

Validation du nettoyage en industrie pharmaceutique basée sur les risques

Éléments clés du succès, apports de l'automatisation et de la digitalisation

slido



Avec quel outil gérez-vous la validation de nettoyage?

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.



Quel(s) intérêt(s) pourriez vous voir à la mise en place d'une solution logicielle pour gérer les données de validation de nettoyage?

slido



Utilisez-vous une approche "Risk Based" dans vos procédures de validation de nettoyage?

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

slido



Quelle méthode utilisez-vous pour les calculs MACO?

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

slido



A votre avis, quels sont les obstacles pour implémenter une solution VDN informatique?

ⓘ Start presenting to display the poll results on this slide.

Règlementations, Normes et Guidelines de validation du nettoyage

- BPF UE– Annex 1
- FDA – 21 CFR 211
- APIC Cleaning Validation Guidance
- PIC/S PI 046-1
- EMA, Q3C (R4) de l'ICH
- Autres

- ASTM E-3106-18
- PDA Technical Report 29
- PDA Technical Report 49
- ISPE – Cleaning Validation Lifecycle
- ISPE Risk Based - MaPP
- Others



Pourquoi une approche basée sur les risque est si importante?

EMA EudraLex Vol.4 (2017) – Lignes directrices BPF.

Approche basée sur les risques.

«It is necessary to recognize certain level of flexibility so that... manufacturers can implement measures that are most appropriate having regard to specific characteristics of the manufacturing process and of the product »

EMA EudraLex Vol.4 (2017) – Lignes directrices BPF.

QRM

«When new information emerges which may affect the risks, an assessment should be made whether the control strategy is adequate »

ICH Q9(R1) (2023)

Méthodologie QRM

«The degree of rigor and formality of QRM should reflect available knowledge and be commensurate with the complexity and/or criticality of the issue to be addressed”

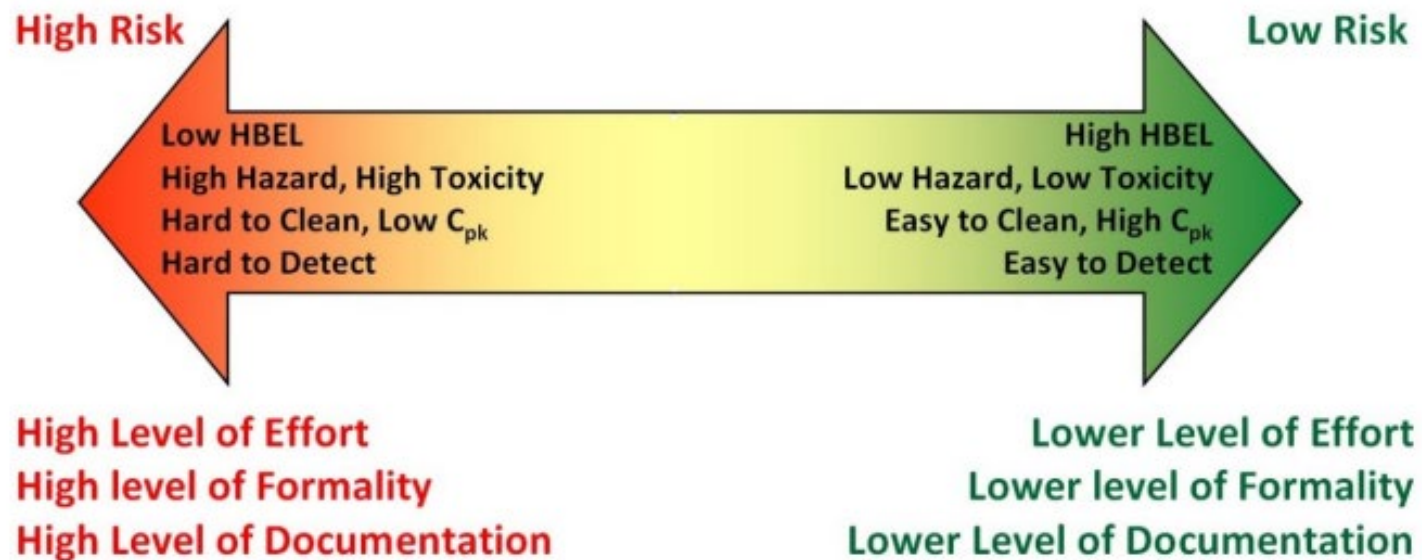
Points à retenir- Normes et lignes directrices

- La réglementation sur la validation du nettoyage a évolué au cours des dernières années pour adopter une approche fondée sur les risques en matière de nettoyage et de validation du nettoyage.
- La réglementation continuera d'évoluer pour utiliser des stratégies fondées sur les risques et sur les données scientifiques pour le contrôle de la contamination dans les installations
- Les organismes réglementaires s'attendent à ce que les processus de nettoyage et de validation du nettoyage du fabricant évoluent pour utiliser les HBEL et les évaluations de risques pour la gestion et le maintien de leur programme de validation du nettoyage.
- Les lignes directrices, y compris les documents ASTM et ISPE et les rapports techniques PDA, fournissent des informations et des outils pour appliquer des stratégies basées sur les risques au processus et à la validation du nettoyage

Health Based Exposure Limits (HBELs)

- ADE – Exposition quotidienne acceptable
- PDE – Exposition quotidienne permise
- Dose quotidienne d'une substance en deçà de laquelle aucun effet nocif n'est prévu, par quelque voie que ce soit, pour une exposition au cours de la vie.
- Requis pour la validation du nettoyage des produits dangereux (puissants) dans les site de production de produit partagés.
- Dérivé d'une évaluation scientifique structurée des données pertinentes.

Worst Case



Groupes de produits et facteurs de risque



HBELs – Gammes	Détectabilité	Solubilité	Facilité de nettoyage	Autres critères de risque
1 – > 1000 mg	1 – Très détectable	1 – Très soluble	1 – Très nettoyable	Nettoyabilité de l'équipement
2 – 100 à 1000 mg	2 – Facilement détectable	2 – Facilement soluble	2 – Facile à nettoyer	Risques liés au traitement
3 – 1 à 100 mg	3 – Détectable	3 – Soluble	3 – Nettoyable	Risques de contamination microbienne
4 – 0,1 à 1 mg	4 – Légèrement détectable	4 – Légèrement soluble	4 – Légèrement nettoyable	Solubilité dans les solvants autres que l'eau
5 – 0,01 à 0,1 mg	5 – Très légèrement détectable	5 – Très légèrement soluble	5 – Très légèrement nettoyable	Taille du lot
6 – 0,001 à 0,01 mg	6 – Pratiquement indétectable	6 – Pratiquement insoluble	6 – Pratiquement non nettoyable	Plus.....
7 – < 0,001 mg	7 – Indétectable	7 – Insoluble	7 – Non nettoyable	

Sondage

Combien de facteurs de risque utilisez-vous pour évaluer le produit/PA Worst Case ?

Poll Responses		2019 – Q4	2020 – Q4
A	One risk factor	18	5
B	Two risk factors	42	50
C	Three risk factors	12	29
D	Four or more risk factors	23	16

MC, MACO, MAC, MSC

- MC – Maximum Carryover
- MACO – Maximum Allowable Carry Over
- MAC – Maximum Allowable Carryover
- MSC – Maximum Safe Carryover

« Just because industry can calculate a limit does not mean it is allowable. Expectation is to minimize cross contamination »

MSSR – Maximum Safe Surface Residue

« Contamination that is reasonably avoidable and removable is never considered acceptable.

Carryover is a wrong term as it implies intended carrying over.

Residue is exactly how the material left, if it is left, after cleaning should be called”

Sondage

Lors du calcul de MAC/MSC, utilisez-vous les HBELs ou l'approche PPM ou 1/1000?

Poll Responses		2019 – Q4	2020 – Q4
A	We use HBELs like PDE/ADE.	13	29
B	We Use 1/1000th or 10 PPM Approach	50	41
C	We use both HBELs and the 1/1000th or 10 PPM approach	20	11
D	We would like to use HBELs but do not have the toxicological data	13	16

Risque / Applicabilité des différentes approches

HBELs

L'utilisation des HBELs est l'approche scientifique et devrait être utilisée par les organismes de réglementation. C'est l'approche fondée sur les risques.

1/1000th

Aucune donnée toxicologie. Risque pour dose puissant, PA hautement toxique. Ex: dosage de 4000 mg * 0,001 = 4 mg MSC

Qualité / Impuretés comparable

Les produits biologiques nécessitent une approche différente qui tient compte de la MSC du PA, si elle reste après la désactivation, et des fragments dénaturés par rapport aux limites d'impuretés.

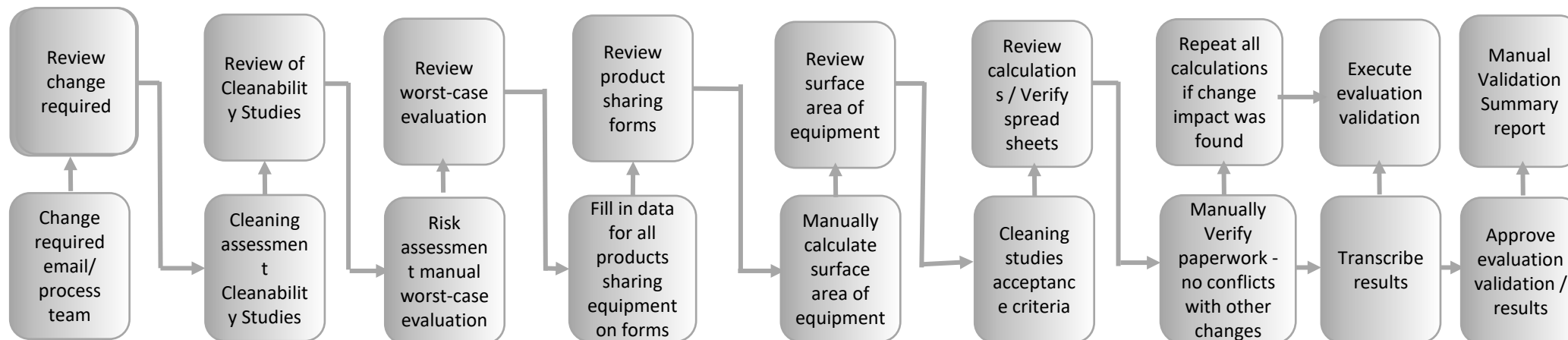
PDA TR29: Science and Risk Based Cleaning Validation

Objectif principal :

Le nettoyage n'est pas une corvée mais un processus, il doit donc être traité comme tel.

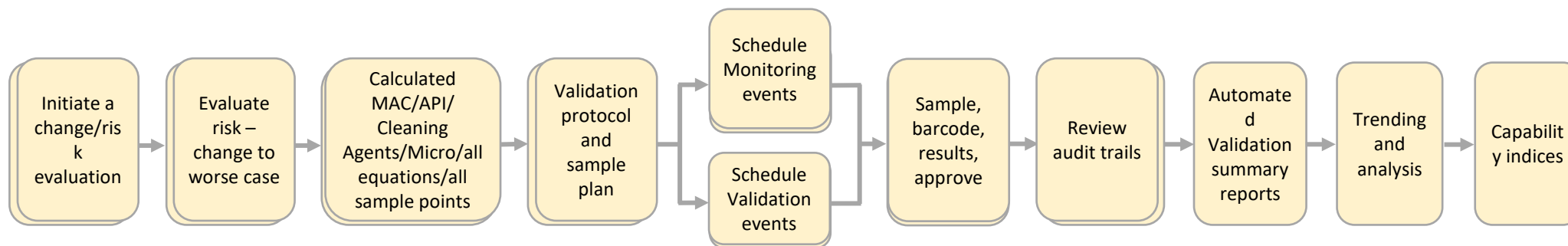
Ce n'est qu'en traitant le nettoyage comme un processus que nous serons en mesure de le comprendre et de le respecter.

Processus papier vs processus automatisé



Est-il possible d'atteindre l'efficacité?

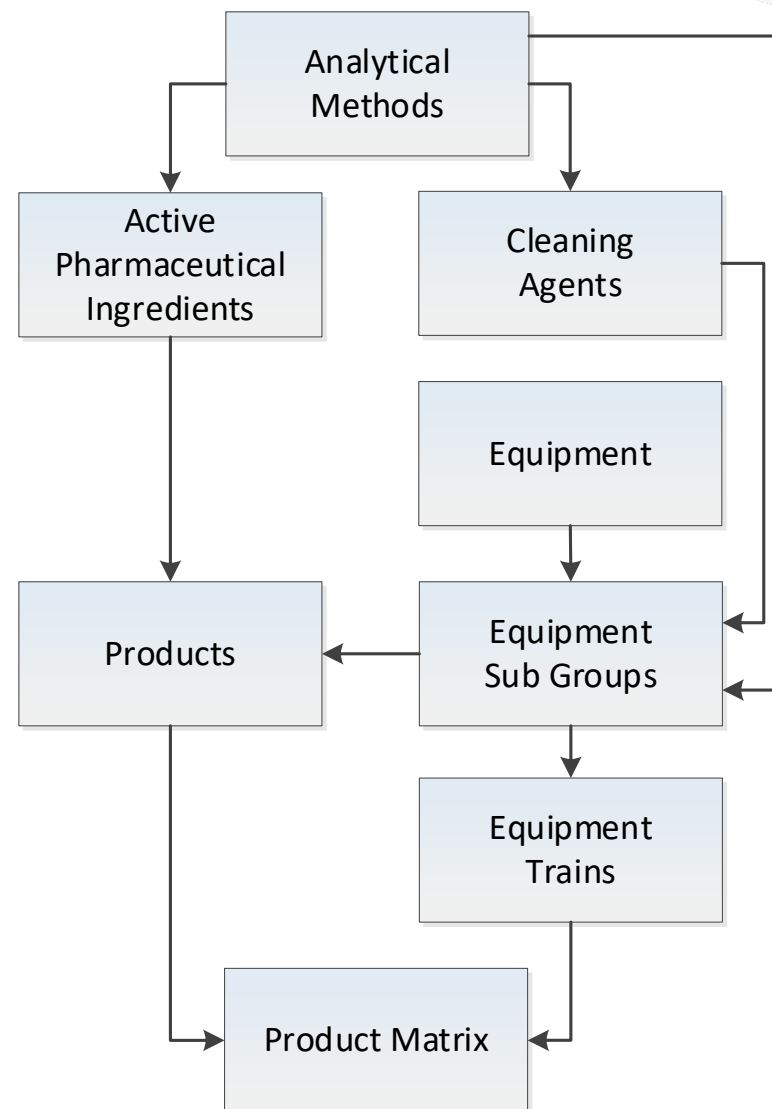
Est-il possible de valider l'intégrité des données ?



Master Tables de données

- Entrée / importation de données
- Corrélation entre les produits, l'équipement, les sous-groupes et le(s) train(s) d'équipement
- Suivi des actions (Audit Trail)
- Intégrité des données

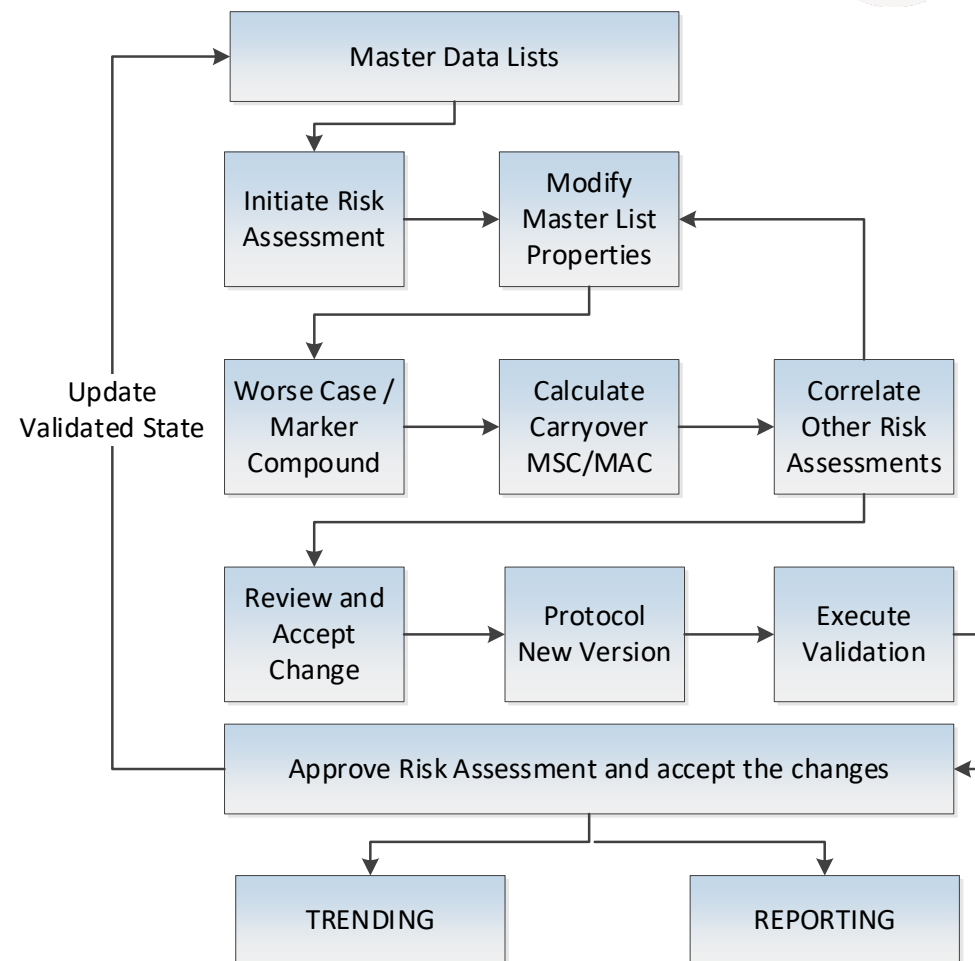
Tous les paramètres de la matrice de produit



La gestion du changement est un processus



- Modifications qui affectent l'état validé de la matrice de produit
- Revoir les changements et modifications et réévaluation ou rejet.
- Historique du rationnel des évaluations de risques de toutes les modifications acceptées et rejetées.



RISQUE : Prélèvement d'échantillons ou inspections manqués

- Planifier et gérer les événements de validation
- Planifier et gérer les événements de surveillance
- Capacité d'imprimer la totalité de la charge de travail pour une période donnée
- Entièrement filtrable, c'est-à-dire par produit, utilisateur, etc.

Worksheet - Validation Group 1

File Print View

Room/	Location	Test Type	Location Description	Equipment	Comments	Department
Equipn	Tablet Chute	Visual Inspection				Production
Equipn	Top Cover	Visual Inspection				Production
Equipn	Track housing + Track	Visual Inspection				Production
Equipn	Inner side of Track	Visual Inspection				Production
Equipn	Tablet Chute	Cleaning Agent - Method 123				Production
Equipn	Top Cover	Cleaning Agent - Method 123				Production
Equipn	Track housing + Track	Cleaning Agent - Method 123				Production
Equipn	Inner side of Track	Cleaning Agent - Method 123				Production
Equipn	Tablet Chute	Cleaning Agent - Method 456				Production
Equipn	Top Cover	Cleaning Agent - Method 456				Production
Equipn	Track housing + Track	Cleaning Agent - Method 456				Production
Equipn	Inner side of Track	Cleaning Agent - Method 456				Production
Equipn	Tablet Chute	API - Method 111				Production
Equipn	Top Cover	API - Method 111				Production
Equipn	Track housing + Track	API - Method 111				Production
Equipn	Inner side of Track	API - Method 111				Production
Equipn	Tablet Chute	API - Method 333				Production

Sample Status
☒ Pending
☐ Taken
☐ Not Taken
 View Reason

Sample Location
 Plant: Newbridge
 Building: 201

Summary Sampling Date
 12/16/2015

Print Tests Print Barcodes View Map... OK Cancel

RISQUE : Spécifications / limites inexactes

- LOD/LOQ pour la comparaison avec les limites MSSR calculées
- Linéarité de la méthode
- Facteurs de récupération par type de surface
- L'automatisation garantit que les bonnes limites sont utilisées.

Specification - Site_Root

Specification ID: 001

Version: (Draft)

Range Specification | Control levels | Free Format

Range	Min	Max	Unit
Between	0.00	3.00	PPM

Modify

LOQ: 1.25 </=

LOD: 2.5 </=

Linearity of the method

Min	Max	Unit
0.0	1.5	PPM

Modify

Swab Type: Swab Type 1

Sampling Solvent: Sampling Solvent

Surface Type: Glass

No. of swabs: 1

Volume: 0.20 | Modify

Recovery Factor: 0.82

Dilution Factor: 0.85

TOC Factor: 1

Completed: System Administrator 9 /06/17

Reviewed: System Administrator 9 /06/17

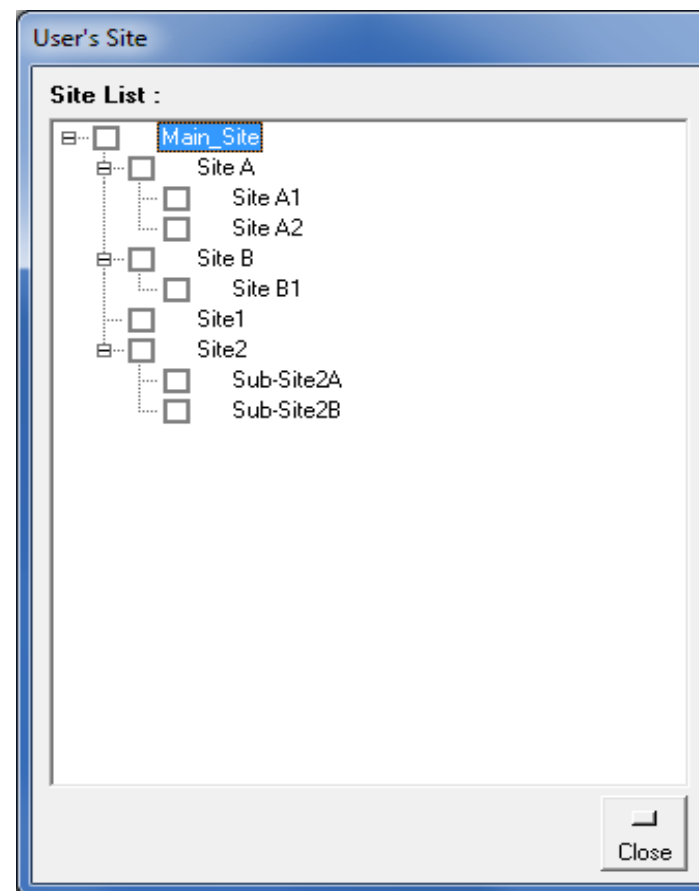
Approved: System Administrator 9 /06/17

Clear Audit Trail

Save Close

RISQUE: Différents WC / MSSR sur différents sites

- Produit « Worst Case » / PA traceur harmonisée pour les types de sites commun
- MSSR harmonisée pour les types de sites commun
- Harmonisation des processus de nettoyage et validation du nettoyage



RISQUE : Manque de résultats d'échantillon OOS

- Autoriser la saisie ou l'import des résultats
- Intégration LIMS
- Mettre en évidence les résultats hors spécifications
- Envoyer des notifications sur les OOS
- Calculer la marge de sécurité

Result Entry

File Edit View

Time Range
From: 31-07-2020 To: 14-09-2021

Barcode

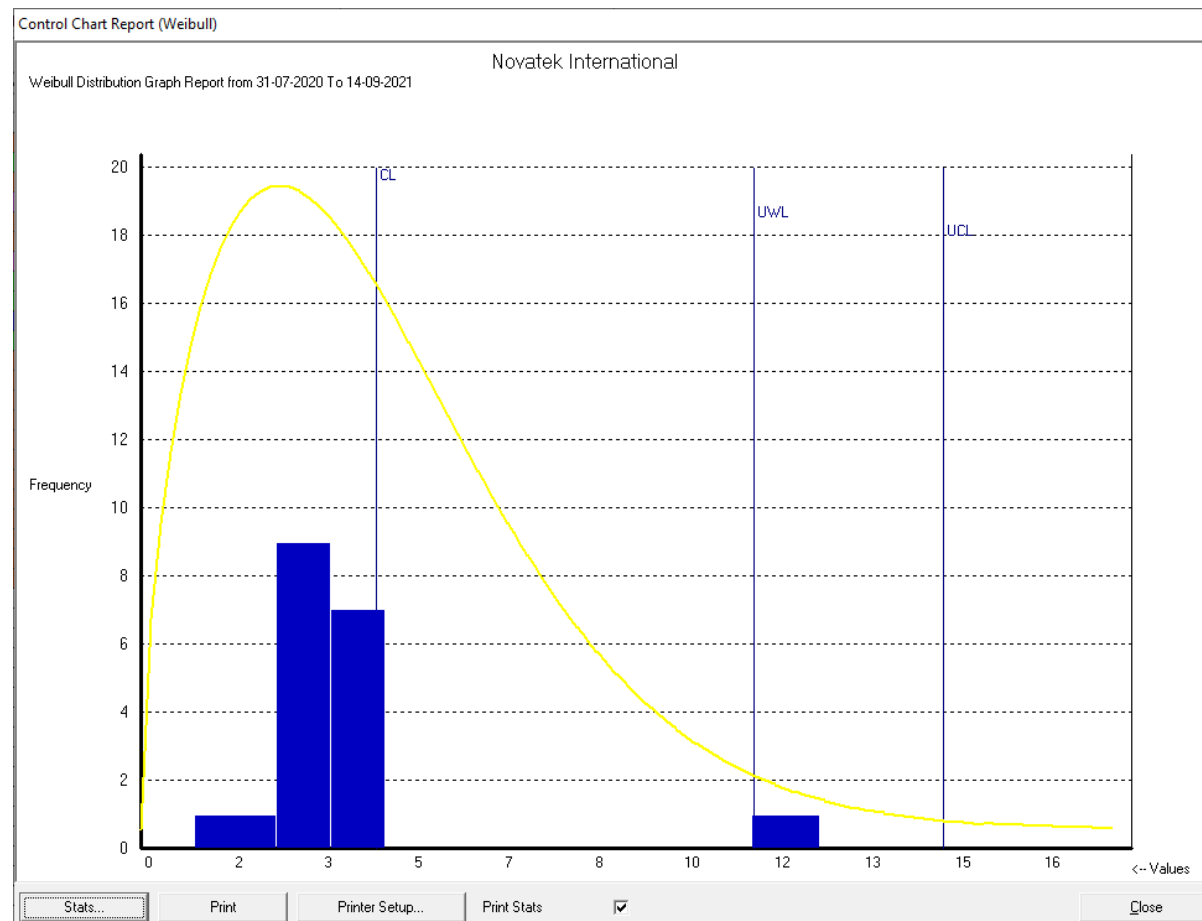
Refresh Filter Trend Save

	Completed	Reviewed	Approved	Scheduled Date	Product Matrix	Equipment Subgroup	Schedule Type	Analytical Method	Sample Location	Surface Type	Sample Taken	Result	Format Result	LOD	LOQ
☒ Completed ☒ Reviewed ☒ Approved ☐ Sampling Protocol ☐ ID Code ☐ Scheduled Date ☐ Site ☒ Product Matrix ☒ Equipment Subgroup ☐ Event Identification ☒ Sample ☒ Schedule Type ☒ Analytical Method ☒ Equipment Train ☒ Sample Location ☒ Surface Type ☐ Sample Location Descrit ☐ Equipment Sampled ☒ Result ☐ Sample Taken Date ☒ Result ☒ Formatted Result ☒ Safety Margin ☐ Sample Analysis Date ☐ Result Entry Date ☐ Hold Time (hrs) ☒ 18-02-2021 ☒ Sample Detail ☐ Comment ☐ Date comment entered ☐ Shift ☐ Analyst ☐ Taken by ☐ Analysed By ☐ Entered By ☐ Product ☐ Product Name ☐ Catalogue Number ☐ Lot Number ☒ Specification ☒ Specification ☒ LOD ☒ LOQ	☐	☐	☐	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_11 / 11	CM1	Stainless steel	17	17.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Monitoring	AM_7 / 7	Point 1	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☐	☐	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_11 / 11	Point 5	Stainless steel	3.5	3.50	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Monitoring	AM_7 / 7	Point 5	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Monitoring	AM_8 / 8	Point 2	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Monitoring	AM_9 / 9	Point 1	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Monitoring	AM_8 / 8	Point 1	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Monitoring	AM_8 / 8	Point 5	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Monitoring	AM_8 / 8	Point 3	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☐	☐	☐	☐	17-03-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Monitoring	AM_8 / 8	Point 4	Stainless steel	17-02; 11	11.00	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_11 / 11	Point 4	Stainless steel	3.5	3.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Validation	AM_11 / 11	Point 3	Stainless steel	3.5	3.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Validation	AM_11 / 11	Point 2	Stainless steel	3.5	3.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Validation	AM_9 / 9	Point 2	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Validation	AM_9 / 9	Point 3	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_8 / 8	Point 4	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_8 / 8	Point 5	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_9 / 9	Point 4	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_9 / 9	Point 5	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Validation	AM_10 / 10	Point 1	Stainless steel	2.5	2.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-4 / 4	Validation	AM_11 / 11	Point 1	Stainless steel	3.5	3.50	< 0.01	< / = 0.5	
☒	☒	☒	☒	18-02-2021	PM-2 / 2	EQS-5 / 5	Validation	AM_10 / 10	Point 5	Stainless steel	3.5	3.50	< 0.01	< / = 0.5	

Number of records: 129

RISQUE : Analyse statistique inadéquate

- Tendance par évènement(s) de validation
- Tendance par évènement(s) de suivi
- Niveaux de spécification
- Tendance par marge de sécurité
- Graphiques et statistiques pour redéfinir les limites de contrôle
- CPU, CPK, Cp...



MERCI



Retrouvez nous au stand N° B24

NOVA-CVM

Le Premier Choix de l'Industrie Pour La Validation De
Nettoyage Automatisée Et La Gestion De Risque

AUTOMATISEZ

LES ÉVALUATIONS BASÉES SUR LES
RISQUES ET LES CALCULS MAC

IDENTIFIEZ

EN TEMPS RÉEL LE RISQUE DES
MODIFICATIONS

RÉALISEZ

UN CONTRÔLE OPTIMAL DE
CONFORMITÉ ET DE CONTAMINATION