

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°9 / 22

Séance du vendredi 24 mai 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurence Malec	ANSM Evalueur DPAI		<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 : 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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>						
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°8/21		Pour adoption				
<b>2.</b>	<b>LD1 : préparation de médicaments stériles</b>						
2.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Pour adoption				
<b>3</b>	<b>BPP lecture « éditoriale »</b>						
3.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Pour adoption				
<b>4</b>	<b>Présentation « Modalisa »</b>						
4.1	Outil de recueil des commentaires pendant l'enquête publique		Pour information				

## 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 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.

Toutes les DPI sont à jour.

### 1.2 Adoption de l'ordre du jour

Question posée		Adoption du nouvel ordre du jour
<b>Votes</b>		
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
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Propositions d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### 1.3 Adoption du compte rendu de la séance n° 8/21

Question posée		Adoption du compte rendu de la séance n° 8/21
<b>Votes</b>		
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
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Propositions d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

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

## 2. Décret PUI

A la demande des membres du CSST, un temps d'échange est consacré au décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur.

Il est rappelé que la rédaction du décret a été pilotée par la DGS et non par l'ANSM.

## 3. LD1 : préparation de médicaments stériles

Les modifications proposées par les membres du CSST sont présentées. Les éléments adoptés par le CSST sont les suivants :

- Définition de la préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos (point 18) :

« 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.

Le transfert du produit stérile est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvement (une seringue, une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile), de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement. »

- Le risque faible de contamination microbiologique (point 28) :

« La préparation est réalisée par un procédé de transfert en système clos avec du matériel stérile et à usage unique dans une ZAC adaptée et avec des MPUP stériles ou des spécialités pharmaceutiques stériles, alors le risque de contamination microbiologique est considéré comme faible. »

- Le risque élevé de contamination microbiologique (point 29) :

« Au moins une des étapes de la préparation est réalisée selon un procédé en système ouvert, alors le risque de contamination est considéré comme élevé. »

- Point 51 :

« Une zone est prévue pour le dé-cartonnage. En effet, pour la réalisation de préparations stériles, les produits sont ~~dépourvus~~ déconditionnés de leurs conditionnements secondaires emballages (boîtes cartonnées) en dehors de la zone de préparation »

- Point 54 :

« Il est démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut ~~par exemple~~ éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour la préparation. »

- Point 132 :

« Les stockages sont limités au strict minimum dans les ~~locaux~~ ZAC de classes A et B. Dans les ZAC de classe C et D les stockages y sont limités.»

- Point 145 :

« Dans le cas où la réalisation des préparations fait intervenir un procédé identique, un plan spécifique d'échantillonnage microbiologique peut être réalisé. Ce plan spécifique devra être représentatif du moment de production étudié et devra prendre en compte tout changement intervenu dans le procédé (par exemple le changement de personnel) processus. »

- Point 153 :

« Un plan d'échantillonnage est défini et comprend l'analyse d'échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface. Il tient compte d'une analyse de risques, des normes ISO en vigueur et définit notamment les lieux, la fréquence et le nombre de prélèvements. »

- Tableau 3 :

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

- Tableau 4

<b>Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones / pièces de la ZAC au repos</b>	
Particulaire (cf. tableau 1)	1 fois / an
Microbiologique (cf. tableau 9)	1 fois / an
<b>Vérification des paramètres de la CTA</b>	
Intégrité des filtres	1 fois / an
Taux de brassage horaire	1 fois / an
Taux renouvellement air neuf	1 fois / an
Vitesse de l'air, débit, cascade des pressions ( <i>différentiel de pression entre toutes les salles de la ZAC concernée</i> )	1 fois / an
<b>Vérification de l'état fonctionnel</b>	
Portes de SAS	1 fois / an
Déclenchement des alarmes	1 fois / an
<b>Vérification du procédé de préparation (aseptique)</b>	
Test de répartition aseptique	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
<b>Pour les isolateurs</b>	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois/an
Test d'étanchéité (y compris de ces annexes)	1 fois / an
Contrôle microbiologique de stérilisation de contact lié à la charge de l'isolateur	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Essai du générateur d'agent stérilisant	1 fois / an Après une maintenance
<b>Pour les postes à flux d'air laminaire</b>	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Laminarité du flux	1 fois / an
Absence de fuites hors du poste de travail	1 fois / an

- Tableau 10

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A ( <i>classe B, C ou D</i> )
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièremet et du procédé utilisé
Empreinte gant manipulateur au contact du produit	Quotidien <i>en fin de session de travail</i>	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièremet et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Trimestriel- <i>Mensuel</i>	Trimestrielle <i>Si classe B : mensuel</i> <i>Si classe C : trimestriel</i> <i>Si classe D : semestriel</i>

- Tableau 11 :

Surveillance des locaux et des équipements « en routine »	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début <i>de journée de travail</i> et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début <i>de journée</i> de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début <i>de journée</i> de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air laminaire	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début <i>de journée</i> de travail et aussi souvent que nécessaire

#### 4. BPP lecture « éditoriale »

Une version regroupant tous les chapitres validés (1 à 9) a été envoyée aux membres du CSST pour qu'ils puissent la commenter.

Seuls les commentaires de fond seront discutés.

##### Chapitre 2 :

Il est demandé de clarifier ce qui appartient à la formation dite initiale (celle apportée par la formation scolaire) et à la formation attendue sur le lieu de travail.

« 2.1 Tous les membres du personnel ont connaissance des principes d'assurance qualité qui les concernent ; il convient de leur assurer une formation au poste de travail et une formation continue permettant notamment, de connaître les instructions d'hygiène et de sécurité en rapport avec l'activité exercée. »

##### Chapitre 3 :

Le point 3.15 est précisé : « Pour la réalisation des préparations de catégories 1, 2 et 3 *non stériles ou non CMR*, l'utilisation de zones est possible. »

Le point 3.24 soulève des difficultés d'organisation, il est décidé de supprimer le point suivant : « *pas de réalisation de préparations différentes dans une même zone simultanément* » car cette notion est déjà précisée dans le point 3.22.

**Chapitre 4 :**

Le titre « *Contrôle en cours et ou à la fin de préparation (annexe I partie 3)* » est modifié : « *Contrôle en cours et en fin de préparation (annexe I partie 3)* »

L'ANSM propose un tableau permettant de faire un lien entre les documents présentés dans ce chapitre et leur durée d'archivage.

Documents		Durée minimale de conservation	Observations
<b>Analyse prescription d'une préparation</b>	Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire	Selon règlement interne à l'établissement	Chapitre 1 / Annexe I
<b>Dossier de préparation</b>	validité technico-réglementaire	5 ans après la date de péremption du dernier lot produit	Annexe II / Chapitres 1, 4, 5, 6
	description du procédé et définition des spécificités		
	description des contrôles		
<b>Dossier de lot</b>	Partie préparation	1 an au moins après la date de péremption du lot concerné	Chapitres 1, 4, 5, 6
	Partie conditionnement		
	Partie contrôle		
	Partie assurance qualité		
<b>Essai clinique</b>	Documents relatifs à chaque lot de médicaments expérimentaux, ainsi que pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales	5 ans après la fin de l'essai ou de l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé	Art. R.5124-57-6 du CSP et Décision ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication.
<b>Registres</b>	Livre-Registre des préparations	10 ans. Il est possible de faire une référence au dossier de lot	Chapitre 4 / Art. R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP
	Registre des contrôles réalisés à réception des MPUP	Selon règlement interne à l'établissement	Chapitres 4, 5
<b>Documentation qualité</b>	Cahiers de laboratoire	Selon règlement interne à l'établissement. Pour les cahiers de laboratoire : 5 ans après la date de péremption du dernier lot produit	Chapitre 4, 5, 6
	Cahier de suivi des matériels, des équipements et installations		
	Enregistrement relatifs à la qualité		

**Chapitre 5 :**

Ajout du point 5.47 : « *La pesée ou la mesure du volume des matières premières est réalisée de manière à ne pas altérer leurs qualités physico-chimiques et/ ou microbiologiques ni, si c'est le cas, rompre leur stérilité. La manipulation des matières premières, notamment pendant cette opération de pesée ou de mesure du volume, ne doit pas représenter un risque de contamination de l'environnement. La suite du document sera discutée lors du prochain CSST.* »

**Chapitre 6 :**

Ajout du point 6.32 : « *La réception des MPUP est enregistrée chronologiquement. Les MPUP reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation.* »

La définition de la libération pharmaceutique est précisée au 6.70 : « La décision de libération de la préparation et son enregistrement sont réalisés par un pharmacien. C'est cette libération qui est appelée libération pharmaceutique de la préparation. »

#### Chapitre 7 :

Le CSST souhaite clarifier les responsabilités des différents acteurs.

Le 7.20 est modifié afin de préciser que le sous-traitant est responsable de la libération pharmaceutique de la préparation qu'il réalise. « Le sous-traitant est responsable de la libération pharmaceutique de la préparation qu'il réalise. L'émission d'un certificat de libération des lots daté et signé par le pharmacien responsable des préparations est à envoyer au donneur d'ordre avec la préparation terminée. »

Le paragraphe 7.25 qui prévoyait que le donneur d'ordre ou le sous-traitant pouvait être responsable de la libération de la préparation est supprimé.

Le texte prévoit que la responsabilité de la dispensation de la préparation soit portée par le donneur d'ordre (7.13). Le texte précise les contrôles à réaliser et à tracer à la réception de la préparation afin d'éviter des erreurs :

« 7.12 Dans tous les cas, le pharmacien qui dispense la préparation réalise et trace un contrôle à réception de la préparation afin de s'assurer notamment :

- du bon étiquetage de la préparation ;
- de la concordance entre la préparation et la prescription ou la commande de préparations hospitalières ou de préparations officinales ;
- de l'intégrité physique du conditionnement. »

#### **5. Enquête publique : présentation de « Modalisa®**

Pour la réalisation et le suivi des commentaires liés à l'enquête publique du texte discuté, l'ANSM propose d'utiliser l'outil suivant : MODALISA®

Un formulaire de connexion est à compléter par les personnes souhaitant faire des commentaires sur le texte. Une présentation est faite aux membres du CSST.

La mise en enquête publique est prévue courant Juin.

#### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 28 juin 2019 de 14h à 17h30 et aura notamment pour objectif l'examen de la LD2.

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.