

 Voir **Dokuman** : Chapitre 13

- 14.1. Introduction
- 14.2. Planification et documentation des qualifications et des validations
- 14.3. Qualification
 - 14.3.1. Qualification opérationnelle (QO)
 - 14.3.2. Qualification des performances (QP)
- 14.4. Validation des processus
 - 14.4.1. Validation prospective des processus
 - 14.4.2. Validation concomitante des processus
 - 14.4.3. Étendue de la validation du taux d'hémolyse
- 14.5. Validation des transports
- 14.6. Validation des méthodes
- 14.7. Validation des systèmes informatiques
- 14.8. Requalification
- 14.9. Contrôle des changements

14.1. Introduction

Les locaux et les installations doivent avoir obtenu leur qualification avant la mise en service. Les systèmes, les processus et les analyses doivent respectivement être validés et, vérifiés, avant leur utilisation ([GPG](#), [S1](#), [L1](#)). Le terme « validation » couvre la validation des processus, des systèmes informatiques, des méthodes et des transports.

Les qualifications et les validations sont applicables au prélèvement, à la préparation, à l'analyse, à la libération, au stockage, à la distribution et au transport des composants sanguins. Il incombe à chaque service de transfusion sanguine de contrôler les aspects critiques de ses activités soumises à l'autorisation de fabrication, au moyen de la qualification et de la validation, tout au long du cycle de vie d'un produit et d'un processus. Les validations et les qualifications s'orientent aux risques, c'est-à-dire que la portée et l'objet d'une qualification/validation sont évalués sur la base d'un système de gestion des risques de qualité.

Chaque SRTS fixe sa propre politique de validation. Toutes les activités de qualification et de validation sont synthétisées et documentées dans un plan maître de validation (VMP). Le plan maître de validation est un document supérieur de coordination, qui définit les exigences formelles et matérielles fondamentales d'une qualification/validation ainsi que le format de la documentation. Il présente une synthèse brève mais précise de la politique de validation, de la structure organisationnelle des activités de validation et de qualification, énumère toutes les installations, machines ou procédures à valider ou qualifier, fixe le format de la documentation, contient un calendrier, définit les contrôles des changements et renvoie aux documents existants.

14.2. Planification et documentation des qualifications et des validations

Les qualifications et les validations doivent être planifiées et documentées, et le personnel concerné doit être formé en conséquence.

Avant de réaliser une qualification/validation, il faut disposer d'un plan documenté et approuvé qui définisse les paramètres critiques et les critères d'acceptation correspondants. Chaque déviation par rapport au plan doit être traitée. Les résultats de la qualification/validation qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation doivent être examinés en profondeur et décrits dans le rapport.

14.3. Qualification

Chaque service de transfusion sanguine classe ses appareils et installations sur la base de sa politique de qualification.

Les cinq catégories ci-après ([S1](#)) sont prévues à cet effet et présentent une première répartition orientée aux risques :

a) Appareils simples, appareils d'aide

- Ces appareils ne prennent aucune mesure et n'ont pas de fonction d'étalonnage. Ils ne pilotent aucun paramètre de processus. Mais ces appareils sont utilisés dans le secteur des BPF/GMP.
- Ces appareils sont soumis à un test de fonctionnement. D'autres étapes de qualification documentées peuvent éventuellement être omises.

b) Appareils standard avec fonction de mesure ou contrôle de paramètres de processus

- Ces appareils prennent des mesures ou pilotent des paramètres de processus et peuvent être étalonnés en conséquence. Il s'agit d'appareils standard simples, commandés sur catalogue (out-of-shelf).
- Les installations de cette catégorie sont qualifiées avec un programme allégé, comprenant des éléments des points suivants : URS, QC, QI, QO et, le cas échéant, QP.

c) Appareils de mesure complexes, appareils en série

- Ces appareils sont également des appareils en série (out-of-shelf), mais il s'agit d'appareils plus complexes qui peuvent éventuellement être aussi pilotés par des logiciels. Cette catégorie inclut les appareils qui pilotent des paramètres de processus critiques (pour la qualité des produits).
- Cette catégorie doit être qualifiée avec un programme exhaustif incluant les points suivants : URS, QC, QI, QO et, le cas échéant, QP.

d) Appareils de mesure complexes, aucun appareil en série

- Ces appareils ne sont pas des appareils en série mais ont été développés spécialement pour un usage déterminé, dans un service de transfusion sanguine particulier.
- Les installations de cette catégorie doivent être qualifiées de manière exhaustive et individuelle. Tous les paramètres (URS, QC, FAT/SAT, QI, QO, QP) doivent être qualifiés.

e) Appareils ne relevant pas des BPF

- Ces appareils ne relèvent pas des BPF (GMP) et n'ont donc aucune influence directe ni indirecte sur la qualité des produits.
- Les installations de cette catégorie ne sont pas qualifiées.

Selon la classification, la qualification inclut les étapes suivantes :

1. **Spécification des exigences des utilisateurs (user requirements specification [URS], cahier des charges du mandant et du mandataire) :** les exigences posées pour de nouveaux locaux, un nouvel appareil ou un nouveau système sont définies et documentées dans un URS. Ce document fait office de référence tout au long du cycle de qualification. Un URS devrait être établi pour toutes les catégories d'appareils, mais au moins pour les catégories *b-d* ;
2. **Qualification de la conception (QC) :** la QC a pour but de vérifier si les exigences de l'URS correspondent aux acquisitions prévues. La QC devrait être réalisée pour toutes les catégories ;
3. **Test d'acceptation en usine (factory acceptance test [FAT]) / test d'acceptation sur site (site acceptance test [SAT]) :** il est recommandé, pour les installations des catégories *c et d*, d'effectuer un FAT chez le fabricant, avant la livraison, afin de démontrer qu'elles fonctionnent correctement par principe. Au besoin, le FAT peut être remplacé par un SAT sur place, dans le service de transfusion sanguine ;
4. **Qualification des installations (QI) :** la qualification des installations peut inclure les points suivants, non exhaustifs :
 1. exhaustivité de la livraison, dommages, contrôle de la mise en place. Les appareils de la catégorie *d* doivent également être soumis à un contrôle de l'exhaustivité des composants ;
 2. vérification des raccordements en vue de la mise en place de l'installation ou de l'appareil (électricité, pression atmosphérique) et de leur sécurité ;
 3. justesse de l'automatisation (p. ex. interfaces avec d'autres systèmes informatiques) ;
 4. exhaustivité de la documentation du fabricant (instructions de travail, certificats, etc.) ;
 5. étalonnage des instruments, y compris certificats des appareils de contrôle.

Une QI est effectuée au moins pour les catégories *b-d*.

14.3.1. Qualification opérationnelle (QO)

Normalement, la QO suit la QI. Toutefois, selon la complexité de l'appareil, il est possible de procéder à une qualification opérationnelle et des installations combinée (QOI).

La qualification opérationnelle peut inclure les points suivants, non exhaustifs :

- a. tests des alarmes (visuelles et acoustiques), éventuellement aussi dans des conditions « worst case » ;
- b. tests de fonctionnement intégrant les conditions de fonctionnement réelles ;
- c. établissement des plans de maintenance, du dossier des appareils et des instructions pour les appareils (entretien et nettoyage), après l'achèvement de la QO.

Une QO devrait être effectuée au moins pour les catégories **b-d**.

14.3.2. Qualification des performances (QP)

La QP suit la QI et la QO. La QP peut aussi se faire comme partie de la QO, ou au cours d'une validation de processus.

La qualification des performances peut inclure les points suivants, non exhaustifs :

- a. tests de performance avec le matériel de production ou des produits simulés qui démontrent que l'installation ou l'appareil fonctionnent dans des conditions normales ;
- b. tests de performance aux limites inférieures et supérieures de fonctionnement afin de démontrer que l'installation ou l'appareil fonctionnent dans les zones limites de fonctionnement.

Une QP doit impérativement être effectuée pour la catégorie **d**.

14.4. Validation des processus

Les validations des processus sont réalisées pour tous les processus inhérents à la chaîne de fabrication, depuis le prélèvement de sang jusqu'à la distribution et la libération des produits sanguins en passant par la production. Elles comprennent aussi bien la validation d'un nouveau processus que celle de processus modifiés ou de délocalisations de sites. Une analyse des risques permet de définir les étapes critiques des processus à valider et de déterminer selon quelles modalités celles-ci seront vérifiées au cours de la validation des processus. À cet effet, les paramètres critiques des processus et les attributs critiques de qualité sont définis puis expliqués à l'aide de critères d'acceptation. Les appareils/ installations utilisés doivent être qualifiés au préalable, et les méthodes d'analyse appliquées validées.

14.4.1. Validation prospective des processus

Les processus de fabrication sont en principe validés avant la libération des produits. Si le matériel utilisé pour la validation des processus est destiné à être libéré après l'achèvement de cette validation, cela doit être décrit au préalable dans le plan de validation, et la libération doit se faire sous la responsabilité du responsable technique.

14.4.2. Validation concomitante des processus

Dans des cas exceptionnels – lorsqu'il y a un grand bénéfice pour le destinataire –, il peut être acceptable de réaliser une validation concomitante. Cette décision doit être motivée et documentée. Dans ce cas également, la libération des produits doit se faire sous la responsabilité du responsable technique.

Le plan de validation englobe un bref descriptif du processus et des attributs critiques de qualité ainsi que des paramètres critiques des processus et de leurs critères d'acceptation.

L'évaluation régulière du statut de validation (ongoing process verification) peut faire appel à des outils statistiques. Les changements apportés aux processus doivent être évalués, et toute mesure doit être définie à l'aide de la *gestion des changements* (voir [article 19, point 19.1.](#)).

14.4.3. Étendue de la validation du taux d'hémolyse

Le but de cette validation est de montrer que, à la fin de la durée de vie du produit, le taux d'hémolyse est $< 0,8\%$ de la masse globulaire sur $\geq 90\%$ des produits testés (EDQM). De plus amples informations peuvent être trouvées dans la recommandation du GT LPNM/QM « [Prise de position en ce qui concerne l'étendue de la validation du taux d'hémolyse](#) ».

14.5. Validation des transports

Les transports de sang depuis les centres de prélèvement jusqu'aux centres de préparation et de composants sanguins entre les centres et vers les clients doivent être validés. En vue de la validation, il faut prendre en considération les facteurs variables susceptibles d'influer sur le transport (voies empruntées, conditions climatiques saisonnières, retards de transport, type de transport, retrait de supports de données, etc.). L'analyse des risques permet de mesurer l'influence des facteurs variables et de planifier la validation des transports.

14.6. Validation des méthodes

Seuls peuvent être utilisés les tests (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) qui ont été qualifiés comme autorisés par Swissmedic ([L1](#), [OAMéd](#)), à savoir les trousseaux ayant été soumis à une procédure d'évaluation de la conformité selon l'ordonnance sur les dispositifs médicaux et portant une marque de conformité correspondante (marquage CE). Avant toute utilisation pour l'analyse de dons de sang, les méthodes choisies doivent être vérifiées pour un réactif et des appareils donnés. Les exigences du guide complémentaire concernant les tests et procédés appropriés en matière de sang et de produits sanguins ([L1](#)) doivent être respectées.

14.7. Validation des systèmes informatiques

Si l'on recourt à des systèmes informatiques pour la fabrication, l'analyse de produits sanguins ou d'autres processus influant sur les paramètres de qualité des produits, ces systèmes doivent être validés au préalable ([GPG](#)). La validation des systèmes informatiques doit intégrer les aspects critiques et la complexité de ces systèmes ; l'étendue de la validation peut être déterminée par une analyse des risques. Les exigences des utilisateurs quant au système concerné doivent également être définies dans un URS. Les modifications apportées aux systèmes informatiques validés doivent être validées ou vérifiées, selon leur ampleur.

14.8. Requalification

Les installations, locaux, systèmes et appareils doivent être évalués régulièrement afin de garantir l'état de qualification.

14.9. Contrôle des changements

Les modifications et les divergences pendant la qualification et la validation doivent être traitées, évaluées et documentées dans le cadre de la qualification et de la validation. Dans ce contexte, l'influence des changements sur le niveau de la qualification doit être évaluée par le biais d'une gestion des risques, et traitée et approuvée via un processus documenté (voir [article 19, gestion des changements, point 19.1.](#)).