

Numéro unique de document : CSST190-2018/4-17/3
Date document : 28/12/2018
Direction : GENER
Pôle : PREPOM
Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

N°4 / 17

Séance du mardi 14 décembre 2018 de 14h00 à 17h30, en salle 3

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"/> arrivé à 15h	<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 16h)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
An Lê	ANSM Chef de pôle GENER PREPOM		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurence Malec	ANSM Evalueur DPAI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR (départ 16h)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain Richard	ANSM Directeur adjoint GENER		<input checked="" type="checkbox"/> arrivé à 16h	<input type="checkbox"/>	
Valérie Salomon	ANSM Directrice GENER absente entre 16h30 et 17h10		<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 (départ 16h30)		<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°3/16		Pour adoption				
2.	Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique						
2.1	Matière première, certificat BPF et attestation d'inspection						
2.2	Discussion autour de la Date Limite d'Utilisation (DLU)		Pour adoption				
3	LD1 : préparation de médicaments stériles						
3.1	Présentation de la ligne directrice		discussion				
4	Glossaire						

Déroulement de la séance

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

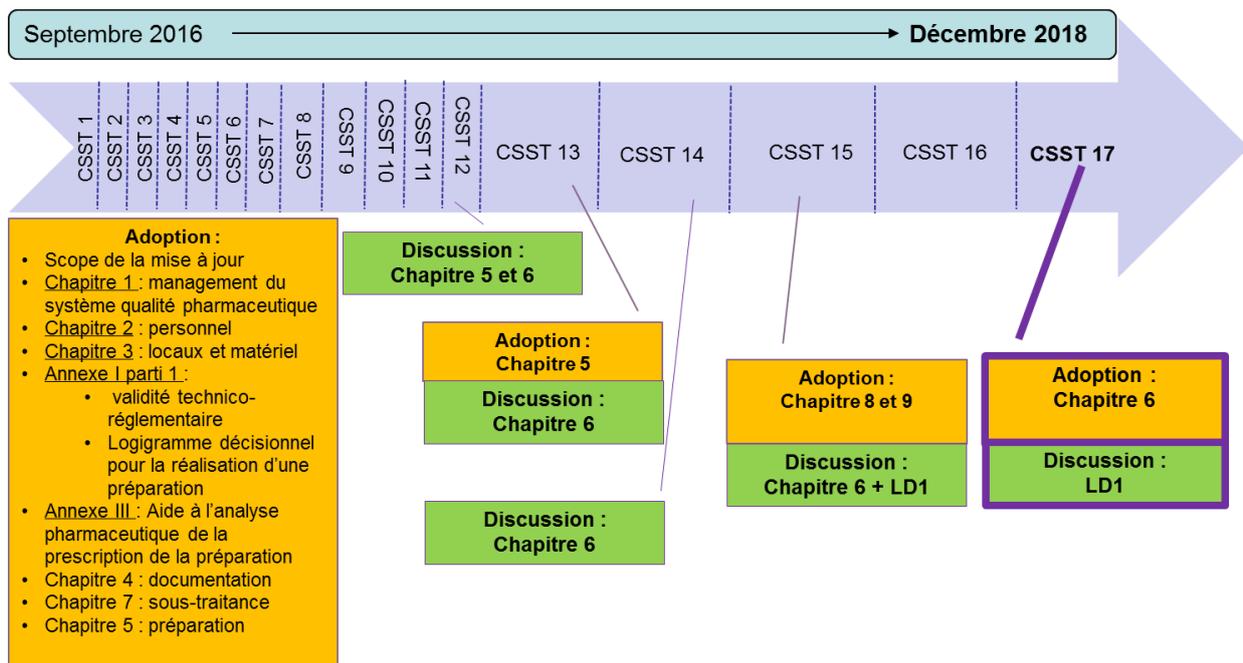
1.2 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
Votes		
Nombre de présents		6 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		6 sur 8
Nombre d'avis favorables		6
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° 3/16

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n° 3/16	
Votes		
Nombre de présents		6 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		6 sur 8
Nombre d'avis favorables		6
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 Matière première, certificat BPF et attestation d'inspection

A la suite du dernier CSST le paragraphe 6.4.2.1 est rédigé en dissociant les substances actives et les excipients. Ceci permet de distinguer d'une part les certificats BPF pour les substances actives et d'autre part les attestations d'inspection pour les excipients.

2.2 Détermination d'une date limite d'utilisation

Une définition est proposée en 6.8.2 : « *La stabilité d'une préparation pharmaceutique correspond à la durée pendant laquelle une préparation terminée, conserve, dans des limites spécifiées et tout au long de la période d'entreposage et d'utilisation, les mêmes propriétés et caractéristiques qu'elle possédait au moment de la préparation.*

La date limite d'utilisation (DLU) est la date au-delà de laquelle une préparation ne peut être utilisée. Elle est déterminée à partir de la date où la préparation est réalisée.

La mention d'une indication de péremption (DLU) sur une préparation pharmaceutique est obligatoire »

Il est également précisé que pour indiquer une DLU, le pharmacien doit mener une réflexion sur la stabilité au cours du temps. Les éléments suivants doivent être pris en compte afin de réaliser une analyse de risque :

- Les propriétés physico-chimiques des matières premières, des excipients et des articles de conditionnement
- Les données bibliographiques
- Les analyses réalisées
- La forme pharmaceutique réalisée
- Le type de conditionnement utilisé (multi-dose versus unitaire par exemple)
- La présence ou l'absence de conservateur

La note suivante est ajoutée afin d'apporter des précisions sur la DLU :

« **Note** : Dans le cas où la réflexion sur la stabilité ne permet pas d'établir une DLU pour une préparation non stérile, les règles suivantes peuvent être appliquées pour la déterminer¹.

- Pour les formules liquides non aqueuses et les solides :
 - Quand une spécialité pharmaceutique est utilisée comme source de substance active de la préparation pharmaceutique :
 - La DLU ne dépasse pas la date la plus rapprochée des deux suivantes :
 - Soit 25% du temps restant jusqu'à la péremption de la spécialité utilisée,
 - Ou ne dépassant pas 6 mois
- Pour les formules contenant de l'eau :
 - Formules préparées avec des ingrédients de forme solide ou liquide :
 - Ce type de préparation pharmaceutique effectuée sans informations ou données sur sa stabilité constitue un risque élevé pour le patient.
 - La DLU ne dépasse pas 14 jours pour les préparations liquides conservées entre 2°C et 8°C. Elle sera inférieure à 14 jours si elle est conservée à température ambiante.

La préparation de gélules ou de sachet peut être privilégiée.

- Pour les autres formules :
 - La DLU décidée est la date la plus proche de :
 - La date de fin de traitement
 - ou 30 jours maximum. »

Cette note provient en partie de l'USP (795) et des normes canadiennes sur les préparations magistrales.

Il est proposé que ce texte soit adopté par correspondance. Un envoi sera réalisé.

3. LD1 : préparation de médicaments stériles

PRINCIPES

Il est décidé de mettre en avant (en encadrant par exemple) les phrases précisant que la LD précise des règles supplémentaires pour la préparation des médicaments stériles, et que l'ensemble des dispositions générales relatives à la réalisation, au contrôle de la qualité, au management du système de la qualité pharmaceutique et à la documentation est applicable aux préparations stériles.

Il est discuté de la place des MTI dans la ligne directrice.

Il est décidé de ne pas faire apparaître les MTI dans ce paragraphe, mais de les indiquer clairement lorsque les niveaux de risque sont discutés dans le paragraphe Généralités. La phrase suivante est ajoutée :

« *le risque pour le personnel et pour l'environnement* :

- *Substances actives toxiques comme les médicaments présentant des risques Cancérigène Mutagène Reprotoxique (CMR) répertoriés, ou dont les données scientifiques démontrent un risque toxique, (par exemple les antibiotiques médicaments cytotoxiques, antiviraux et radiopharmaceutiques)*
- *Les médicaments d'origine biologique et les médicaments contenant tout ou partie d'Organismes Génétiquement Modifié incluant les médicaments de thérapie innovante. »*

GENERALITES

Il est proposé de supprimer les points 1 et 2 qui sont mieux définis dans le paragraphe Locaux.

Procédé de préparation :

¹ Issu de l'USP <795> et normes Canadienne

Il est précisé que si la MPUP est une spécialité pharmaceutique stérile, la préparation aseptique est le procédé le plus approprié.

La définition du système clos est discutée. La notion de procédé de transfert est proposée pour clarifier la définition :

« Préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos

Il s'agit d'un procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus, uniquement assuré par un dispositif de prélèvements (une seringue, une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile). Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement»

Risque pour le personnel et pour l'environnement :

Deux niveaux de risques sont identifiés en fonction de la présentation et des manipulations réalisées sur les produits à risque.

Des exemples sont donnés :

- Un risque élevé correspondant à la manipulation de produits pulvérulents en système ouvert.
- Un risque faible correspond à la manipulation de spécialité pharmaceutique stérile « étanche ».

PERSONNEL

Les membres demandent à avoir une clarification sur le personnel réalisant les préparations et les prestataires entrant dans la ZAC.

Une nouvelle version de ce paragraphe sera proposée au prochain CSST.

Il est précisé qu'une personne ne pourra réaliser une préparation stérile à destination d'un patient que si elle a réussi avec succès l'évaluation de sa formation pour la réalisation des médicaments stériles.

La suite du document sera étudiée lors du prochain CSST.

4. Glossaire

Ce document sera discuté lors du prochain CSST.

Agenda :

La prochaine réunion du CSST est fixée au 17 janvier 2019 de 14h à 17h30 et aura notamment pour objectif de discuter 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 ceux-ci ne doivent en aucun cas les diffuser en dehors de ce cadre restreint.