

|Guide A3P Scientifique & Technique |

EXTRAIT

**Annexe 15 Qualification et Validation
Chapitre 10 Validation du Nettoyage
Guide Pratique BPF**



VOL .N° 2 // Juin 2018

Responsable

Pierre DEVAUX, Expert maitrise de la contamination, UPS CONSULTANTS

Contributeurs

Margaux ARTHUS, Responsable amélioration continue, GIFRER

Thierry BESNARD, Expert toxicologue, LABORATOIRE LTB

Sophie BOURGOIS, Expert validation du nettoyage, ASPEN

Ludovic DEMOOR, Responsable production - unité de répartition, LFB

Marilyne DOUEZ, Ingénieur procédé de nettoyage, NOVO NORDISK

Sandrine DUCLOS, Expert technique validation du nettoyage, CPHACLEAN

Françoise DURAND, Responsable scientifique, ANIOS

Guillaume GARREAU, Cleaning validation engineer senior, GALDERMA / GSK CONSUMER HEALTHCARE

Isabelle GONZALEZ, Responsable validation, TEOXANE

Solenn JANVIER, Manager de laboratoire, SERVIER

Christine LENS, Président, KEYBIO

Etienne MICHEL, Global quality/Cleaning expert, GSK VACCINES

Stéphane MONESTIER, Packaging and process support manager, FERRING

Marie-Véronique MUNEREL, Manager AQ, VIRBAC

Jean-Baptiste NOIROT COSSON, Manufacturing technical support supervisor, MERCK

Julie RACAUD, Responsable qualification validation, AGUETTANT

Thomas ROHAUT, Référent validation de nettoyage, AKTEHOM

Emilie SOLLIER, Expert procédé et validation de nettoyage, SANOFI PASTEUR

Lauriane ZUCHUAT, QA manager process and cleaning validation, VIFOR PHARMA

Sommaire

Préambule	4
Définitions	5
Acronymes	8
§ 10.1	
"La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit."	9
"Des agents factices peuvent être utilisés sous réserve d'une justification scientifique appropriée"	10
"Le regroupement d'équipements du même type appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage."	11
§ 10.2	
"Un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation énoncés pour la validation du nettoyage. L'utilisation de ce critère à lui seul n'est généralement pas acceptable."	12
"La répétition du nettoyage et des analyses jusqu'à obtention d'une valeur acceptable pour les résidus n'est pas considérée comme une approche acceptable"	14
§ 10.3	
"Il est reconnu qu'un programme de validation du nettoyage peut être long"	15
"...et la vérification après chaque lot peut être nécessaire pour certains produits, par exemple les médicaments expérimentaux."	16
"Les données résultant de la vérification doivent être suffisantes pour appuyer la conclusion que l'équipement est propre et prêt à être utilisé"	16
§ 10.4	
"La validation doit considérer le niveau d'automatisation du procédé de nettoyage."	17
"En cas d'utilisation d'un procédé automatique la gamme normale de fonctionnement spécifiée pour les utilités et l'équipement doit être validée."	18
§ 10.5	
"Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc."	18
"Si les facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au cas le plus défavorable doivent être utilisées comme base pour les études de validation de nettoyage."	19
§ 10.6	
"Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique . La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation des risques incluant toutes les références complémentaires. Des limites doivent être établies pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments d'équipement utilisé dans le procédé."	20
1. "Les macromolécules et les peptides thérapeutiques sont connus pour se dégrader et se dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des valeurs de pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique ne peut donc pas s'appliquer dans ces circonstances."	20
2. "Si l'analyse de certains résidus de produit spécifiques n'est pas possible, d'autres paramètres représentatifs peuvent être choisis, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité."	20
§ 10.7	
"Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage."	28
§ 10.8	
"L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage."	29
§ 10.9	
"En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage."	31
§ 10.10	
"En cas d'utilisation d'une approche par cas le plus défavorable comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du cas le plus défavorable..."	33
"... et l'incidence des nouveaux produits sur le site être évaluée."	34
"La solubilité, l'aptitude au nettoyage, la toxicité et l'activité thérapeutique peuvent figurer parmi les critères de détermination du cas le plus défavorable."	34
§ 10.11	
"Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation."	36
§ 10.12	
"Le prélèvement d'échantillons doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières de contact prélevée dans l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisée"	37
§ 10.13	
"La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois approprié en fonction de l'évaluation des risques et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée."	39
§ 10.14	
"En cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent être utilisés pour chaque produit comme indiqué dans les chapitres 3 et 5 d'EudraLex, Volume 4, Partie I, tel que transcrit en droit national par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM)."	40
§ 10.15	
"En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée."	41
Références Bibliographiques	43
Annexe 1 / Exemple d'une analyse de risques pour définir les équipements Worst Case	44
Annexe 2 / Etat propre et sec	46
Annexe 3 / Exemple Matrice Produit Worst Case	48



Préambule

Avec l'entrée en vigueur de la nouvelle Annexe 15 des GMP Européennes Eudralex volume IV en octobre 2015, le procédé de validation de nettoyage a pris une toute autre dimension dans le cadre de nos activités de production. Le chapitre 10 consacré à ce sujet s'est en effet enrichi de 8 paragraphes et il s'agit bien là d'un changement réglementaire majeur !

Ces modifications ont engendré sur nos sites industriels beaucoup d'interrogations quant à la mise en pratique de tous ces paragraphes.

Prenons par exemple le cas de la valeur de PDE (Permitted Daily Exposure) : "Comment va-t-on retrouver les données sources pour calculer cette valeur ? Doit-on uniquement se baser sur des études toxicologiques ? Comment calculer cette valeur ? Doit-on la calculer pour tous les produits ? Est-ce qu'il y a obligation à faire appel à un toxicologue "CV Expert" pour ce calcul de PDE ?..."

Toute l'attention s'est portée sur cette valeur de PDE et son application pratique décrite dans le guideline EMA de 2014 "*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*".

Néanmoins il est important de mentionner le point suivant : au delà les PDE, calcul dont le caractère obligatoire ou non a été précisé dans un document draft publié par l'EMA en janvier 2017 "*Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*". Il n'en demeure pas moins que tous les autres points du Chapitre 10 sont à appliquer et à intégrer dans vos stratégies de validation de nettoyage.

Les 15 paragraphes du Chapitre 10 de l'Annexe 15 sont d'interprétation complexe. Ils doivent servir de référence à plusieurs domaines de production (médicaments stériles et non stériles en santé humaine, biotechnologies, industrie vétérinaire) et peuvent servir de référence pour d'autres secteurs industriels comme la cosmétique et les dispositifs médicaux. Dans ces conditions, il nous est apparu opportun de créer un groupe de travail sur le sujet, groupe le plus exhaustif possible, composé de producteurs et de fournisseurs, avec un maximum de secteurs industriels représentés. C'est ainsi qu'est né le 26 septembre 2016, le GIC A3P VN.

L'objectif de ce GIC était de vous fournir un guide d'interprétation et de mise en pratique des points du Chapitre 10 de l'Annexe 15 des GMP Européennes. Au travers de ces travaux et de nos échanges riches en informations, nous avons pu mesurer toutes les difficultés rencontrées dans nos organisations pour définir et mettre en place les stratégies de validation de nettoyage. C'est pourquoi, nous avons souhaité vous construire un guide le plus pragmatique possible, guide qui ne prétend pas être la solution unique mais un outil de travail le plus complet possible pour vous aider à définir une stratégie de validation de nettoyage tenant compte des spécificités de chacune de vos organisations.

Nous remercions l'Association A3P d'avoir cru en nous et de nous avoir permis de réaliser ce travail dans d'excellentes conditions.

§10.1 : "La validation du nettoyage doit être effectuée pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour chaque équipement en contact avec le produit."

La validation du nettoyage doit permettre de s'assurer de la reproductibilité et de l'efficacité des procédés de nettoyage. Elle permet donc d'assurer la robustesse du procédé de nettoyage.

La validation du nettoyage est dépendante :

- des produits (produit fini, matières premières, produits intermédiaires de fabrication),
- des équipements,
- des procédés (procédé de fabrication et procédé de nettoyage),
- de l'environnement.

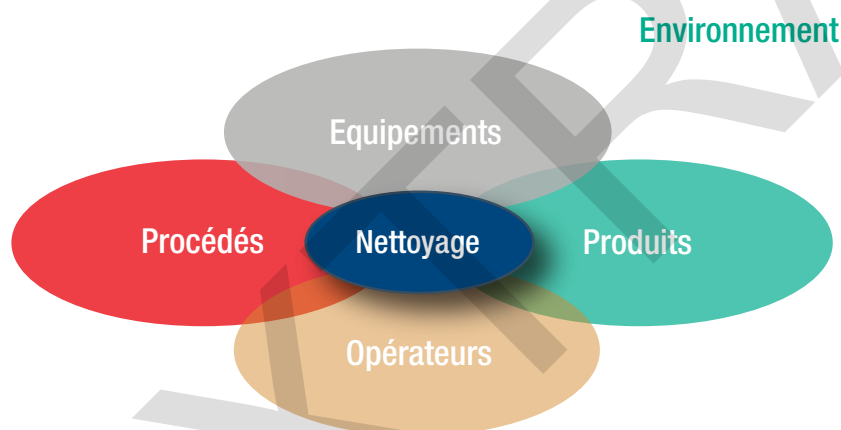


Figure 1: Périmètre de la validation du nettoyage

Le périmètre de la validation du nettoyage doit prendre en compte les surfaces des équipements présentant un risque de contamination pour le produit suivant.

Au-delà de la notion de contact produit, il faut tenir compte des points suivants pour définir le champ d'application de la validation :

- **Le risque de contamination par un résidu de produit (Contamination Croisée)** : transfert d'un ingrédient utilisé dans la production d'un produit A vers un produit B.
- **Le risque de contamination microbiologique** : risque de prolifération de microorganismes (par exemple durant le DHT) et de présence/génération d'endotoxines.
- **Le risque de contamination par les agents de nettoyage et/ou de désinfection** : risque de retrouver des composants utilisés dans le procédé de nettoyage.
- **Le risque de contamination par l'environnement** (lors du CHT) : risque de prolifération de microorganismes et de particules.

Les éléments présentant un risque de contamination identifié, en contact produit direct ou indirect, doivent entrer dans le périmètre de la validation des procédés de nettoyage.