

Numéro unique de document : CSST 190-2018 - 7/20 - 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°7 / 20

Séance du jeudi 21 mars 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 checked="" type="checkbox"/> | <input 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 type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| An Lê | ANSM Chef de pôle GENER PREPOM | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Laurence Malec | ANSM Evalueur DPAI | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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°6/19 | | Pour adoption | | | | |
| 2. | Glossaire | | | | | | |
| 2.1 | Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST | | Pour adoption | | | | |
| 3 | Annexe II : catégorisation des préparations pharmaceutique | | | | | | |
| 3.1 | Présentation d'éléments de réflexion | | Pour discussion | | | | |
| 3.2 | Proposition d'une notice de lecture | | Pour adoption | | | | |
| 4 | LD1 : préparation de médicaments stériles | | | | | | |
| 4.1 | Présentation des modifications | | Pour adoption | | | | |

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 et de signaler tout conflit qui n'aurait pas été répertorié.

Un membre indique qu'il participera au mois d'avril à un congrès pharmaceutique dans lequel il sera orateur et sera rémunéré.

Toutes les DPI sont à jour.

1.2 Adoption de l'ordre du jour

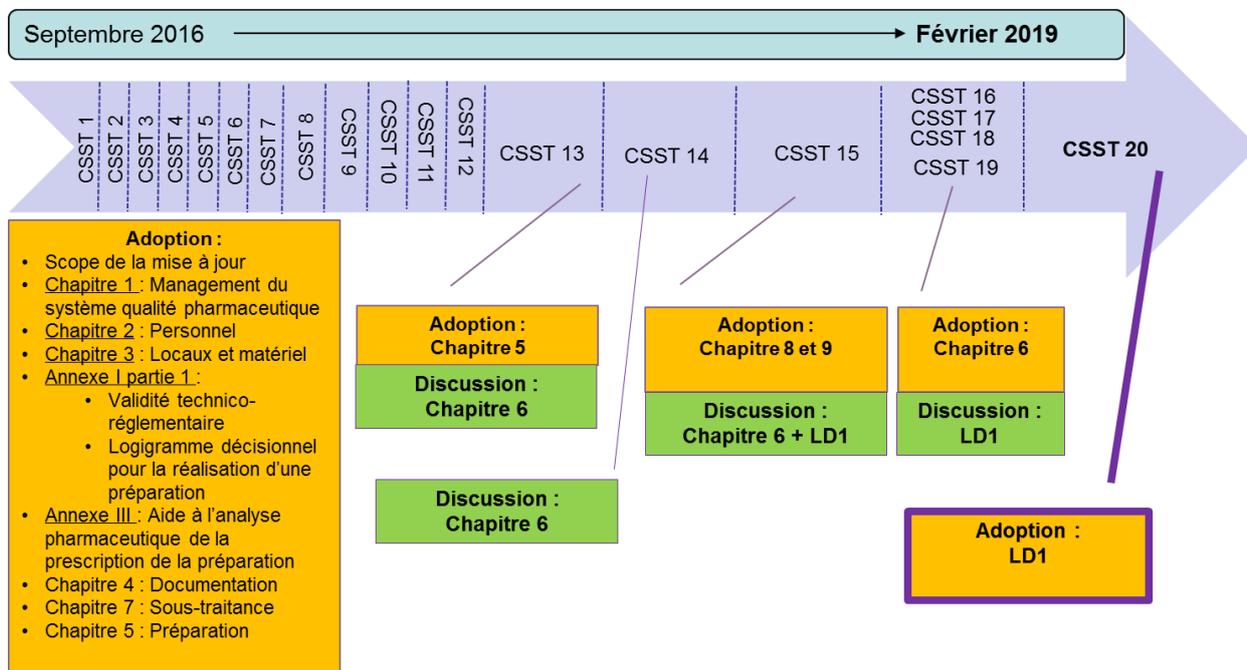
| Question posée | Adoption du nouvel ordre du jour | |
|--|----------------------------------|--------------------|
| Votes | | |
| Nombre de présents | | 8 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global | | 8 sur 8 |
| Nombre d'avis favorables | | 8 |
| Nombre d'avis défavorables | | 0 |
| 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° 6/19

| Question posée | Adoption du compte rendu de la séance n° 6/19 | |
|--|---|--------------------|
| Votes | | |
| Nombre de présents | | 8 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global | | 8 sur 8 |
| Nombre d'avis favorables | | 8 |
| 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 |
| | | |

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité sans modifications.

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



2. Glossaire

Une présentation du glossaire est faite par l'ANSM.

La version 2019 est étoffée par rapport à celle de 2007 puisqu'elle passe de 72 termes à environ 120.

Cette nouvelle version résulte d'une compilation de différents glossaires en vigueur, notamment : BPF, PIC'S, Pharmacopée européenne, Résolutions du Conseil de l'Europe sur l'assurance qualité des médicaments préparés en pharmacie pour le besoins particuliers d'un patient, académie de pharmacie.

Pour son étude, elle se présente sous la forme d'un tableau. Pour certains termes, il est proposé plusieurs définitions ; l'origine des définitions est indiquée en regard. Il est demandé aux membres du CSST de choisir la définition qui leur semble la plus adaptée. Les nouvelles définitions proposées apparaissent avec un code couleur (bleu).

Les premières définitions sont discutées. Il sera nécessaire de revoir le dernier tiers des termes.

3. Annexe II : catégorisation des préparations pharmaceutiques

1.1 Catégories des préparations pharmaceutiques :

Il est rappelé que c'est le chapitre 1 (Management du système qualité pharmaceutique) qui introduit l'annexe II. C'est un outil destiné à aider les structures réalisant des préparations pharmaceutiques à travailler sur une évaluation du risque : « *L'évaluation du risque de la préparation permet de définir les*

niveaux d'exigences adaptés à la réalisation de cette dernière. Cette évaluation prend en compte notamment :

- la substance active ;
- la voie d'administration ;
- la forme pharmaceutique ;
- les opérations pharmaceutiques réalisées ;
- le nombre de patients potentiels pour lesquels la préparation est réalisée.

Un tableau permettant une catégorisation des préparations pharmaceutiques est présenté (cf. annexe II). »

Son titre est discuté :

Afin de préciser que ce tableau est un exemple de démarche d'évaluation de risque, le titre est modifié :

« *Catégories des préparations pharmaceutiques : exemple de démarche d'évaluation des risques* ».

Le tableau est également rediscuté. Afin de de garder une cohérence sur les risques, les lignes 18 et 19 discutant respectivement des opérations pharmaceutiques de mélange et de remplissage sont supprimées du tableau.

Le terme prise d'essai est remplacé par « *mesure ou pesée des MPUP* ».

Le tableau modifié est adopté par les membres du CSST.

| | A | B | C | D | E |
|----|---|--|---|--|--|
| 1 | Catégories de préparations pharmaceutiques | | | | |
| 2 | RISQUES | | Catégorie 1 : risque faible | Catégorie 2 : risque moyen | Catégorie 3 : risque élevé |
| 3 | Substance active | Référentiel Qualité | Spécialité autorisée | Substance inscrite à la Pharmacopée | Substance non inscrite à la Pharmacopée |
| 4 | | Toxicité | ni en catégorie 2 - ni en catégorie 3 | produits allergisants, produits irritants | Cancérigène - Mutagène - Reprotoxique |
| 5 | | Stockage | Pas de condition particulière de stockage | Condition particulière de stockage | Non applicable |
| 6 | | Inscrite sur la liste des substances vénéneuses | NON OUI : voie cutanée uniquement | OUI: Liste II, enfant > 12 ans hors voie cutanée | OUI : Liste I, stupéfiant et toute substance vénéneuse destinée aux enfants < 12 ans hors voie cutanée |
| 7 | Voies d'administration | Cutanée | Préparation semi-solide, préparation liquide, préparation solide (poudre) | Non applicable | Préparation stérile semi-solide, liquide, solide |
| 8 | | Buccale | Préparation liquide (gargarisme, bain de bouche...), pâte | Non applicable | Non applicable |
| 9 | | Orale | Préparation liquide, préparation solide (poudre orale) | Suspension buvable, émulsion, gélule | Non applicable |
| 10 | | Nasale | Préparation liquide | Préparation semi-solide | Non applicable |
| 11 | | Auriculaire | Préparation liquide | Préparation semi-solide (pommade, crème) | Non applicable |
| 12 | | Vaginale | Préparation liquide | Ovule | Non applicable |
| 13 | | Rectale | Préparation liquide | Suppositoire, mousse, émulsion | Non applicable |
| 14 | | Ophthalmique | Non applicable | Non applicable | Préparation stérile liquide, semi-solide |
| 15 | | Parentérale | Non applicable | Non applicable | Préparation injectable (solution, émulsion, suspension) et préparation pour perfusion (solution et émulsion) |
| 16 | Opérations pharmaceutiques | Mesure ou pesée des MPUP | de l'ordre du décigramme ou du décilitre près (0,1) | de l'ordre du centigramme ou du centilitre près (0,01) | au milligramme ou millilitre près (0, 001) |
| 17 | | Broyage | Non applicable | Mortier pilon | Autre(s) équipement(s) |
| 18 | | Stérilisation | Non applicable | Non applicable | toutes opérations |
| 19 | Nombre de patient destinataire d'un lot de préparation | | lot destiné à 1 patient | lot destiné à plusieurs patients | lot destiné à plusieurs patients |

1.2 Utilisation du tableau

Une « notice d'utilisation » est présentée aux membres du CSST. Elle permet de mieux appréhender l'outil.

Un rapide descriptif des 3 catégories est proposé ainsi qu'un exemple de lecture.

Un membre du CSST souhaiterait que l'information suivante soit ajoutée : « *Les préparations classées dans la catégorie 3 peuvent être soumises à autorisation des Agences Régionales de Santé* »

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

1.3 Définition du lot.

La définition du lot suivant est rediscutée :

« **LOT** : Quantité définie d'une MPUP, d'articles de conditionnement et de produits, permettant de réaliser une préparation en une opération ou en plusieurs séries d'opérations, telles qu'elles puissent être considérées comme homogènes (c'est-à-dire identiques les unes par rapport aux autres).

Notes :

- L'homogénéité est notamment évaluée en fonction du process de préparation (ex. gélules) :
 - o Pesée
 - o Mélange
 - o Arasage
 - o Conditionnement
- 1 lot de préparation terminée peut être composé de 1 ou plusieurs unités considérées comme homogènes.
- Une préparation magistrale pour un seul patient peut correspondre à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formule identique dont la préparation est commune peuvent constituer un lot ; une préparation hospitalière ou officinale peut également correspondre à un lot.»

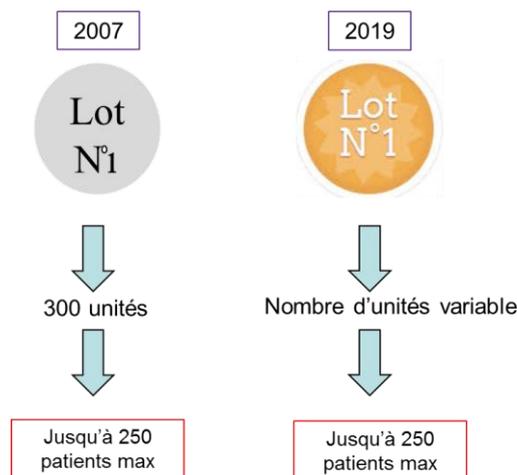
Il est demandé d'ajouter dans « les notes » une définition de la préparation faite « en série ». Ces préparations sont souvent réalisées avec un mode opératoire identique, les unités sont réalisées les unes à la suite des autres. Il est rappelé que pour être un lot, l'homogénéité des unités doit être démontrée.

C'est pourquoi pour cette organisation de production (comme l'utilisation des « robots » pour la fabrication de préparations stériles), si un risque existe d'une non-homogénéité des unités les unes par rapport aux autres, l'utilisation de sous-lots peut être envisagée afin d'échantillonner et de contrôler le lot de façon à confirmer son homogénéité.

Une proposition de rédaction sera proposée lors du prochain CSST.

1.4 Proposition du nombre d'unité par lot.

La démarche d'afficher une limite sur un nombre de patients impactés pour un lot de préparation est adoptée par les membres du CSST.



Il est également adopté l'utilisation de cette notion dans le tableau de l'annexe II :

Si 1 lot impacte 1 patient --> catégorie 1

Si 1 lot impacte plusieurs patients --> catégories 2 ou 3.

Il est proposé d'intégrer la définition du nombre d'unités par lot ainsi qu'une explication de son calcul dans la définition du lot.

Une proposition sera présentée au prochain CSST.

4. LD1 : préparation de médicaments stériles

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

1.1 Un nouveau plan est à nouveau 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 « *GENERALITES* » au paragraphe « *PREPARATION ET CONDITIONNEMENT* ».
- Le paragraphe « *LOCAUX* » est renommé : « *LOCAUX ET EQUIPEMENT* » permettant d'y intégrer les isolateurs et les postes à flux d'air unidirectionnel dans ce paragraphe.

1.2 Discussion autour des notions de stérilisation et de désinfection

Lors du dernier CSST, les membres ont souhaité utiliser :

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

L'utilisation du terme « à cœur » pose débat.

Il est proposé pour :

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

Une note de bas de page définissant la stérilisation de contact comme étant une bio-désinfection sera ajoutée.

1.3 Paragraphe : LOCAUX

Point 58. Ce point traite du taux de renouvellement d'air (air neuf).

Certain membre souhaiterait être plus précis sur ce sujet.

Le renouvellement en air neuf est discuté essentiellement dans le code du travail :

Dispositions introduites par le Décret N°2008-244 du 7 mars 2008

- Article R4222-11

Pour chaque local à pollution spécifique, la ventilation est réalisée et son débit déterminé en fonction de la nature et de la quantité des polluants ainsi que, le cas échéant, de la quantité de chaleur à évacuer, sans que le débit minimal d'air neuf puisse être inférieur aux valeurs fixées à l'article R. 4222-6

- Article R4222-6

Lorsque l'aération est assurée par ventilation mécanique, le débit minimal d'air neuf à introduire par occupant est fixé à 60 m³/ h »

C'est le brassage de l'air qui favorise l'élimination des contaminants et donc de maintenir les caractéristique de la ZAC.

Il n'est donc pas nécessaire d'indiquer dans les BPP un taux cible pour le renouvellement d'air, à la différence du taux de brassage qui doit être connu et adapté en fonction de la classe voulue.

Nettoyage-désinfection des ZAC

Il est décidé de ne pas utiliser le terme Bio-nettoyage et de garder le terme « nettoyage-désinfection »

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

Agenda :

La prochaine réunion du CSST est fixée au 12 avril 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.