

Numéro unique de document : CSST182017083

Date document : 20/09/2017

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°8

Séance du Jeudi 14 septembre 2017 de 14h00 à 17h00, en salle A013

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, évaluateur)	membre, rédacteur,	Présent	Absent /excusé	Copie
Marie-Laure Brandely-Piat	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien Bruno	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile Chambin	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvie Crauste-Manciet	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain Delgutte	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie Godinot	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Philippe Poulet	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thomas Storme	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Xavier Cornil	ANSM Conseiller du directeur DI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
An Lê	ANSM Chef de pôle GENER PREPOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence Malec	ANSM Evalueur EVAL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sandra Zakhour	ANSM Juriste DAJR		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie Salomon	ANSM Directrice GENER		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal Vaconsin	ANSM Evalueur GENER - PREPOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caroline Vilain	ANSM Evalueur GENER - PREPOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Début de la séance : 14h00 / Sortie des experts : 17h00

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption discussion	ou	Avis nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	EU	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>						
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption				
1.2	Adoption du compte rendu de la séance n°6		Pour adoption				
<b>2.</b>	<b>Outils de prise de décision de la réalisation d'une préparation</b>						
2.1	Logigramme décisionnel pour la réalisation d'une préparation		Pour adoption				
<b>3.</b>	<b>Chapitre 3 : Locaux et matériel</b>						
3.1	Chapitre 3 révisé		Pour adoption				
<b>4</b>	<b>Chapitre 4 : Documentation</b>						
4.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Discussion				
4.2	Intégration des commentaires dans le chapitre 4		Discussion				
<b>5</b>	<b>Chapitre 7 : Activités externalisées : activités de sous-traitance</b>						
5.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Discussion				
5.2	Intégration des commentaires dans le chapitre 7		Discussion				

## Déroulement de la séance

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

### 1.1 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### 1.2 Adoption du compte rendu de la séance n°7

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n°7	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## 2. Outils de prise de décision de la réalisation d'une préparation

### 1.1 Logigramme décisionnel pour la réalisation d'une préparation

Lors du CSST n°5, il a été décidé de proposer un logigramme décisionnel permettant d'explicitier l'utilisation des outils mis à disposition pour la prise de décision de réalisation de préparation.

Lors du CSST n°7, les membres ont souhaité revoir la présentation graphique du logigramme. Une proposition de version est présentée. Cette version est soumise à adoption :

Question posée	Adoption du logigramme décisionnel pour la réalisation d'une préparation	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

Le logigramme est adopté.

### 3. Chapitre 3 : Locaux et matériel

#### 1.1 Adoption du chapitre 3 : Locaux et matériel

Les membres du CSST ont été sollicités pour adopter le texte commenté en séance le 08 juin 2017 et le 06 juillet 2017. De nombreuses modifications ont été intégrées.

Les éléments suivant sont discutés et modifiés en séance :

- Les termes suivants seront définis dans le glossaire :
  - o Matériel : par exemple : gélulier, balance
  - o Equipements : comme une centrale de traitement d'air, filtre
  - o Installation : CTA + gaine + filtre
- Le choix de l'acronyme adéquat pour désigner les zones à atmosphère ou empoussièrément contrôlés est discuté (ZAC ou ZEM). Le terme « ZEM » est utilisé en hygiène hospitalière. Les membres hospitaliers souhaiteraient conserver le terme de « ZAC » pour les zones de production de préparations stériles.
  - Il est décidé de clarifier ce point lors des discussions prévues pour la rédaction de la ligne directrice sur la préparation des formes pharmaceutiques stériles.
- La description du travail par campagnes, lignes 66 à 68, sera finalement transférée dans le chapitre 5 : préparation.
  - Les lignes 66 à 68 sont donc supprimées.
  - Les lignes 69 et 70 sont modifiées comme suit : « L'organisation de la zone de préparation est adaptée si une ou plusieurs préparations sont planifiées par « campagnes » »

Il est proposé l'adoption de ce chapitre.

Question posée	Adoption du Chapitre 3 : Locaux et matériel	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0

<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

Le Chapitre 3 est adopté. La version adoptée est envoyée aux membres du CSST.

#### **4. Chapitre 4 : Documentation**

Lors du CSST n°7, les membres du CSST n'étaient pas convaincus par l'organisation des paragraphes de ce chapitre. Ils souhaitent avoir des définitions plus explicites pour les différents documents nécessaires, notamment pour les procédures, modes opératoires, enregistrements, dossier de lot et dossier de préparation.

L'ANSM a donc proposé une nouvelle version du texte lors de ce CSST.

L'organisation est la suivante :

- 4.1 Principe
- 4.2 Généralités et bonnes pratiques documentaires
- 4.3 Procédures générales
- 4.4 Constitution du dossier de préparation
- 4.5 Constitution du dossier de lot
- 4.6 Autres documents
- 4.7 Archivage

La nouvelle organisation des paragraphes convient aux membres du CSST.

Le texte est lu en séance. Les modifications discutées sont les suivantes :

##### - 4.3.1 Réception (L54-57)

La notion de contrôle de réception est incluse dans ce paragraphe. L'enregistrement dans un registre est clairement précisé pour les MPUP : « *Le processus de réception de chaque matière première ou article de conditionnement fait l'objet d'une procédure. Chaque livraison est enregistrée et contrôlée. Les MPUP font l'objet d'un enregistrement dans un registre.* »

La notion de contrôle est ajoutée à la ligne 58 : « *Le contrôle à réception, l'étiquetage interne, la mise en quarantaine....* »

La notion d'appareillage est remplacé par la notion de matériel lire à la ligne 73 : « *...détaillant les méthodes, les matériels à utiliser et les spécifications.* »

##### - 4.3.5 Environnement (L76-81)

La notion de « zones » est ajoutée : « *Des procédures sont établies, en fonction de la classe d'empoussièrément et de la nature des préparations réalisées pour :*

- *L'accès aux locaux ou zones ;*
- *L'entretien des locaux ou des zones et le cas échéant, leur maintenance;*
- *La gestion des déchets;*
- *La surveillance de l'environnement* »

##### - 4.3.6 Matériels, équipements et zones critiques (L82-92)

Afin d'harmoniser les termes dans tous les chapitres, il est décidé :

- o De supprimer « ...et instruction... » à la ligne 83,
- o De remplacer « appareillages » par « matériels » aux lignes 85 et 87
- o A la ligne 87, le terme « hottes à flux laminaire » et remplacé par « hottes à flux unidirectionnel »

- 4.3.8 Libération des produits (L95-99)

Lire : « *Des procédures sont établies pour la libération (acceptation ou refus) des produits (matières premières à usage pharmaceutique, articles de conditionnement et préparations terminées). Elles sont adaptées à la nature des préparations réalisées.* »

- 4.3.9 Gestion des anomalies, des retours, des réclamations et des rappels de lots (L100-102)

Pour harmoniser la rédaction, lire : « *Des procédures de gestion des anomalies sont établies et permettent au pharmacien de préconiser des solutions pour le traitement de l'anomalie ou de la déviation détectée* ».

Suppression de la L106-107 la notion de préparation entamée retournée sera traitée dans le chapitre 8.

- 4.3.9 Le terme « pharmacovigilance » est remplacé par « signalement (EIG, PV, IN) » (L108-114)

Pour harmoniser la rédaction, lire lignes 109-110 : « *Des procédures sont établies pour le recueil des effets indésirables et des effets indésirables graves dus aux préparations pharmaceutiques (R.5121-150 à R.5121-152 du CSP).* ».

Les représentants des ARS souhaitent compléter par une référence à un arrêté.

Lire lignes 112-114 : « *Pour les déclarations de pharmacovigilance, il est nécessaire d'utiliser le formulaire de déclaration en vigueur et de conserver la préparation litigieuse de façon appropriée.* »

- 4.4.2 Validité technico-réglementaire de la préparation

Pour des raisons de clarté, les lignes 129-130 remontent à la ligne 125.

Le terme « réalisée » employé à la ligne 129 est remplacé par « effectuée »

- 4.4.3 Spécification et instructions de la préparation et de son conditionnement (L134-152)

Lire ligne 150 : « *Un modèle de l'étiquetage utilisé est à conserver dans le dossier de préparation.* »

- 4.4.4 Contrôles en cours et/ou du produit fini (L153-158)

Lire ligne 157 : « *Les éléments contrôlés permettent au pharmacien de prendre la décision de libération pharmaceutique de la préparation terminée.* »

- 4.4.5 Cas des préparations réalisées en grand volume (L 159-162)

Il est décidé de ne pas inclure cette notion dans ce chapitre et de la reporter au chapitre 5 : préparation.

Les lignes 159-162 sont supprimées ici.

- 4.5 Constitution du dossier de lot (L164-181)

La précision suivante est ajoutée à la ligne 166 : « *Il est constitué par la pharmacie qui réalise la préparation* »

Lire ligne 178 : « *Le dossier de lot contient ou fait référence aux enregistrements qui apportent la preuve...* »

- 4.5.2 Fiche de conditionnement (L 200-204)

La notion d' « d'exemplaires d'étiquetage à coller sur les fiches de préparation » (L 203-204) est à réviser car elle ne peut pas s'appliquer aux cas où la « fiche » est dématérialisé : le « collage » y est impossible.

- 4.5.5 : Lire lignes 222-224 : « *Le dossier de lot comprend la décision d'acceptation ou de refus (libération pharmaceutique) de la préparation terminée. Cette décision de libération comporte la date, le nom et la signature du pharmacien en charge. Les données ne sont ensuite plus modifiables.* »

- 4.6 Autres documents (L226-251)

Les discussions ont porté sur la redondance entre les informations à inscrire dans l'ordonnancier de dispensation et les informations à inscrire dans le registre des préparations.

L'ANSM présentera un point réglementaire autour de ces 2 registres et réfléchira sur une possibilité de simplification.

Un « fichier de sous-traitant » n'est pas jugé nécessaire par le groupe. Les lignes 249-250 sont supprimées.

- 4.7 Archivage

Dans la colonne « désignation », lire « fiche de préparation, de contrôle *et de conditionnement* ».

Une version mise à jour sera envoyée aux membres du CSST afin qu'ils puissent communiquer leurs commentaires avant adoption du chapitre 4 prévue lors du CSST n°9.

**5. Chapitre 7 : Activités externalisées : activités de sous-traitance**

Ce chapitre cadre les activités, les responsabilités, et les éléments dont la présence est indispensable dans un contrat de sous-traitance réalisé par les officines et / ou les PUI.

Les membres du CSST ont été sollicités pour commenter le texte soumis lors de la réunion du 24 avril 2017.

Leurs commentaires ont été regroupés dans un document tri-colonnes permettant une lecture simultanée :

- du texte initialement proposé,
- des commentaires rédigés par les membres,
- des propositions de l'ANSM intégrées dans le texte.

Les éléments suivants ont été discutés :

La différence entre contrat et convention : Un contrat est un accord écrit alors qu'une convention est un accord de volonté. Il est décidé de garder le terme contrat dans la suite du chapitre.

7.1 Principe (L4-13)

Lire :

L 5-6 : « *Toute sous-traitance s'effectue dans un cadre contractuel, dans le respect des textes en vigueur et des présentes bonnes pratiques.* »

- L 8-10 : « *La totalité des opérations de préparation (incluant le conditionnement primaire et l'étiquetage)*
- *Le contrôle : MPUP et/ou des préparations terminées* »

L12 : « *Le cadre de la sous-traitance est défini de manière appropriée....* »

7.2 Généralités (L14-23)

Lire :

L18-21 : « *Pour des raisons pratiques et pour clarifier les responsabilités de chacun, un contrat global est à privilégier. Dans le cas où un contrat global ne serait pas possible, les différents contrats sont réunis pour être consultables ensemble.* »

L22-23 : « *Le contrat indique que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être inspectées par les autorités compétentes.* »

7.3 Le donneur d'ordre (L24-53)

Lire :

L25-26 : « *Le donneur d'ordre indique clairement, au moyen de stipulations contractuelles, quelle est la portée des prestations qu'il attend et quelles sont les exigences qui s'appliquent.* »

L27-29 : « Le donneur d'ordre est tenu de s'assurer que le sous-traitant est à même de mener à bien les activités sous-traitées et qu'il est titulaire d'une autorisation correspondant aux opérations à effectuer, si celle-ci est requise. »

L30-33 : « Le donneur d'ordre s'assure que toutes les tâches effectuées en sous-traitance l'ont été conformément aux textes en vigueur et aux exigences des présentes bonnes pratiques, que les produits fabriqués qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications. »

La suite du document sera discutée lors du CSST n°9 du 17 novembre 2017.

Il est demandé aux membres du groupe de renvoyer leurs commentaires sur la nouvelle version, remise en séance de ce chapitre.

### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 17 novembre 2017 de 10h à 17h et aura notamment pour objectif d'adopter le chapitre 4 et de travailler sur le chapitre 7 (sous-traitances) suite aux commentaires reçus.

L'ANSM rappelle que tous les documents de travail soumis aux membres sont confidentiels, que leur usage reste limité aux membres de ce CSST, et que ceux-ci ne doivent en aucun cas les diffuser en dehors de ce cadre restreint.

### **Note de séance :**

Pour information, l'enregistrement audio de ce CSST n'a pu être réalisé pour des raisons techniques.