

THOMAS ROHAUT
consultant chez
Aktehom



RÉVISION DE L'ANNEXE 15 La version finale de la révision de l'annexe 15 des GMP EU apporte de nouvelles informations sur les bonnes pratiques de validation des procédés de nettoyage.

Un changement significatif pour la validation des procédés de nettoyage

Depuis sa publication en 2001, une révision de l'annexe 15 des GMP EU s'avérait nécessaire pour intégrer les évolutions réglementaires majeures apportées par l'intégration dans les GMP des principes définis dans les guides ICH Q8, Q9, Q10 et Q11 ainsi que par les nouvelles approches de validation^[1]. La version finale^[2] émise par la Commission Européenne apporte de nouvelles informations sur les bonnes pratiques de validation des procédés de nettoyage. Le texte, applicable à partir du 1^{er} octobre 2015 nécessite quelques points d'attention.

Au même titre que pour le procédé de fabrication, le nettoyage s'inscrit dorénavant dans la stratégie globale de validation. Le procédé de nettoyage doit être caractérisé dans une approche de Quality by Design (QbD) sur la base des paramètres critiques pouvant avoir un impact potentiel sur la qualité du produit aussi bien d'un point de vue de la contamination croisée, que de l'aspect microbiologique. L'annexe 15 insiste sur la mise sous contrôle de cette dernière et encourage à prendre en compte à la fois les temps de rétention des équipements en statuts sale et propre. Cette version finale réaffirme également le caractère obligatoire du contrôle visuel, tout en insistant sur le fait qu'il ne peut constituer le seul moyen de contrôle et que la mise en œuvre de prélèvements est indispensable.



Le nettoyage s'inscrit dorénavant dans la stratégie globale de validation.

Même si désormais, du point de vue de l'Europe, les méthodes de prélèvement par écouvillonnage et par eau de rinçage sont placées au même niveau d'égalité (sous couvert de la validation des taux de recouvrement), la prudence reste de mise sous référentiel américain où jusqu'à présent les méthodes directes (écouvillonnage) sont favorisées par rapport aux méthodes indirectes (rinçage). En fonction du solvant, l'équivalence entre les deux méthodes peut se justifier pour des produits solubles, mais elle est moins évidente pour les produits peu solubles. Dans ce cas il sera nécessaire d'établir les rationnels qui permettront de légitimer le choix de la méthode de prélèvement.

Du côté des approches de calcul des limites, le texte intègre sans

surprise la nécessité d'évaluer le "Permitted Daily Exposure" (PDE) introduit par le « *Guideline of setting Health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal product in shared facilities* »^[3]. Il serait toutefois possible de s'affranchir de cette approche pour la majorité des produits biologiques qui sont inactifs par les procédés de nettoyage. De même, le texte statue clairement que pour ces produits, des méthodes non spécifiques d'analyse des résidus (au travers de traceurs comme le TOC) sont acceptables.

Une approche life cycle

Lors de la validation, le procédé de nettoyage doit être conduit comme prévu en routine. Dans une approche life cycle il est donc nécessaire de décrire au préalable ce procédé de nettoyage et d'en identifier les paramètres critiques (CPP) au travers d'une analyse de risque^{[4],[5],[6]}. Cette caracté-

sation doit permettre le suivi de procédé en routine et d'évaluer les potentiels impacts sur l'efficacité du nettoyage en cas de déviation ou demande de changement. Dans le chapitre consacré au nettoyage, l'annexe 15 n'aborde pas le maintien en l'état validé, mais en cohérence avec l'approche de validation des procédés de fabrication, une démarche de « *on going cleaning process verification* »^[1] basée sur la surveillance des paramètres critiques du procédé de nettoyage ainsi que du contrôle de l'efficacité par des prélèvements pourrait permettre d'adresser la problématique de maintien en l'état validé. Ce suivi devrait permettre d'identifier des dérives au travers d'analyses de tendances et permettre d'adresser la problématique d'évaluation des durées de campagne sur la performance du nettoyage. ■

Références

- [1] Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 2014.
- [2] EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15: Qualification and Validation.
- [3] EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities.
- [4] ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development.
- [5] ICH Q9 Quality Risk Management
- [6] ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (Chemical entities and biotechnological / biological entities).