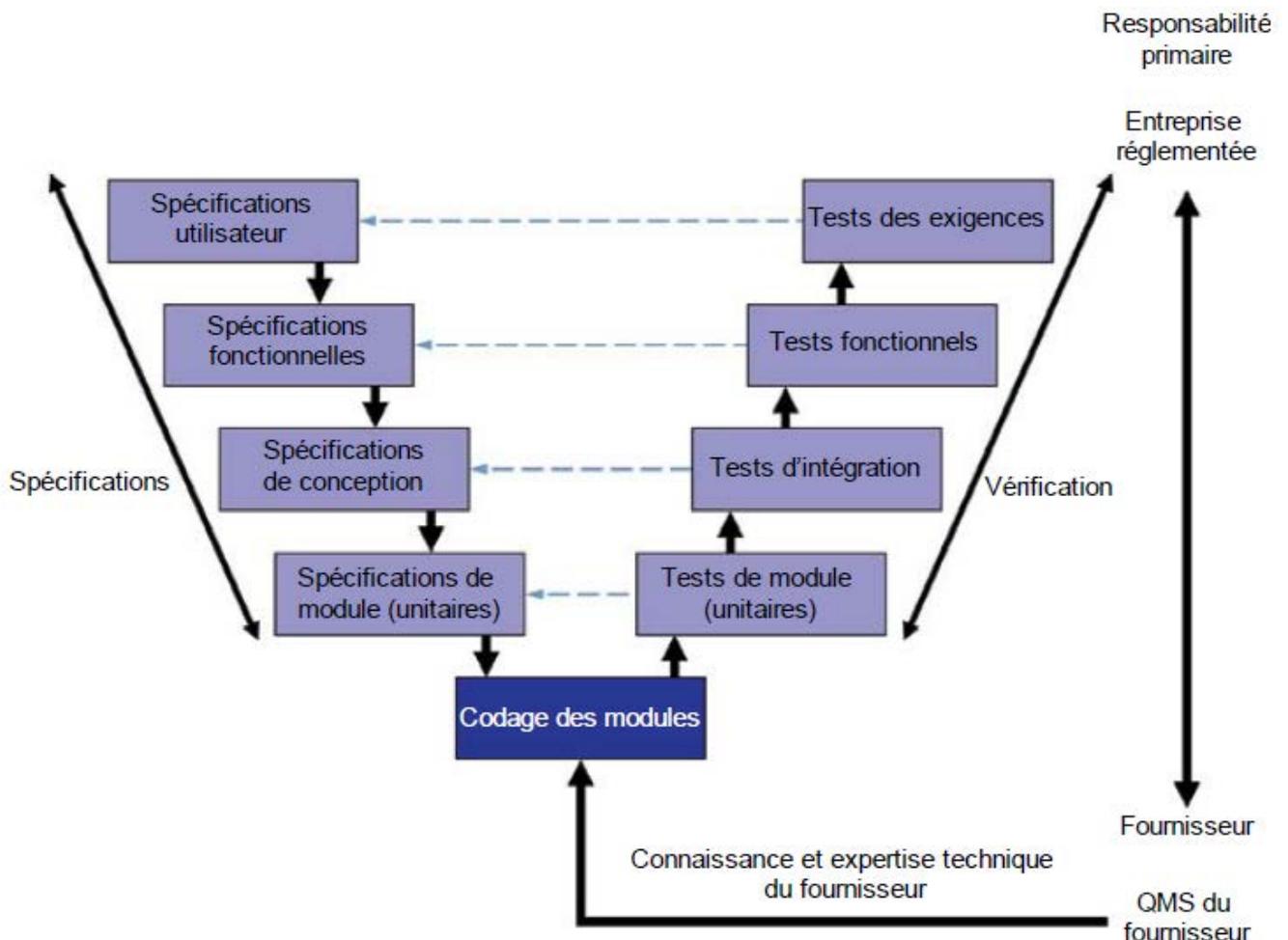


Figure 11: Approche de qualification pour catégorie 5 du GAMP 5

Les essais doivent se focaliser sur:

- Les tests d'installation
- L'examen du code source logiciel
- Les tests de module logiciel pour tester les modules définis dans le cahier des charges de conception. Les tests de module logiciel à effectuer doivent veiller à ce que le module logiciel satisfasse aux spécifications
- Les tests d'intégration du logiciel attestant que les modules fonctionnent et communiquent correctement entre eux, démontrant ainsi que le système satisfait aux spécifications de conception
- Les tests de configuration attestant, pour chaque spécification de configuration, que le système a été configuré conformément aux spécifications.
- Les tests fonctionnels qui supportent le processus métier spécifique basé sur l'évaluation des risques et des fournisseurs
- Les tests qui démontrent l'aptitude à l'usage prévu et permettent l'acceptation du système par rapport aux exigences. Ces tests peuvent également inclure la livraison et l'acceptation de la documentation finale fixée par le fournisseur
- Tout nouvel essai suite à l'évaluation des risques et des fournisseurs, faisant le lien avec les phases de QI/QO/QP

Un audit des fournisseurs est habituellement nécessaire pour confirmer qu'un Système de Management de la Qualité approprié est mis en place pour contrôler le développement et le soutien continu de la demande.

2.9 Récapitulatif

La catégorisation des équipements et SI selon le GAMP 5 présentée dans cette partie a permis d'établir différentes stratégies de qualification. La base commune de cette activité repose sur un établissement des besoins en accord avec les requis réglementaires et utilisateurs. Plus un système sera complexe, plus la stratégie de validation associée sera importante. Quelque soit le formalisme choisi par l'établissement pharmaceutique, l'évaluation préalable des risques selon l'ICH Q9, leur évaluation et leur mise sous contrôle est exigée.

Afin de pouvoir mieux appréhender l'ensemble de cette démarche, un exemple de stratégie appliquée à une catégorie GAMP 3 médium sera déployé dans la troisième partie de ce travail.

3 Partie III : Application de la stratégie à un équipement de catégorie GAMP 3 Médium

Un exemple pratique de stratégie de qualification des équipements de laboratoires contrôle qualité et systèmes informatisés associés est présenté dans cette partie. Il s'agit du système MicroSEQ, équipement de catégorie GAMP 3 médium.

Au préalable, les utilisateurs (techniciens et responsables de laboratoires CQ) ont été chargés d'avertir le pôle qualification/validation du site lors de la mise en place du projet.

3.1 Qualification des équipements de catégorie GAMP 3 – médium : système MicroSEQ

Le MicroSEQ est un système d'identification microbienne qui permet de définir le génotype de bactéries, levures et moisissures. Ce système appartient à la catégorie GAMP 3 médium. Il s'agit d'un système regroupant : un thermocycleur (permettant l'amplification des gènes d'intérêt), un analyseur (électrophorèse capillaire induisant la migration des fragments d'ADN purifiés marqués), lui-même relié à un PC sur lequel sont installés deux logiciels : MicroSEQ ID et Data Collection.

Le schéma (Figure 12) ci-dessous présente la communication entre l'analyseur, le PC et les deux logiciels :

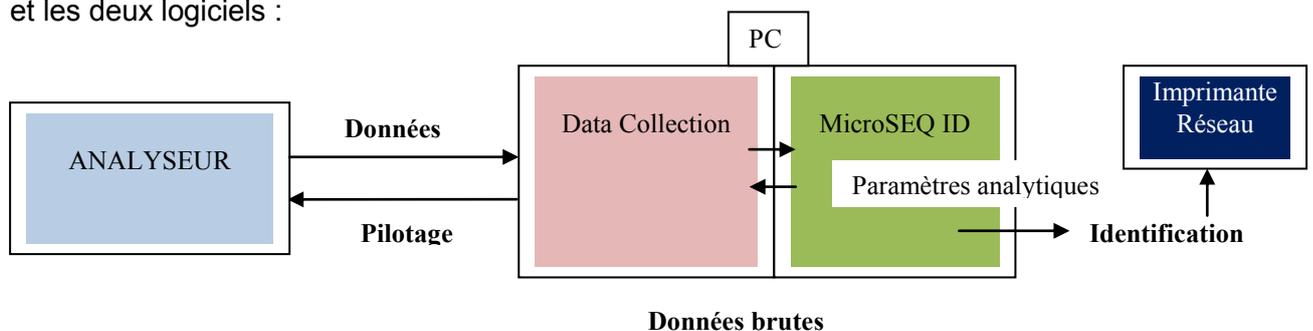


Figure 12 : Présentation du système MicroSEQ (sans le thermocycleur)

Le logiciel Data Collection pilote l'analyseur en commandant pour chaque série : le remplissage des capillaires, l'injection des échantillons, la détection et l'analyse des échantillons. Il est utilisé pour la maintenance de l'analyseur et l'acquisition des données brutes.

Le logiciel MicroSEQ ID analyse les données brutes et permet l'identification des microorganismes par comparaison des séquences d'échantillons inconnus avec des séquences d'ADN connues stockées dans une bibliothèque. Il permet d'obtenir une

identification finale de l'échantillon inconnu en regroupant une liste des microorganismes ayant les plus forts pourcentages de correspondance.

Le thermocycleur est un élément du système MicroSEQ bien qu'il ne soit pas connecté à l'analyseur ni au PC (non représenté Figure 12). L'amplification des fragments d'ADN, purifiés puis marqués, est indispensable avant d'effectuer l'électrophorèse capillaire.

Afin de qualifier cet équipement, la gestion de projet s'impose. L'ensemble de la partie suivante sera axée sur les données trouvées dans les documents, la démarche à suivre pour réaliser l'Analyse de Risques et les tests à réaliser en interne en tant que complément de qualification du système.

3.1.1 SBU d'un système d'identification microbienne

La SBU, « système d'identification microbienne » s'appuie sur le modèle établi par le pôle qualification/validation. Le tableau XVII donne des exemples de chaque catégorie de besoin permettant d'établir les spécifications utilisateurs :

Tableau XVII : Extraits d'une SBU relative à un système d'identification microbienne

Id.	Nom	Description	Classification	GxP
ENV	Environnement / Installation	Emplacement disponible pour le système d'identification microbienne: 1000 x 2000 x 650 cm	1	Non
TEC	Caractéristiques techniques	Le système doit permettre d'identifier les bactéries, levures et moisissures présentes dans l'environnement	1	Oui
		Le système d'identification microbienne doit être capable de fournir des résultats en moins de 8 heures pour les bactéries	2	Non
LOG	Logiciel	L'application doit permettre de reconnaître un organisme via la bibliothèque et de donner un % de correspondance	1	Oui
SECD	Sécurité des données	Le système doit permettre la gestion de compte utilisateur individuel	1	Oui
DON	Format de sortie des données	Les données résultats, les données brutes, le paramétrage des méthodes doivent être imprimables	1	Oui
QUA	Qualification	Le fournisseur doit effectuer l'installation de l'équipement et la mise en service	1	Oui
FOR	Formation	Formation initiale du fournisseur lors de l'installation de l'appareil	1	Oui
MAT	Matériel	Les réactifs et consommables doivent être compatibles et utilisés de façon appropriée	1	Oui

Cet extrait de SBU renforce le rôle pluridisciplinaire des différentes équipes devant intervenir dans le projet. Les identifiants ENV et TEC sont purement accès laboratoire, besoins définis par les techniciens et responsables du contrôle qualité. L'identifiant SECD pour la gestion des accès est une partie applicative gérée par les administrateurs pour être en accord avec le 21 CFR part 11 et les exigences internes de l'entreprise. D'autres parties telles que LOG doivent combiner les exigences utilisateurs et administratives.

3.1.2 Analyse de Criticité du système MicroSEQ

Via la réalisation d'une Analyse de Criticité, le système a montré une criticité élevée.

3.1.3 Mise en place du projet et plan de qualification du système MicroSEQ

3.1.3.1 Etablissement d'un planning, des rôles et responsabilités

Grâce à la rédaction du plan de qualification du système, un planning peut être établi (réalisation de l'analyse de risques, matrice de traçabilité, rédaction des protocoles QI, QO, QP, date de mise en signature des documents, dates d'exécution des test de QI, QO, QP). La gestion du projet, par ce document approuvé par l'AQ, établit également les rôles et responsabilités de chacun des participants ainsi que la nécessité d'avoir deux phases de QP.

3.1.3.1.1 Périmètre et stratégie de qualification

Dans le plan de qualification du système, il a été établi que la qualification initiale sera réalisée par le fournisseur lors de l'installation de l'équipement. Les documents de QI et de QO fournisseur sont joints en annexe de ce plan et approuvés par l'AQ. Le périmètre de qualification logicielle est défini par les 3 critères suivants :

- Catégorie du logiciel
- Criticité du système
- Prise en compte des enregistrements électroniques

Le système étant un logiciel du commerce, catégorie 3 du GAMP 5, catégorie Medium du guide pratique GAMP des laboratoires, évalué comme critique de part son utilisation dans le cadre d'analyse de contrôle qualité (lors de l'analyse de criticité initiale), la qualification doit être fondée sur :

- Une analyse de risques basée sur les exigences réglementaires et utilisateurs, et une description fonctionnelle regroupée dans le même document.
- Des protocoles et tests de QI/QO complémentaires aux tests réalisés par le fournisseur (QI réalisée dans la même phase que la QO)
- Deux phases de QP : l'une propre au pôle de qualification avec vérifications administratives, documentaires et formations, la seconde propre au rendu des résultats d'analyses du laboratoire
- Une matrice de traçabilité de tests prouvant que l'ensemble des risques identifiés dans l'analyse de risques initiale sont maîtrisés
- Un rapport de qualification qui permettra l'utilisation en routine de l'équipement

D'un point de vue réglementaire, les points suivants ont été statués dans le plan :

- Les données de référence des bibliothèques sont au format électronique, ainsi que les données d'acquisition et les résultats, qui seront sauvegardés sur le serveur. Le système devra donc prendre en compte les exigences concernant les enregistrements électroniques
- Le système génère un rapport de résultats qui est imprimé au format papier. Ce document est signé de manière manuscrite par le technicien ayant réalisé l'analyse et le vérificateur (signature au sens opérateur et vérificateur tel que décrit aux GMP § 6.17).
- Les données n'étant pas signées électroniquement, le système ne sera pas contraint de prendre en compte les exigences concernant la signature électronique

3.1.3.1.2 Organisation et planification des activités

L'analyse de risques, les protocoles de tests et la matrice de traçabilité seront élaborés préalablement à la qualification du fournisseur. Les activités de tests de QI et de QO seront réalisées par le fournisseur. Des tests de QI et de QO complémentaires seront ensuite réalisés en interne sur la base de l'analyse de risque. Les tests de QP seront réalisés en interne, sans intervention du fournisseur.

Les rôles et responsabilités des différents acteurs figurent dans ce plan. L'équipe de qualification est constituée de membres représentants des utilisateurs (techniciens et

responsables laboratoire), de l'Assurance Qualité, du service Informatique (représenté par l'administrateur systèmes informatisés de laboratoire) et du pôle de qualification. Des tableaux récapitulatifs des livrables à fournir spécifient les responsabilités de chacun (rédacteur, vérificateur, approbateur de documents et exécution ou vérification des activités de qualification). Les livrables sont repris dans un tableau définissant le planning prévisionnel des activités. Ce planning est réalisé par le Pôle Qualification, en accord avec les divers exécutants. En effet, il convient de se donner des délais réalisables, pouvant être respectés.

3.1.3.2 Etablissement des fonctions logicielles

De plus, le Plan de Qualification Système liste l'ensemble des fonctions des deux logiciels ciblant l'effort de qualification à accomplir. Toute fonction qui sera identifiée comme non utilisée en routine n'aura pas besoin d'être qualifiée. Par exemple, l'utilisation de la fonction « *création d'arbres phylogénétiques* » ne sera pas utilisée, puisqu'elle ne correspond pas au requis de l'industriel, qui souhaite procéder à une simple identification des germes sans activité de recherche plus poussée.

Pour les deux logiciels, l'établissement de ces fonctions a été réalisé via la documentation fournisseur. Il convient de définir les grandes familles de fonctions (exemple : gestion et administration, gestion des bibliothèques, gestion des méthodes, gestion des analyses, gestion des rapports et des signatures électroniques...). A partir de chaque grande famille, diverses sous-fonctions ont été définies comme le montre le tableau XVIII pour le logiciel MicroSEQ ID :

Tableau XVIII : Fonctions logiciel MicroSEQ ID (extraits)

Identifiant	Fonction	Utilisée (O/N)	Commentaire
PR-01	Gestion et Administration (User, accès, audit, options, configuration...		
FS-01	Gestion des accès : Création/ Désactivation/ modification d'un utilisateur	Oui	N/A
FS-02	Gestion des profils : Plusieurs niveaux d'accès sont disponibles mais par défaut, non modifiables	Oui	N/A
FS-03	Sauvegarde des données : Tâches planifiées Windows	Oui	Sauvegarde journalière
FS-04	Archivage des données du système	Oui	Fonction manuelle
FS-05	Audit Trail : données métiers, des bibliothèques, des protocoles d'analyse Audit Trail : accès et gestion des utilisateurs	Oui	N/A
PR-03	Gestion des méthodes et des plaques		
FS-13	Méthode : Choix des méthodes à utiliser	Oui	Les méthodes sont gérées par le module Data Collection
FS-14	Plaque : Disposition de la plaque/Définition d'une disposition de plaque « Template »	Oui	N/A
PR-04	Gestion des analyses : Pilotage / communication /Acquisition		
FS-15	Acquisition des données	Oui	Via Data Collection
FS-16	Gestion des listes de travail : Création/ modification/ suppression des listes de travail	Oui	N/A
FS-17	Chargement de l'appareil : Chargement de la plaque dans l'analyseur/ injection des échantillons	Oui	N/A
FS-18	Stopper l'analyse en cours	Oui	N/A
FS-19	Gestion des incidents	Oui	N/A
PR-05	Traitement des données / Gestion des résultats / Enregistrements		
FS-20	Calculs (% de correspondance, valeur qualité de l'analyse, valeur qualité échantillon, moyenne des valeurs qualité, % de longueur consensus)	Oui	N/A
FS-21	Identification des microorganismes : reconnaissance par rapport à une bibliothèque, arbre phylogénétique	Oui	N/A
FS-22	Arbre phylogénétique après analyse : Création/ modification	Non	Option de création d'arbre phylogénétique non utilisée
FS-24	Gestion, Enregistrement, Chargement des données	Oui	N/A

Le même type de tableau a été réalisé pour le logiciel Data Collection. La partie maintenance du système est identifiée en complément par rapport au logiciel MicroSEQ ID qui ne gère que les séquences d'analyses. Dans les sous-fonctions de la partie maintenance du logiciel Data Collection, les éléments suivants sont retrouvés :

- Gestion des consommables (statuts des tampons, polymères, capillaires)
- Calibration spatiale
- Calibration spectrale

- Aide à la maintenance de l'équipement (reconstitution du polymère, changement du type de polymère, lavage de la chambre de pompe et des canaux, remplissage capillaires avec un nouveau polymère, enlever les bulles de la pompe de polymère, changement des capillaires, éteindre l'instrument)

Les fonctions seront retrouvées dans l'ARS et visibles en Annexe 3.

3.1.4 Analyse de Risques du système MicroSEQ

L'Analyse de Risque du MicroSEQ regroupe l'analyse de risques des deux logiciels et de l'équipement. Dans un premier temps, les risques identifiés propres à chaque logiciel sont traités.

Par exemple, pour la partie relative à la sécurité informatique, les risques suivants ont été identifiés et répondent à la fois aux exigences de la politique interne de l'entreprise concernant les SI, exigences du 21 CFR part 11, et exigences de la SBU concernant la sécurité des accès (Tableau XIX) :

Tableau XIX : ARS système MicroSEQ partie sécurité (extraits)

Exigences/ fonctions	Risques	Conséquences	Type d'impact	Niveau GxP	Causes
Le système doit permettre le verrouillage automatique d'un compte après 3 tentatives d'accès infructueuses	L'application autorise un nombre illimité de tentatives de connexion	Accès non maîtrisé au système	Rég.	Medium	Défaut de programmation: Défaut de la fonction qui bloque un compte après trois tentatives infructueuses
Un identifiant déjà utilisé ne peut pas être réattribué après désactivation	Les identifiants désactivés peuvent être réattribués	Les identifiants désactivés peuvent être réattribués	Rég.	Médium	Défaut de gestion des utilisateurs désactivés
Les données doivent pouvoir être restaurées intégralement en cas de perte ou d'altération des données originales.	Impossibilité de retrouver les données après dysfonctionnement du système	Perte de données	Rég.	Medium	Le plan proposé ne permet pas de restaurer l'ensemble des données nécessaires

Des exemples supplémentaires pour les autres catégories de l'analyse sont disponibles en Annexe 3.

L'Analyse de Risques intervient suite au Plan de Qualification. Ce document nécessite de lire l'intégralité de la documentation et protocoles de QI/QO fournisseur. Une extrême vigilance doit être appliquée afin d'identifier tous les risques potentiels. A cette étape également, le travail en groupe est essentiel.

3.1.5 Matrice de traçabilité

La matrice de traçabilité regroupe les tests fournisseurs et les tests réalisés en interne pour démontrer la maîtrise des risques liés à l'utilisation propre du système dans l'entreprise. Lorsqu'un risque n'est pas couvert par le fournisseur, des tests supplémentaires sont créés afin de prouver que chaque risque identifié est maîtrisé. Les tests à effectuer en interne font l'objet d'un complément de validation en QI, QO ou QP. Les risques identifiés dans la partie sécurité informatique (Tableau XIX) sont mis en relation avec les tests effectués par le fournisseur ou en interne (confère Tableaux XX et XXI) pour la QO et la QP.

L'annexe 3 présente également les tests complémentaires selon l'analyse de risques.

3.1.6 QI/QO du système MicroSEQ

La QI/QO du système MicroSEQ est réalisée selon le protocole fournisseur qui comprend : qualification du thermocycleur, de l'analyseur et des deux logiciels. D'après l'Analyse de Risques système, il est nécessaire de couvrir un certain nombre de tests, notamment sur la partie relative à la sécurité logicielle. Un exemple de test de QI/QO figure au tableau ci-dessous (tableau XX), pour les tests mentionnés au tableau ci-dessus (tableau XX):

Tableau XX : Matrice de traçabilité MicroSEQ partie sécurité, tests de QO (extraits)

Exigences/ fonctions	Tests effectués en QO	Exécutant
Le système doit permettre le verrouillage automatique d'un compte après 3 tentatives d'accès infructueuses	Vérification pour chaque logiciel que le compte est bloqué après 3 tentatives infructueuses	Fournisseur

Exigences/ fonctions	Tests effectués en QO	Exécutant
Un identifiant déjà utilisé ne peut pas être réattribué après désactivation	Vérification qu'un identifiant supprimé ou désactivé ne peut pas être réattribués	Interne

Les deux logiciels, Data Collection et MicroSEQ ID, sont conformes aux exigences du 21 CFR part 11. Cependant il a été constaté (notamment dans la partie sécurité) que tous les tests ne couvrent pas les exigences de la politique interne de l'entreprise concernant les SI. Par exemple, un identifiant déjà utilisé ne peut pas être réattribué après désactivation, impliquant un test à réaliser en interne. Un manquement des tests fournisseurs concernant la modification, la corruption des données, des résultats ou des méthodes par un profil non autorisé implique un grand nombre de tests interne. En effet, les utilisateurs ne doivent pas pouvoir supprimer/modifier les méthodes et les résultats ni dans l'application, ni via l'explorateur Windows. Bien que les analyses ne soient pas réalisées dans le module Data Collection, il est nécessaire de s'assurer que les opérateurs ne puissent pas lancer d'analyse via ce module.

Les tests fournisseurs couvrant l'ensemble des risques identifiés pour la partie équipement (analyseur et thermocycleur), un complément de qualification interne n'est pas envisagé.

3.1.7 QP système MicroSEQ

Selon le Plan de Qualification du système, les activités de tests de QP seront réalisées uniquement en interne et en deux phases distinctes.

3.1.7.1 QP1 système MicroSEQ

La QP1, réalisée par le Pôle Qualification, vérifie la disponibilité de la documentation (manuel utilisateur opérationnel du système, manuel d'administration du système, enregistrements des formations et attestations etc.) ainsi que le fonctionnement répétable et sous contrôle du système avec sécurisation des enregistrements des données (confère exemple tableau XXI) :

Tableau XXI: Matrice de Traçabilité partie sécurité, tests de QP (extraits)

Exigences/ fonctions	Tests effectués en QP	Exécutant
Les données doivent pouvoir être restaurées intégralement en cas de perte ou d'altération des données originales.	Réalisation d'un test de restauration des données	Interne

3.1.7.2 QP2 système MicroSEQ

La QP2 est réalisée en interne par les techniciennes du laboratoire, préalablement formées à l'utilisation du système.

Les exigences de la SBU relatives à cette seconde phase de QP sont couvertes, par exemple :

- Le système d'identification microbienne doit être capable de fournir des résultats en moins de 8 heures pour les bactéries et 8 heures pour les levures et les moisissures
- Le système doit permettre l'identification des microorganismes issus de souches environnementales typiques (les 5 germes de la Pharmacopée Européenne et 3 germes internes)
- Requis technique de reproductibilité du système : même identification à 3 reprises pour le même microorganisme.

4 Conclusion

Une qualification réussie commence par un établissement des besoins utilisateurs adapté aux requis réglementaires applicables à l'industrie pharmaceutique. Ceci permettra aux utilisateurs de bénéficier d'un système de routine convenable. Il est donc nécessaire de sélectionner les textes réglementaires ou les guides qui s'appliquent dans le contexte dans lequel le système à valider sera utilisé. De ces textes et des guides, les exigences s'appliquant au type de système sont extraites. Les textes réglementaires applicables à l'industrie pharmaceutique apportent les définitions des diverses activités relatives à la qualification des équipements et systèmes informatisés associés et les attendues. Cependant, ils ne détaillent pas la démarche à suivre en pratique.

Face à la diversité des équipements/systèmes retrouvés dans les laboratoires de Contrôle Qualité, le guide pratique GAMP des laboratoires (50) et l'Annexe M3 du GAMP 5 (7) explicite les stratégies de qualification à adopter suivant la catégorisation et les spécificités du système. Il est préférable de définir la stratégie dès le début du projet, en parallèle du développement des spécifications. La stratégie doit être examinée et approuvée par le personnel approprié (coordinateur, expert du sujet, Assurance Qualité...).

Quelque soit la catégorisation du système (catégorie 3 à 5 du GAMP 5), les spécifications des besoins utilisateurs doivent toujours être testées. Pour un système configuré (catégorie 4), les spécifications fonctionnelles et de configuration propres doivent être testées. L'approche est d'une complexité supérieure par rapport à la catégorie 3. Le tableau ci-dessous (tableau XXII) résume les attendues en fonction des catégories 3 et 4 :

Tableau XXII : Approches de qualification des systèmes de catégorie GAMP 3 et 4

Approche de qualification catégorie GAMP 3	Approche de qualification catégorie GAMP 4
<p>Spécifications Besoins Utilisateurs</p> <p>Approche basée sur le risque pour évaluation fournisseur</p> <p>Enregistrement de la version et vérification de l'installation correcte</p> <p>Tests, basés sur le risque, des exigences dictées par l'utilisation (pour les systèmes simples, un étalonnage régulier peut remplacer les tests)</p> <p>Procédures mises en place pour maintenir la conformité et l'adéquation à l'utilisation prévue</p>	<p>Approche basée sur le risque pour évaluation fournisseur</p> <p>Démonstration que le fournisseur a un système de management de la qualité adéquat</p> <p>Une partie de la documentation du cycle de vie est uniquement maintenue par le fournisseur (ex : spécifications de conception)</p> <p>Enregistrement de la version et vérification de l'installation correcte</p> <p>Tests, basés sur le risque, démontrant que l'application fonctionne telle que conçue dans l'environnement désigné et en adéquation avec le business</p> <p>Procédures mises en place pour maintenir la conformité et l'adéquation à l'utilisation prévue</p> <p>Procédures mises en place pour gérer les données</p>

L'approche de qualification pour la catégorie 5 est identique à la catégorie 4. Cependant, elle comprend une évaluation fournisseur plus rigoureuse ; avec un audit fournisseur. La revue de conception et la revue de code source (pour assurer la cohérence, la performance et le maintien des applications) sont également exigés pour la catégorie 5.

Le Pôle Qualification du site doit être immédiatement impliqué dès qu'un laboratoire souhaite acquérir un nouvel équipement. Ce Pôle intervient en support afin de gérer, planifier les activités de qualification et présenter la documentation devant être rédigée. L'organisation du projet, via le planning établi dans le plan de qualification du système, démontre l'importance du travail d'équipe et de la définition claire des rôles et des responsabilités de chacun. Il est indispensable d'utiliser au mieux et à tout moment les

compétences du fournisseur, des opérateurs et du support qualité. La communication entre les divers acteurs est primordiale pour mener à bien les projets de qualification.

L'identification des fonctions logicielles dans le plan de qualification du système apporte un premier niveau de maîtrise de l'équipement. C'est lors de la rédaction de ce document que la lecture des documents fournisseurs (pour les logiciels et équipements) permet d'appréhender le fonctionnement du système. Le lien avec le fournisseur doit être solide. En effet, il est l'interlocuteur clé qui apporte en parallèle une maîtrise du système avant retour sur l'expérience de l'utilisateur.

Toute qualification doit reposer sur la notion de maîtrise des risques qualité, définis à l'ICH Q9. Les risques inhérents aux exigences réglementaires, leurs conséquences, la criticité de leurs conséquences et les causes potentielles sont déterminés. Une analyse de risque est réalisée et se focalise sur les risques et les causes liées aux couples composants/risques. Selon les résultats de l'analyse de risques, les méthodes et profondeurs de tests sont définies. Tous les risques identifiés comme étant majeurs ou critiques doivent être couverts dans les tests de QI, QO et QP. Plus un système est complexe, plus les risques sont élevés et plus les tests associés pour justifier de la maîtrise seront poussés (tests de défaillance systématiques). Les risques et tests associés sont regroupés dans une matrice de traçabilité. L'ensemble du processus vérifie que toutes les fonctions ont été testées comme définit dans le protocole et quelles ont été testées en fonction de leur criticité. Les tests d'une fonction particulière peuvent donc être facilement retrouvés.

Les activités de vérification ne doivent pas être dupliquées inutilement. La maîtrise des risques permet la suppression des activités sans valeur ajoutée. La stratégie de vérification devra définir clairement quelles activités doivent être achevées de manière satisfaisante pour permettre l'acceptation du système et sa mise en exploitation de routine par la société réglementée.

Une qualification gérée via un projet, basée sur un établissement des besoins spécifiques à l'utilisation souhaitée de routine, dont la maîtrise des risques qualité a été démontrée, fournit la preuve de l'efficacité et de la productivité du système tout au long de son cycle de vie. Lors de la vie du système, les tests à dérouler en cas de requalification suite à modification/changement d'un des composants sont intégrés sur la base de l'analyse de risques. Les documentations internes, s'accordant aux requis de l'ICH Q10, doivent être

spécifiques à l'utilisation de routine et doivent faire référence à l'analyse de risques pour la maîtrise du système.

La gestion documentaire peut également instaurer la notion de LEAN. Les manuels opératoires sont standardisés par famille d'équipement, avec inclusion d'une partie maintenance déployant les activités et actions à effectuer en cas de défaillance du système. Une structure documentaire protocole/rapport de requalification, consistant en une approbation unique du protocole, apporte un gain de temps à la fois aux techniciens et aux personnes vérifiant et approuvant les documents (avec moins de signatures). La réalisation d'une trame figée permet d'harmoniser les pratiques sur un même équipement. Ceci permet également un gain de temps lors de l'acquisition d'un nouvel équipement identique.

Une structure adaptée, avec des moyens de contrôle journalier et des vérifications périodiques du bon fonctionnement du système garantit la fiabilité et l'intégrité des données tout au long de la vie du système.

Bibliographie

1. ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments). Bonnes Pratiques de Fabrication. Vol N°2014/1 bis, 2014. Vol. N°14bis.
2. BURGESS C., G.JONES D., McDOWALL R.D. Equipement qualification for demonstrating the fitness for purpose of analytical instrumentation. The Analyst, Vol. 123, pp. 1879-1886.
3. Union Européenne. Eudralex Volume 4 - Part I: Annex 15 (qualification/validation), octobre 2015.
4. USP (United States Pharmacopeia). USP <1058>: Analytical Instrument Qualification, 2008.
5. LAROUSSE, dictionnaire français. Définition PC, disponible sur:
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/PC/58839?q=PC#58480> (page consultée le 17/07/2016)
[En ligne]
6. International Conference on Harmonization. Quality Risk Management: Q9. 2005.
7. ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). GAMP 5 : A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, 2nd edition, 2008.
8. K.IMMEL B. A brief history of the GMPs for Pharmaceuticals. BioPharm 13 (8), 2000, 61, pp.26-36.
9. FDA (Food and Drug Administration). . History, disponible sur:
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/> (page consultée le 04/08/2015). [En ligne]
10. RAGO L, SANTOSO B. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. Révision 2ème édition, 2008, pp.65-78.
11. T.PATEL K, P.CHOTAI N. Pharmaceutical GMP : past, present, and future – a review. Pharmazie, 2008, 63, pp.251-255.
12. FDA (Food and Drug Administration). 21 CFR 210 : Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs. Avril 2015.
13. FDA (Food and Drug Administration). 21 CFR 211: General and Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Avril 2015.
14. FDA (Food And Drug Administration). general Principles of Software Validation; Final Guidance for Indsutry and Staff. January 2002. . [En ligne]
15. 09/06/1975., Journal officiel n° L 147 du. Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques. disponible sur:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000319780> (consultée le 08/05/2015). [En ligne]

16. Union Européenne. Eur-Lex. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain: Conditions complémentaires, disponible sur: http://europa.eu/legislation_summaries/other/l21137_fr.htm (page consultée le 08/04/2015). [En ligne]
17. Journal officiel n° L 015 du 17/01/1987, Directive 87/22/CEE du Conseil du 22 décembre 1986 portant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie,. disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31987L0022> (page consultée le 08/04/2015). [En ligne]
18. Journal Officiel n°214 du 24/08/1993. Règlement (CEE) N°2309/93, disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_fr.pdf (page consultée le 08/04/2015). [En ligne]
19. EMA (Agence Européenne des Médicaments). . A propos de l'UE, disponible sur: http://europa.eu/about-eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_fr.htm (page consultée le 08/04/2015). [En ligne]
20. ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments). L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision, disponible sur: <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/%28offset%29/0> (page consultée le 26/04/2015). [En ligne]
21. MORENAS J. La nécessaire évolution des BPF en lien avec les concepts de qualité et la mondialisation, disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/MORENAS_Jacques_2011.03.02.pdf (page consultée le 20/05/2015). [En ligne]
22. ODOU P. Gestion de la qualité et Bonnes Pratiques, disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Odou_Qualite/co/Cours1_2.html (page consultée le 10/04/2015). [En ligne]
23. ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments). Bonnes Pratiques de Fabrication. Vol. N° 2015/12 bis, 2015.
24. ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments). Qu'est-ce que la Pharmacopée? disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacopee/Qu-est-ce-que-la-Pharmacopee/%28offset%29/0> (page consultée le 21/04/2015). [En ligne]
25. USP (United States Pharmacopeia). Introduction, disponible sur: <http://www.usp.org/sites/default/files/global-impact/main/index.html> (page consultée le 21/04/2015). [En ligne]
26. ICH (International Conference on Harmonization). ICH Vision, disponible sur: <http://www.ich.org/about/vision.html> (page consultée le 13/04/2015). [En ligne]
27. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). L'harmonisation mondiale et l'ICH, disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html> (page consultée le 13/04/2015). [En ligne]
28. LABROUSSE A. Une industrie normée ? Gouvernement par les normes, jeu sur les normes et internationalisation des chaînes de valeur dans le secteur pharmaceutique, . disponible sur: <https://www.u-picardie.fr/CRIISEA/Revue%20Economie%20et%20Institutions/fichiers/art95.pdf> (page consultée le 21/04/2015).
29. BRUNNER D, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). The Quality Assurance Journal, 2004, 8, pp.207-211.

30. PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme). PI011-3 good practices for computerized systems in regulated "gxp" environments. 2007. Vol. 2007.
31. ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). ISPE history, disponible sur: <http://www.ispe.org/about-ispe> (page consultée le 15/08/2015). [En ligne]
32. BURGESS C, McDOWALL R.D. An Integrated Risk Assessment for Analytical Instruments and Computerized Laboratory Systems. Spectroscopy, Novembre 2013, 28(11).
33. LEVACHER E, VIGNAUD C, BESSET J et al. Qualification et Validation dans l'industrie pharmaceutique. 1ère édition. IMT Editions, 2014, 136 p.
34. LAROUSSE, dictionnaire français. Définition Matériel, disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mat%C3%A9riel/49844> (page consultée le 08/05/2015). [En ligne]
35. WordPress. Définition de logiciel applicatif, disponible sur: <http://lesdefinitions.fr/logiciel-applicatif> (page consultée le 8 mai 2015). [En ligne]
36. ROUSSEAUX J.F. La validation des systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique: réglementation, méthodologie et application au laboratoire de contrôle. Thèse de doctorat en pharmacie. Nantes: Université de Nantes, 2012, 113 p. .
37. ROMANET ROBINEAU N. Classification des systèmes informatisés selon les besoins du 21CFR part 11. La Vague, Cahier Pratique, Septembre 2010, 30.
38. PONCELET C. Coûts de la Qualité et de la Non-Qualité. La Vague, Février 2013, 36, pp.16-17.
39. POUPRY E. Mise en œuvre du 21CFRPart11 ? C'est moins cher quand le logiciel est « étudié pour »... Mesures, Septembre 2003, 757, pp.49-51.
40. McDOWALL R.D. What's New in the Proposed USP <1058> Update ? Spectroscopy, Septembre 2015, 32, pp.32-38.
41. W.SIGVARDSON K., A.MANALO J., W.ROLLER R et al. Laboratory Equipment Qualification. Pharmaceutical Technology, October 2001, pp.102-108.
42. POMMERANZ S. The new Annex 15: A Comprehensive Analysis. GMP Journal, October/November 2015, 15, pp4-9.
43. Société de conseil et d'expertise AKTEHOM. Révision de l'annexe 15: les ICH imposés, disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/revision-de-l-annexe-15-les-ich-imposes,53278> (page consultée le 01/05/2015). [En ligne]
44. FDA (Food and Drug Administration). 21 CFR part 11: Electronic Records; Electronic Signatures. Avril 2015.
45. BUDIHANDOJO R, COATES S, HUBER L et al. A Perspective on Computer Validation. Pharmaceutical Technology, July 2007, pp86-92.
46. G.KUNIHOLM G. Steering a Course for Risk Assessment : The Impact of new Draft Guidance, 21 CFR Part 11, Scope and Application, on the Electronic Records ; Electronic Signatures Rule. The Quality Assurance Journal, 2003, 7, pp.182-186.

47. V. SINCLAIR L. Recent GMP Trends. Regulatory Compliance newsletter, The GMP Labeling System, 2005.
48. Mc DOWALL R.D. Effective and Pratical Risk Management Options for Computerised System Validation. Quality Assurance Journal, 2005, 9, pp.196-227.
49. VUOLO-SCHUESSLER L., E.NEWTON M., SMITH P et al. Harmonizing USP <1058> and GAMP for Analytical Instrument Qualification. Pharmaceutical engineering, January/February 2014, 34(1).
50. ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). GAMP 5 : A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems (Second Edition), October 2012.
51. ICH (International Conference on Harmonization). ICH Q10: Pharmaceutical Quality System, Juin 2008.
52. VALIGRA L. Qualifying Analytical Instruments : General Chapter <1058> Clarifies Terminology, Classifies Instruments. Quality Assurance Journal, 2010, 13, pp.67-71. .
53. American Society for Testing and Materials. ASTM Standard 2500: Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment, 2007.
54. SWARTZ M., KRULL I. Validation, Qualification, or Verification ? LCGC North America, Octobre 2005, 23(10), p.1100.
55. FITZ J. Laboratory instrument Qualification: Solving the Puzzle. Pharmaceutical Engineering, March/April 2006, 26(2).
56. SMITH P. Validation and qualification. Pharmaceutical technology europe. Décembre 2008, Numéro spécial 20 ans du journal, pp.22-25.
57. McDOWALL R.D, BURGESS C. USP <1058> and the GAMP Guide on Laboratory Computerized Systems - Is Integration Possible ? Spectroscopy, Decembre 2011, 26(12), pp.14-20.
58. FDA (Food and Drug Administration). Guidance for Industry, General Principles of Software Validation, 2002.
59. United States Pharmacopeia. Draft version of USP <1058>. 2015.

Annexes

Annexe 1 : Comparaison Annexe 11 et 21CFRPart11

Annexe 2 : Analyse de Risques Osmomètre à Point de Congélation

Annexe 3 : Analyse de Risques système MicroSEQ

Annexe 4 : Analyse de Risques système CG et CLHP pilotées par Chromélión

Annexe 1 : Comparatif Annexe 11 et 21 CFR Part 11

	Annexe 11 GMP	21 CFR Part 11
Gestion du Risque :	Stratégie de validation repose sur une analyse de risque selon l'ICH Q9	Pas de notion de maîtrise du risqué qualité comme énoncée à l'ICH Q9 mais notion de risque mentionnée dans le guide <i>Guidance for Industry Part 11, – Scope and Application</i>
Personnel	Le personnel doit être qualifié à l'utilisation du SI et que le SI doit bénéficier d'une <u>gestion des accès appropriée</u> . Par exemple, un technicien ne doit pas avoir des droits d'administration du SI, qui pourrait le conduire, par exemple, à pouvoir modifier des méthodes analytiques.	La <u>limitation des accès au système</u> doit se borner aux personnes autorisées Utilisation de contrôles d'autorité pour s'assurer que seuls les individus autorisés peuvent utiliser le système, signer électroniquement un enregistrement, accéder aux fonctionnalités du système et aux terminaux d'entrées et de sortie, altérer un enregistrement
Fournisseurs et prestataires de service	Doivent disposer d'un <u>système qualité</u> . Réalisation d' <u>audits</u> fournisseurs Etude préalable de la <u>documentation des COTS</u>	La <u>vérification documentée</u> de l'expertise des acteurs qui <u>développement</u> , utilisent ou maintiennent le système
Phase projet Validation	Obligation d'établir une <u>Spécification des Besoins Utilisateurs (SBU)</u> Précision : documentation et rapports de validation doivent être disponibles, couvrir les étapes pertinentes tout au long de la vie du système. Inclusion notion de maîtrise et traçabilité des changements (Change Control) et de la maîtrise des déviations	Validation du système afin d'assurer son efficacité, sa fiabilité, sa capacité fonctionnelle et sa capacité de détection d'enregistrements invalides et altérés. La FDA reconnaît le <u>GAMP</u> en tant que guide pour la validation des SI (lequel guide recommande la SBU)

	Annexe 11 GMP	21 CFR Part 11
Données	Mise à disposition de contrôles intégrés pour garantir l'intégrité des données entre différents systèmes	Maîtrise des interfaces entrantes pour déterminer la source des données
Contrôle d'exactitude	Le cas d'une gestion manuelle est encore d'actualité. Quelque soit le système, pour l'introduction de données critiques introduites manuellement, un deuxième contrôle est obligatoire (supervision par un second opérateur ou moyens électroniques validés).	Contrôle du système permettant d'effectuer une séquence autorisée d'étapes et d'évènements Possibilité de conserver l'enregistrement électroniquement et la signature associée sur une feuille de papier, constitue un système hybride.
Stockage des données	La validation des sauvegardes des données pertinentes doit être vérifiée. L'accès aux données devant être garanti durant la période de conservation, celles-ci doivent être protégées d'éventuels dommages et leur accessibilité, leur lisibilité et leur exactitude doit être vérifiée. L'impression des données électroniques doit être possible, et les modifications apportées pour fournir le résultat final doivent figurer sur l'impression papier.	La protection des enregistrements en vue d'une récupération rapide et fiable pendant toute leur durée de rétention.
Traçabilité des modifications	Avant 2011, les BPF/GMP n'incluaient pas la notion d'« audit trail » (journal du système informatisé qui conserve la trace de toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF). Cet audit trail doit être dans un format compréhensible et faire l'objet d'une revue régulière.	La présence d'un audit trail de toutes les actions considérées comme étant critiques réalisées sur le système. Cet audit trail doit être sécurisé (non modifiable), généré par le système en lui-même, horodaté, enregistrer les activités et saisies de l'opérateur en matière de création, de modification ou suppression des enregistrements électroniques sans masquer les informations modifiées, être conservé pendant la durée de rétention de l'enregistrement concerné et être disponible pour la revue et la recopie par la FDA

	Annexe 11 GMP	21 CFR Part 11
Maîtrise des changements et de la configuration	« <i>Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie</i> » (exemple : montée de version logicielle)	La maîtrise de la documentation technique et utilisateur (documentation d'ingénierie, d'utilisation, de maintenance, de maîtrise des modifications).
Evaluation périodique	Revalidations périodiques des SI pour justifier qu'ils fonctionnent toujours correctement et d'assurer leur conformité vis-à-vis des BPF.	
Gestion des incidents	Tous les incidents rapports et évalués. Origine d'un incident critique doit constituer la base d'actions préventives et correctives	Notion non abordée
Signature électronique	La signature électronique se définit comme devant : « <i>avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ; être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ; comprendre l'heure et la date de leur application</i> ».	11.10(j): Etablissement de politiques internes de responsabilités engageant les utilisateurs lorsqu'ils signent électroniquement afin de dissuader la falsification de la signature et des enregistrements électroniques. Section C. Signature électronique : Unique plus gestion des équipements avant 1997
Libération des lots	Par signature électronique abordée	Notion non abordée
Continuité opérationnelle	Bon fonctionnement des systèmes ayant subit des pannes	Notion non abordée
Archivage	L'archivage doit également être testé et validé afin que l'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité des données puissent être vérifiées, même en cas de modification significative du système.	La capacité du système à générer des copies complètes et fidèles. Des recommandations sur les formats standards de copies à utiliser (PDF, XML, SGML) sont données dans le guide <i>Part 11, Scope and Applications</i> . Ces copies doivent être fidèles et justes, l'export des données devant être fiable.

Annexe 2 : ARS orientée maintenance des Osmomètres à point de congélation

L'osmolalité est une façon globale de mesurer la contribution des différents solutés, présents dans une solution, à la pression osmotique de cette solution. L'abaissement du point de congélation est mesuré grâce à un osmomètre qui donne une mesure directe de la concentration osmolaire. L'osmomètre à point de congélation se compose d'une sonde de mesure, d'un agitateur, d'un système fluide caloporteur, d'un filtre à air, d'un écran et d'une imprimante.

L'Analyse de risques ci-dessous présente les risques associés à certains composants.

Famille	Composants	Risques /Causes	Cotation	Moyen de prévention	Fréquence	Moyen de contrôle
Osmomètre à point de congélation	Sonde	Usure, encrassement	III	Recommandations d'utilisation (étalonnage); de nettoyage	Etalonnage mensuel et nettoyage après chaque mesure	Vérification journalière
	Système fluide caloporteur	Encrassement, volume insuffisant	III	Recommandations d'utilisation (étalonnage)	Vérification mensuelle	Vérification du niveau de liquide dans le réservoir

Le tableau ci-dessous présente les tests à effectuer en cas de requalification périodique ou partielle de la sonde ou du système fluide caloporteur :

Composants	Fonctions	Risques	Tests à réaliser pour requalification périodique	Tests à réaliser pour requalification partielle
Sonde	Exactitude Répétabilité	Critique	Exactitude Répétabilité	Exactitude Répétabilité
Système fluide caloporteur	Exactitude	Majeur	Exactitude Répétabilité	Mesure du standard

Annexe 3 : Analyse de Risques système MicroSEQ

Réf. Exigence	Exigences / Fonctions	Risques	Conséquences	Type d'impact	Niveau GxP	Causes	Vérification	Exécutant	Description
Partie Réglementaire									
GMP A.11.3 21 CFR Part 11.10 (i)	Le fournisseur doit donner la preuve par une documentation adéquate que toute personne de sa compagnie ou exerçant pour elle une activité de sous-traitance a été formée et est habilitée aux opérations dont elle a la responsabilité (développement, installation, testing)	Intervenant extérieur ne maîtrisant pas le système à installer	Système mal installé - tests de qualification fournisseur non recevables - Formations aux utilisateurs mal effectuées	Réglementaire / Business	High	Manque de maîtrise de l'installateur	QI	Fournisseur	Vérification certificat formation fournisseur (software) Vérification certificat formation fournisseur (analyseur) Vérification certificat formation fournisseur (MicroSEQ ID System trainer) Vérification certificat formation fournisseur (MSID 3500 Serie Rapid ID system IQ/OQ)
21 CFR Part 11.10 (i)	Différents niveaux de formation existent (administrateurs, utilisateurs...)	Les formations n'existent que pour un seul niveau, formation uniquement orientée utilisateur	Système non maîtrisé - Mauvaise utilisation du système	Réglementaire	High	Formation non adaptée au besoin d'administration, d'utilisation, de maintenance	QP	Interne	Vérifier la présence de formation pour l'administration et pour les utilisateurs
Politique IT Interne	Un audit trail doit être généré automatiquement pour les actions liées à la sécurité des données et des accès, à la gestion des utilisateurs.	Les accès à l'application ne sont pas tracés	Perte de traçabilité	Réglementaire	Medium	Défaut de conception : Audit trail indisponible.	QO	Fournisseur	Vérification que l'audit trail est disponible (MicroSEQ ID) Vérification que l'audit trail est disponible (Data Collection)
		La gestion des utilisateurs (création, désactivation) ne sont pas tracés	Perte de traçabilité	Réglementaire	Medium	Défaut de conception : Audit trail indisponible.	QO	Fournisseur	Vérification audit trail enregistre tous les accès (MicroSEQ ID) Vérification audit trail enregistre tous les accès (Data Collection)
Politique IT Interne	L'audit trail doit être non-modifiable (read-only).	Le profil utilisateur peut modifier l'audit trail	Perte de traçabilité	Réglementaire	Medium	Le profil utilisateur dispose des droits suffisants pour modifier l'audit trail	QO	Interne	Vérification que l'audit trail n'est pas modifiable (MicroSEQ ID) Vérification que l'audit trail n'est pas modifiable (Data Collection)
Partie Fonctionnel SI									
FS-01 FS-02 (cf Plan Qualification Système)	Le système doit permettre la mise en œuvre de tous les aspects de fonction de configuration de la sécurité pour limiter l'accès non autorisé, la suppression ou la modification des fichiers de données	Modification non autorisée des méthodes, des résultats, suppression de données	Non garantie l'intégrité des données	Réglementaire	High	Défaut de programmation : Sécurité logique inappropriée : - identifiant, mot de passe, préemption, paramétrage ne respectant pas les règles définies - profil dans le système et/ou Windows non fonctionnels	QO	Fournisseur	Vérification de la configuration de la sécurité logique Vérification de la sécurité logique Vérification des droits attribués à un utilisateur
FS-01 (cf Plan Qualification Système)	La modification des données ne doit pas être possible, même par utilisation d'un langage de programmation évolué.	Modification non autorisée des méthodes, des résultats	Corruption des données/ falsification	Réglementaire	High	Le format des données est facilement modifiable	QO	Interne	Test de corruption des méthodes analytiques
FS-10 FS-11 (cf Plan Qualification Système)	L'application doit permettre d'utiliser des bibliothèques (propriétaires ou personnalisées) pour établir la correspondance entre les espèces bactériennes ou fongiques	Bibliothèques inaccessibles	Pas de résultat	Business	Medium	Défaut de programmation : gestion des bibliothèques	QO	Fournisseur	Vérification application permet de sélectionner une ou plusieurs bibliothèques Affichage des trois bibliothèques propriétaires
Partie Environnement SI									
Non Applicable	Le système doit être compatible avec le système d'exploitation standard Windows Seven en cours et patch de sécurités requis	Dysfonctionnement de l'application lié à l'OS	Perte de donnée ou altération des données	Réglementaire	High	L'application n'est pas compatible avec l'OS, patches installés sans vérification préalable	QI	Fournisseur	Vérification des exigences matérielles minimales
Non Applicable	L'horloge du PC doit être synchronisée avec une horloge externe	Différence entre l'heure indiquée par le PC et l'horloge externe de référence	Perte de traçabilité	Réglementaire	Medium	L'horloge PC n'est pas synchronisée avec l'horloge externe	QI	Interne	Vérification que l'horloge PC est synchronisée avec l'horloge réseau
Partie Equipement									
Non Applicable	Le système doit permettre l'identification génotypique des bactéries, levures et moisissures	Le système ne permet pas une identification précise des microorganismes	Résultats erronés	Réglementaire/ Business	High	Système non adapté à l'utilisation	QO	Fournisseur	Vérification du paramétrage analytique : identification du MO inconnu avec les 7 espèces ayant le plus fort % de correspondance trouvés dans la ou les bibliothèques sélectionnées (MicroSEQ ID) Test de vérification d'identification microbienne des souches ATCC suivantes via MicroSEQ ID : ATCC 8739 <i>Escherichia Coli</i> ATCC 4698 <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 29717 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 12228 <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 10231 <i>Candida albicans</i>
Non Applicable	Alimentation 220V 50-60Hz (prises françaises)	Environnement physique non adapté	Equipement inutilisable	Business	Medium	Alimentation non adaptée / L'équipement n'est pas branché sur l'onduleur	QI	Fournisseur	Vérification analyseur localisé à côté réseau électrique puissant avec mise à la terre et pas besoin de rallonges Vérification ouverture et fermeture des éléments du système

Annexe 4 : Analyse de Risques système CG et CLHP pilotées par Chroméléon

Description Processus	Danger	DéTECTABILITÉ	Occurrence	Sévérité	Classe du risque	Priorité du risque	Description Cause	Description Effet
Partie Processus								
Gestion et administration	Gestion des utilisateurs ne respectant pas les procédures	Faible	Moyen	Moyen	Classe II	Elevé	Non respect des procédures Manque de procédures d'administration ou procédure incomplète Manque de formulaires de gestion des accès au SI	Système non maîtrisé
Gestion des rapports et impression	Modification des données de référence (méthode, version logiciel) en dehors du processus de Change Control	Faible	Moyen	Elevé	Classe II	Elevé	Non respect des procédures de Change Control Absence de procédure de Change Control ou procédure incomplète	Modification des données ou évolution du système non maîtrisée
Partie Fonction								
Restaurer les données	Restauration des données non réalisable ou non effective	Elevé	Faible	Elevé	Classe II	Faible	Défaut de la base de données Table corrompue Absence de test de restauration	Perte de données Système indisponible
Traitement des données	Les algorithmes d'intégration, de détection, d'étalonnages sont erronés et non répétables	Faible	Moyen	Elevé	Classe I	Elevé	Erreur de programme de formule de calcul Défaut d'arrondi Modification directe de la formule Modification de l'environnement IT (ex: point-virgule)	Résultats erronés
Séquence (liste d'injection) : création/modification	L'application ne fait pas le lien avec les capacités techniques de l'équipement (débit, température...)	Moyen	Faible	Moyen	Classe III	Faible	Défaut de communication avec la chaîne chromatographique (paramétrage IP ou problème de câbles) Dysfonctionnement du mode de reconnaissance de la chaîne chromatographique Mauvais paramétrage de l'instrument	Création d'une méthode non adaptée aux capacités de l'équipement: non utilisable
Partie Composant								
Organiseur de solvant	Le mélange des différents composants des phases mobiles n'est pas exact ou n'est pas stable	Moyen	Moyen	Elevé	Classe I	Elevé	Modules défectueux	Résultats erronés
Module de séparation	La température et la stabilité du four ne sont pas exactes	Elevé	Moyen	Elevé	Classe I	Moyen	Modules défectueux	Résultats erronés
Détecteur FID	Le niveau de performance du détecteur FID n'est pas adapté au besoin analytique	Faible	Moyen	Elevé	Classe I	Elevé	Modules défectueux	Résultats erronés
Serveur Applicatif	Application non accessible, lenteur d'exécution	Moyen	Moyen	Moyen	Classe II	Moyen	Absence de protocoles d'installation Absence de formation de la part des intervenants du fournisseur Absence de supports d'installation et schémas de la base	Equipements inutilisables Indisponibilité des données

Cette Analyse de Risques a été initiée dans le cadre de l'implémentation du logiciel Chroméléon au laboratoire de contrôle qualité. Ce logiciel pilote les systèmes CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) et CG (Chromatographie Gazeuse).

La chromatographie permet de séparer les diverses espèces physico-chimiques d'un échantillon en les entraînant à travers une phase stationnaire (qui se situe dans une colonne fixée sur un support) par un flux de phase mobile (qui se déplace au contact de l'autre). La finalité de cette technique consiste à identifier ou à quantifier des substances recherchées.

Le logiciel Chroméléon est installé sur 3 serveurs qui sont liés au réseau avec des données déportées et stockées sur un serveur de base de données.

L'application Chroméléon est installée sur serveur applicatif virtuel.

Les différentes chaînes sont pilotées via des clients légers connectés au réseau.

La chaîne de la CG est utilisée pour le dosage ou l'identification de matières premières.

Elle est composée:

- D'un module de séparation
- D'un injecteur
- D'un détecteur FID
- D'un détecteur TCD

La chaîne HPLC est utilisée à des fins de dosages quantitatifs, d'espèces majeures ou mineures.

Elle est composée :

- D'une pompe
- D'un organisateur de solvant
- D'un injecteur
- D'une enceinte thermostatée
- D'un détecteur réfractomètre
- D'un détecteur UV

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06/09/2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Léonore AUBRY

Sujet : Stratégie de qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés basée sur les référentiels réglementaires européens et américains

Jury :

Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des universités
Directeur : M. Igor CLAROT, Maître de conférences
Juges : Mme Anne HAUSS, Pharmacien
Mme Gaël LE FILLIATRE, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 21 juillet 2016

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. R. E. DUVAL

M. Igor CLAROT



Vu et approuvé,

Nancy, le 23.08.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le - 1 SEP. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9169.

N° d'identification :

TITRE

STRATEGIE DE QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS DE LABORATOIRES ET SYSTEMES INFORMATISES ASSOCIES BASEE SUR LES REFERTIELS REGLEMENTAIRES EUROPEENS ET AMERICAINS

Thèse soutenue le 6 septembre 2016

Par Léonore AUBRY

RESUME :

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualification des équipements de laboratoires et systèmes informatisés associés est le pré-requis indispensable à l'obtention de données analytiques fiables garantissant la protection des patients. La stratégie à mettre en place consiste à adapter la démarche de qualification en fonction des catégories d'équipements/systèmes. La stratégie est généralement établie dans un plan de qualification site et prend en compte les exigences réglementaires spécifiques des GMP Européennes (Annexe 15 et 11) et américaines (21CFR210, 211 et 21CFR Part 11). La stratégie s'appuie également sur le GAMP, guide reconnu par les autorités permettant d'aider à mettre en conformité suivant les réglementations européennes et américaines. La qualification de chaque système doit être basée sur l'évaluation des risques tels que définie à l'ICH Q9.

MOTS CLES :

BPF GMP FDA 21CFR Qualification Equipements Systèmes Informatisés GAMP Annexe 15 Annexe 11 Risques ICH Q9

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Dr Igor CLAROT</u>	<u>CITHEFOR EA 3452 – Pôle BMS</u> <u>Faculté de Pharmacie, Nancy</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 2, 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle