

Numéro unique de document : CSST 190-2018 - 6/19 - 3
Date document : 04/03/2019
Direction : GENER
Pôle : PREPOM
Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

N°6 / 19

Séance du jeudi 14 février 2019 de 14h00 à 17h30, 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 checked="" type="checkbox"/> | <input 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Xavier Cornil | ANSM Conseiller du directeur DI (départ 15h) | | <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 DPAI | | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Delphine Rousseau | ANSM Pharmacien DAJR | | <input type="checkbox"/> | <input checked="" 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 : 17h30

| 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 |
|-----------|---|-------------------------|--|----|---|----|---|
| 1. | Introduction | | | | | | |
| 1.1 | Point DPI | | Pour adoption | | | | |
| 1.2 | Adoption de l'ordre du jour | | Pour adoption | | | | |
| 1.3 | Adoption du compte rendu de la séance n°5/18 | | Pour adoption | | | | |
| 2. | Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique (point ajouté par rapport à l'ODJ en ligne) | | | | | | |
| 2.1 | Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST | | Pour adoption | | | | |
| 3 | Glossaire | | | | | | |
| 3.1 | Présentation d'éléments de réflexion | | Pour discussion | | | | |
| 4 | LD1 : préparation de médicaments stériles | | | | | | |
| 4.1 | Présentation de la ligne directrice | | discussion | | | | |

Déroulement de la séance

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

1. Introduction

1.1 Point DPI

Il est demandé à tous les participants d'indiquer si leur DPI est à jour.
Toutes les DPI sont à jour.

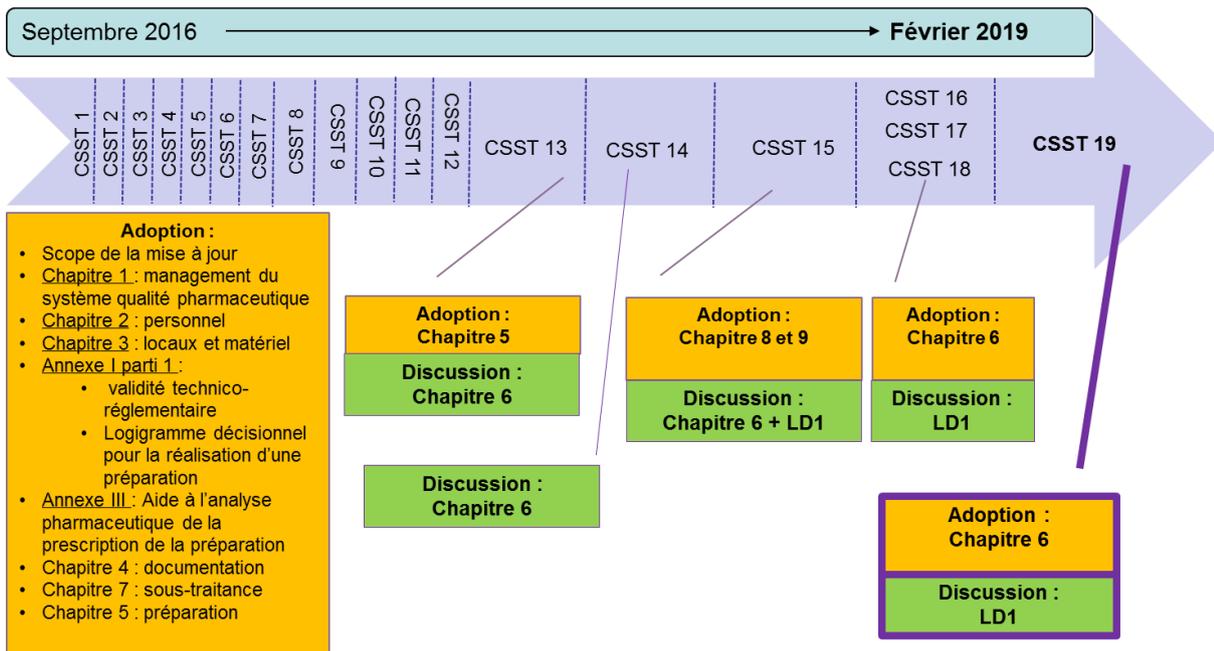
1.2 Adoption de l'ordre du jour

| Question posée | | Adoption du nouvel ordre du jour |
|--|------------|----------------------------------|
| Votes | | |
| Nombre de présents | | 7 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global | | 7 sur 8 |
| Nombre d'avis favorables | | 7 |
| Nombre d'avis défavorables | | 0 |
| Nombre d'abstentions | | 0 |
| Avis relatifs à la question posée | | |
| <i>Avis majoritaires</i> | | |
| <i>Avis minoritaires</i> | | |
| Propositions d'action : | Par | Échéance |
| | | |

1.3 Adoption du compte rendu de la séance n° 5/18

| Question posée | | Adoption du compte rendu de la séance n° 4/17 |
|--|------------|---|
| Votes | | |
| Nombre de présents | | 7 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global | | 7 sur 8 |
| Nombre d'avis favorables | | 7 |
| Nombre d'avis défavorables | | 0 |
| Nombre d'abstentions | | 0 |
| Avis relatifs à la question posée | | |
| <i>Avis majoritaires</i> | | |
| <i>Avis minoritaires</i> | | |
| Propositions d'action : | Par | Échéance |
| | | |

La mise à jour du planning est proposée aux membres du CSST :



2. Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique

2.1 Date de péremption des MPUP

Il est discuté de l'opportunité d'ajouter la date de re-contrôle avec la date de péremption des MPUP.

La confusion que peut apporter le terme « re-contrôle » bien qu'utilisé par les fournisseurs de MPUP est discutée.

En effet la date de « re-contrôle » est la date à laquelle le lot de MPUP doit être ré-analysé de manière exhaustive afin que le lot puisse voir sa date de péremption augmenter si les contrôles sont conformes aux spécifications déterminées par le fournisseur ou le producteur.

Dans le cas où un contrôle de recevabilité est réalisé par une PUI ou une officine, la date de « re-contrôle » ne signifie pas la date à laquelle l'officine ou la PUI doit réaliser un second contrôle de recevabilité de cette MPUP mais bien s'assurer que les contrôles, notamment de stabilité nécessaire à l'augmentation de la date de péremption, ont bien été effectué par le fournisseur (incluant des analyses microbiologiques le cas échéant).

Si ces contrôles ont bien été réalisés, un nouveau bulletin d'analyse doit être mis à disposition des officines et de PUI. De plus la nouvelle date de péremption ou de re-contrôle doit être indiquée clairement sur le conditionnement.

A la suite des discussions il est proposé d'ajouter la date de re-contrôle à la notion de date de péremption. Cette indication est souvent utilisée par les fournisseurs de MPUP et est donc indiquée sur les étiquetages.

Il est rappelé qu'un re-contrôle consiste en un contrôle complet de la MPUP.

2.2 Contrôle des préparations pharmaceutiques terminées

Le point 6.58 donnant quelques exemples de contrôles attendus est modifié :

Le terme « aspect pharmacotechnique » est supprimé.

Le chapitre 6 est adopté à l'exception du paragraphe discutant des contrôles des MPUP.

3. Glossaire

Une présentation du glossaire est faite par l'ANSM.

Il est proposé sous la forme d'un tableau. Certains termes peuvent avoir plusieurs définitions, il est demandé aux membres du CSST de choisir la définition qui leur semble la plus adaptée au texte.

L'origine des définitions est indiquée dans le tableau. Des nouvelles définitions sont proposées avec un code couleur (bleu).

Les commentaires des membres seront discutés lors du prochain CSST.

4. LD1 : préparation de médicaments stériles

Une présentation rapide des modifications réalisées lors du dernier CSST est faite.

4.1 Un nouveau plan est proposé aux membres du CSST

Les modifications portent essentiellement sur :

- Le déplacement du paragraphe « *les critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement* » des « *LOCAUX* » au paragraphe « *GENERALITE* ».

Cette modification ne semble pas suffisante pour la compréhension de cette ligne directrice. Les « équipements d'atmosphère contrôlée utilisés pour obtenir une classe A » étant discuté dans le paragraphe « *LOCAUX* » et non « *EQUIPEMENTS* ».

Il est prévu de revoir l'enchaînement de la ligne directrice lors du prochain CSST.

Les points « *PRINCIPES* » et « *GENERALITES* » sont rapidement lus.

4.2 Discussion autour des notions de stérilisation et de désinfection

Certains membres du CSST souhaitent garder le terme de « stérilisation par contact » présent dans les BPP version 2007. Cette notion était présente dans la description de l'utilisation d'un isolateur.

D'autres souhaitent utiliser le terme de « désinfection dit de haut niveau » qui, scientifiquement, semble le plus adapté. Ces membres souhaitent qu'il n'y ait pas d'ambiguïté sur les termes, notamment entre la stérilisation d'un produit et la « stérilisation » d'une surface par exemple.

A la fin des discussions, après un vote, il est convenu d'utiliser les termes suivants :

- Stérilisation « à cœur » pour les produits finis par exemple
- Stérilisation « de contact » pour les surfaces par exemple

A la date d'écriture de ce CR, l'utilisation de ces deux termes semble encore à débattre. Un point spécifique sur le sujet sera proposé au prochain CSST.

4.3 Paragraphe : PERSONNEL

La composition des gants dans la ZAC est discutée. La phrase suivante est modifiée : « *Des gants en latex ou de nitrile sont à porter. Ils sont stériles si besoin.* »

4.4 Paragraphe : LOCAUX

Zone d'atmosphère contrôlée

Point 66. La note donnant des indications sur le relevé des cascades de pression est précisée afin que le relevé soit pris en compte dans la stratégie de libération des préparations mais que celui-ci ne se retrouve pas obligatoirement retranscrit dans tous les dossiers de lots.

« *Il est fait référence à ces relevés dans le dossier de lots.* »

Point 69. Ce point traite du taux de brassage de l'air. Il est discuté de la différence entre taux de brassage et taux de renouvellement d'air (air neuf).

Il est proposé d'ajouter un point 70 : « *le taux de renouvellement d'air est adapté à l'utilisation de la ZAC.* »

Certain membre souhaiteraient être plus précis sur ce sujet. Une revue des différentes définitions sera proposée au prochain CSST.

Equipements d'atmosphère contrôlée utilisés pour obtenir un environnement de classe A

Poste à flux d'air unidirectionnel

Il est proposé de déplacer le point 76 sous le 73.

Isolateur

Le terme « *désinfection* » est remplacé par le terme « *stérilisation par contact* »

Ce remplacement fera l'objet d'une discussion lors du prochain CSST.

Le point 92 prévoyait la réalisation d'une analyse de risque quant à l'utilisation d'un isolateur en dépression. Il est décidé de supprimer cette analyse de risque car la phrase décrivant les cas où l'isolateur doit être en dépression semble suffisamment claire :

« *Dans le cas où la préparation est réalisée selon un procédé en système ouvert et utilisant une ou plusieurs MPUP pulvérulentes, l'utilisation d'un isolateur placé en pression négative par rapport à l'environnement externe est préférée.* »

Le point 95 est précisé : « *Le schéma aéraulique devra tenir compte du risque pour le manipulateur et pour l'environnement et est disponible pour le pharmacien responsable.* »

Nettoyage-désinfection des ZAC

Ce paragraphe est revu, il est divisé en deux parties :

1/ Nettoyage désinfection des zones de classe B, C et D.

2/ Nettoyage désinfection des équipements d'atmosphère contrôlée utilisés pour obtenir un environnement de classe A.

Cette réécriture sera proposée et envoyée aux membres du CSST.

Les tableaux 2 et 3 décrivant la fréquence de nettoyage sont modifiés et validés :

Tableau 2 : *Fréquence de nettoyage (hors équipement de classe A)*

| Surface à nettoyer / désinfecter | Fréquence minimum |
|--|--------------------------|
| Plans de travail (hors zone de préparation) | Quotidien |
| Sols | Quotidien |
| Surfaces fréquemment touchées (poignées de porte, interrupteur...) | Quotidien |
| Surface externe des équipements | Mensuel |
| Murs | Trimestriel |
| Plafonds | Trimestriel |
| Accessoires : Tablettes de rangement | Mensuel |

Tableau 3 : *Fréquence minimale de nettoyage et de désinfection des environnements de classe A (hottes ou isolateurs, robots...) par le personnel les utilisant :*

| Surfaces | Fréquence |
|---|---|
| Surfaces internes de l'enceinte (plan de travail, parois) | <ul style="list-style-type: none">• A chaque session de production• Immédiatement lorsqu'une contamination (éclaboussures) est suspectée ou avérée• A la fin d'une session de travail |
| Le bac de rétention sous plan de travail pour les hottes | <ul style="list-style-type: none">• Hebdomadaire• Immédiatement lors d'un déversement |

La suite de la ligne directrice sera étudiée lors du prochain CSST.

Agenda :

La prochaine réunion du CSST est fixée au 21 mars 2019 de 14h à 17h30 et aura notamment pour objectif la fin de l'examen de la LD1.

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 ces derniers ne doivent en aucun cas les diffuser en dehors de ce cadre restreint.