

Numéro unique de document : CSST190-2018/1-14/3  
Date document : 28/09/2018  
Direction : GENER  
Pôle : PREPOM  
Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation : Poursuite des travaux N°1 / 14

Séance du mardi 11 septembre 2018 de 14h00 à 17h00, en salle A015

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		<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 EVAL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie Salomon	ANSM Directeur 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	Renouvellement du CSST						
1.2	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption				
1.3	Adoption du compte rendu de la séance n°13		Pour adoption				
<b>2.</b>	<b>Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique</b>						
2.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Pour adoption				
<b>3</b>	<b>Chapitres 8 (réclamations et rappels de préparations) et 9 (auto-inspection)</b>						
3.1	Présentation des chapitres		Discussion				

### 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 Renouvellement du CSST

La création d'un nouveau CSST a été nécessaire, l'actuel étant arrivé à échéance. Il est nommé : « Révision des Bonnes Pratiques de Préparation : Poursuite des travaux », avec une reconduction de la nomination des membres.

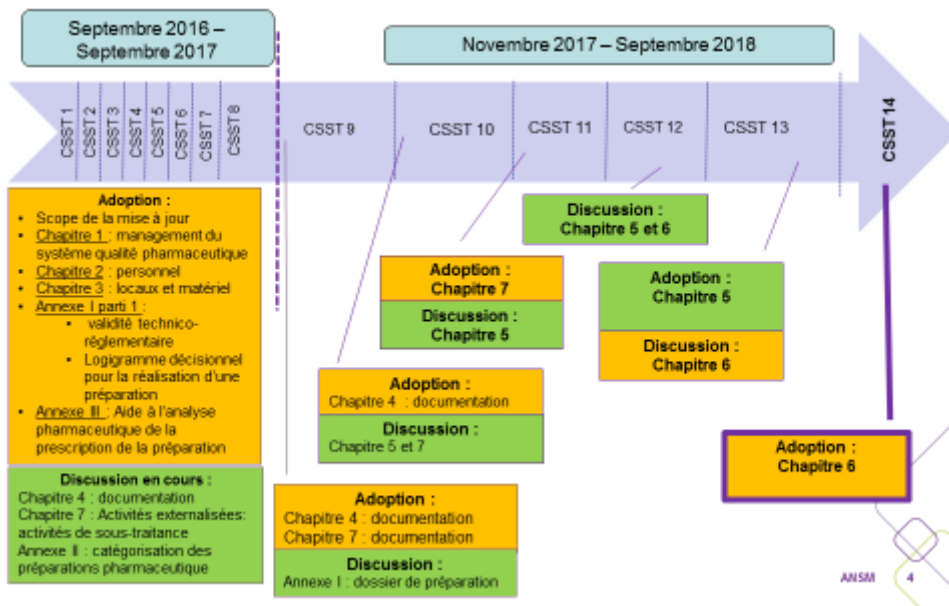
### 1.2 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
<b>Votes</b>		
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
<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°13

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n°13	
<b>Votes</b>		
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
<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>

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



## 2. Chapitre 6 : Contrôle de la qualité pharmaceutique

### Questions autour du chapitre 6

#### 6.4 Contrôle des MPUP et des articles de conditionnement :

- 6.4.1 Généralité :

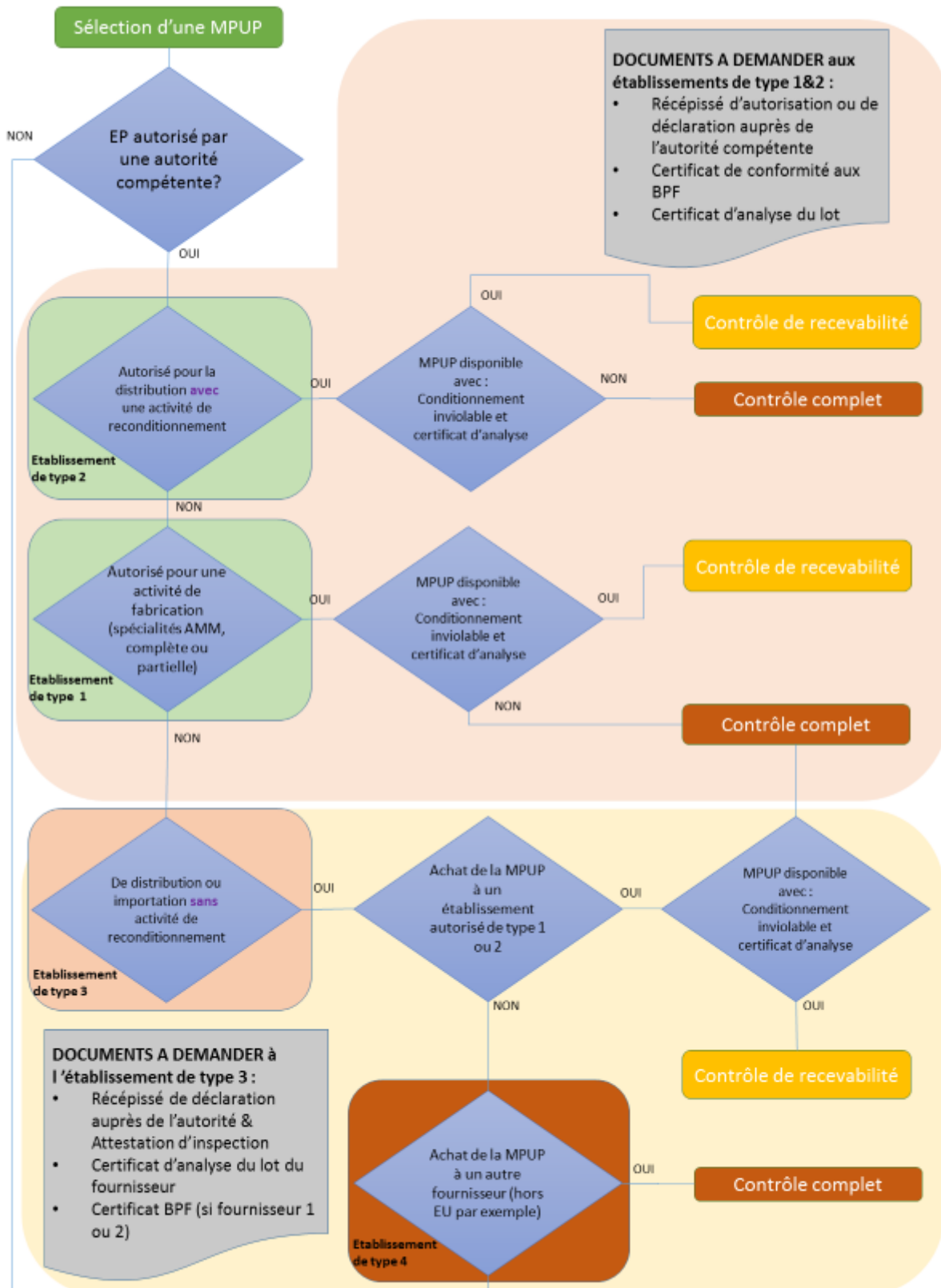
Il est discuté de la nécessité de tracer la décision d'acceptation des articles de conditionnement dans un registre manuscrit et/ou informatisé.

Il est décidé de clarifier cette traçabilité. Seuls les articles de conditionnement stériles devront être enregistrés dans le registre car ce sont les articles de conditionnement les plus à risque.

- 6.4.2 Proposition d'une orientation du contrôle en fonction de la sélection du fournisseur :
  - 2 niveaux de contrôle :
    - 1 contrôle de « recevabilité »
    - 1 contrôle « complet »

Le logigramme suivant est discuté (page suivante) :

Suite aux discussions, le groupe souhaite que sur le logigramme, des informations plus précises concernant le type d'établissement pharmaceutique (noté 1,2,3 et 4 dans le document) soient indiquées. Une seconde version de ce logigramme sera alors proposée lors du prochain CSST.



Ne pas confondre le certificat BPF et l'attestation d'inspection.

L'utilisation de MPUP provenant d'un établissement de type 4 ne doit être envisagée qu'en dernier recours.

En parallèle, il est discuté de la possibilité d'approvisionnement via des filières hors EU.

Il est rappelé que cette voie d'approvisionnement est possible, mais qu'un contrôle complet doit être réalisé à réception de la Matière Première à Usage Pharmaceutique.

L'ANSM fait observer que le Canada est un membre de la Pharmacopée européenne. La qualité des MPUP est donc plus « similaire » de celle demandée par l'Europe, ce qui n'est pas le cas pour les États-Unis.

Une demande à la Direction de l'inspection pourra être faite afin de savoir si nous pouvons accepter en France des MPUP en provenance du Canada ; et si oui, les contrôles à réaliser.

La disponibilité de ces produits hors UE devrait être discutée avec les EP autorisés à distribuer des MPUP afin qu'ils puissent les proposer dans leur catalogue de vente.

La place du Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia (CEP certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée) dans le texte est discutée. Il est prévu de préciser son utilité au 6.4.2.4 : « Pour les matières premières décrites à la pharmacopée, la conformité à la monographie est démontrée. La conformité à la monographie de la pharmacopée suppose que la monographie soit adaptée au contrôle de la matière première, en fonction du mode de préparation. Les CEP1 (Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia), disponibles chez le fournisseur, sont réputés démontrer la capacité des méthodes de la monographie à contrôler efficacement la matière première objet du certificat. » Le CEP est un gage de qualité.

- 6.4.3 Les dates de péremption des MPUP :

Il est précisé que si un conditionnement ne possède pas de date de péremption, le pharmacien doit refuser le conditionnement.

Afin d'être en cohérence avec cette proposition, il est nécessaire de faire évoluer la vérification de la recevabilité en ajoutant la vérification de la présence de la date de péremption sur tous les conditionnements.

- 6.4.4 La date limite d'utilisation

Afin que cette notion soit présente mais pas contraignante pour les utilisateurs, la phrase suivante est adoptée : « Pour les MPUP pour lesquelles le fournisseur donne l'information, la date d'ouverture et de fin d'utilisation sont indiquées, cette information est clairement notée sur le conditionnement ».

Remarque générale :

Toutes les dérogations liées à l'urgence sont supprimées dans le chapitre 6 et ceux afin que cette « urgence » ne puissent pas être utilisées comme étant « normale » dans les organisations.

- 6.5.3 Présentation d'exemple de contrôle à minima pouvant être réalisé sur les préparations terminées:

« Exemples de contrôles pouvant être attendus (liste non limitative) :

- Pour toutes les formes pharmaceutiques :
  - Un contrôle de l'aspect pharmacotechnique (quantité et qualité de MPUP mis en œuvre, caractère organoleptique de la préparation, rendement...)
  - Un contrôle de l'étiquetage
- Pour les formes pharmaceutiques unitaires, un essai de variation de masse est réalisé selon la Pharmacopée ou selon une méthode adaptée et équivalente à la Pharmacopée. Son absence de réalisation est justifiée dans le dossier de préparation.
- Pour les formes pharmaceutiques multi-doses, une vérification des quantités (volume, masse,...) est réalisée, le cas échéant le dispositif d'administration est contrôlé. »

Remarque :

Il est discuté de la nécessité de proposer une annexe aidant la prise de décision lors de la réalisation d'un contrôle d'uniformité de masse. Cette annexe sera proposée aux membres lors du prochain CSST.

<sup>1</sup> <https://www.edqm.eu/fr> onglet certificat de conformité

Place des contrôles physico-chimiques pour les préparations terminées :

Le principe de demander un contrôles physico-chimique sur les préparations terminées destinées à être stockées ou lorsqu'un lot de préparation est destiné à plusieurs patients est adopté par les membres du CSST. Les phrases suivantes sont proposées et adoptées :

*« Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu' un lot de préparation est destiné à plusieurs patients, des contrôles physico-chimiques sont réalisés, L'absence de contrôles ou d'un nombre restreint de contrôles est justifié dans le dossier de préparation.*

*Si pour des raisons techniques ce contrôle n'est pas mis en place, la mise en œuvre d'un ou plusieurs contrôles intermédiaire ou final permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée est mis en place.*

*Les contrôles physico-chimiques sur la préparation terminée ne sont pas attendus pour les préparations de catégorie 1 ou 2. »*

Ce principe sera inséré dans le paragraphe 6.6 Stratégie du contrôle libératoire.

#### 6.8 Contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique des préparations terminées.

- Date limite d'utilisation (DLU)

Les discussions ont porté sur la détermination d'une date limite d'utilisation pour les préparations terminées. 3 options sont possibles :

- Soit on reste comme BPP 2007
- Soit on modifie la DLU maximum définie par le texte de 2007
- Soit on ne met pas de date limite d'utilisation

La phrase des BPP de 2007 est discutée :

*« En l'absence de données disponibles, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. »* Cette phrase ne fait pas l'unanimité. La DLU devrait être limitée en fonction du risque de la préparation (forme pharmaceutique, composition...).

Il est souligné que la lecture de : « en l'absence de données disponibles » doit obliger le pharmacien à se poser la question d'une DLU « juste » de la préparation à réaliser en fonction des critères pharmaceutiques (forme, composition...).

L'exemple néerlandais est discuté : ce pays donne des DLU en fonction de la forme pharmaceutique. l'ANSM pourrait reprendre les extraits du Formulaire des Pays-Bas relatifs aux DLU appliquées selon les différentes formes pharmaceutiques.

- Contrôle de la stabilité microbiologique

Pour le contrôle de la stabilité microbiologique, le référentiel opposable est la Pharmacopée. Il est important de noter cette notion dans le texte. ce type d'études peut être difficile à réaliser, mais il est toujours possible de sous-traiter les essais.

### **3. Chapitres 8 (réclamations et rappels de préparations) et 9 (auto-inspection)**

Ces chapitres seront discutés lors de prochaine séance.

#### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 19 octobre 2018 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif d'adopter les travaux sur le chapitre 6. Auparavant, l'ANSM fera parvenir par mail aux experts le chapitre 6 amendé.

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.