

Numéro unique de document : CSST190-2018/3-16/3  
Date document : 28/11/2018  
Direction : GENER  
Pôle : PREPOM  
Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°3 / 16

Séance du mardi 13 novembre 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 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 (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"/>	<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	Point DPI		Pour adoption				
1.2	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption				
1.3	Adoption du compte rendu de la séance n°15		Pour adoption				
<b>2.</b>	<b>Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique</b>						
2.1	Matière première et certificat BPF		Pour information				
2.2	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				
<b>4</b>	<b>LD1 : préparation de médicaments stériles</b>						
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		
					<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.

Un participant annonce qu'il doit y faire figurer un élément supplémentaire (invitation à un congrès). Il est pris note de l'information.

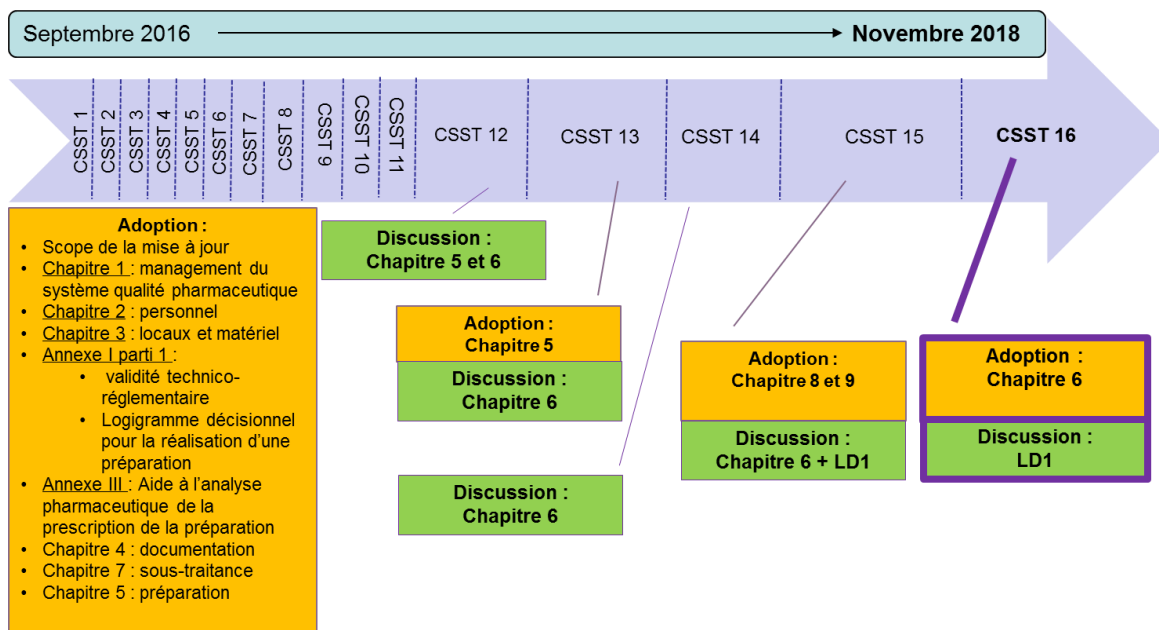
### 1.2 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'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° 2/15

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n° 2/15	
<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>

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



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

### 2.1 Matière première et certificat BPF

A la suite d'un nombre important de questions sur les certificats BPF et attestations d'inspections délivrées par l'ANSM, un inspecteur travaillant à la Direction de l'Inspection est invité au CSST afin de présenter ces différents documents.

Une présentation du pôle en charge de l'inspection des matières premières à usage pharmaceutique est faite.

Ce pôle a en charge :

- la délivrance d'autorisations aux établissements qui fabriquent, importent et distribuent des Substances Actives (SA) ;
- leur inspection (en France  $\frac{3}{4}$  de l'activité d'inspection et pays tiers (Inde et Asie)).

Pour information, les inspections sont basées sur les référentiels suivants : CSP, les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives, les Bonnes Pratiques de Distribution des substances actives de médicaments à usage humain.

Il est précisé que pour les excipients aucun référentiel n'est opposable pour l'inspection de ces MPUP. Une ligne directrice européenne définit que c'est l'utilisateur qui a la responsabilité d'établir, sur la base d'une analyse de risques, le niveau de bonne pratique applicable à la fabrication des excipients. Si une monographie est décrite à la pharmacopée, son utilisation est requise.

A la suite d'une inspection et en fonction du résultat, il peut être donné par l'ANSM :

- une conformité (certificat de conformité au BPF pour les SA par exemple)
- ou une attestation (pour les excipients ou pour la distribution)

EudraGMP est une base de données européenne en ligne pour tous. Elle regroupe l'ensemble des résultats des inspections pour les substances actives. On y retrouve donc :

- les certificats de conformité délivrés par l'ANSM.
- Mais également des relevés de non-conformité.

Cette base de données est consultable à l'adresse suivante : <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/selectLanguage.do>

### **Le certificat BPF :**

Le certificat BPF est donné pour la fabrication de SA incluant le conditionnement. Si des activités de contrôle sont réalisées sur cette SA, elles seront notées dans le certificat.

Le certificat fait toujours suite à une inspection.

Cette inspection n'est pas obligatoire ni automatique. Cette inspection est réalisée si :

- l'établissement le demande
- dans le cadre de la planification du programme d'inspection par l'ANSM

Le certificat n'est pas donné pour l'ensemble des fabrications de l'établissement mais est réalisé pour une ou plusieurs substances actives.

Les certificats sont enregistrés dans la base EudraGMDP en accès public. Les certificats sont renseignés en anglais.

Dans ce certificat on peut trouver les informations suivantes :

- Partie 1 :
  - numéro du certificat
  - le nom du fabricant et son adresse
  - date d'inspection (ce qui déclenche le début de validité du certificat),
- Partie 2 (opérations effectuées : fabrication / conditionnement / contrôle):

Cette partie liste les substances pour lesquelles le certificat BPF est émis et les opérations réalisées :

- Description du processus de fabrication
- Etape de conditionnement primaire (au contact du SA)
- Etape de conditionnement secondaire
- Type de contrôle réalisé

Un certificat est valable au moins 3 ans à partir de la date d'édition. Au-delà, il faut contacter l'autorité émettrice pour savoir si le certificat peut être prolongé. Un certificat ne peut être valable plus de 5 ans.

Aucune information sur les quantités fabriquées ou conditionnées n'est disponible dans le certificat.

### **Point sur les établissements réalisant une ou plusieurs opérations de reconditionnement :**

Il est considéré que l'activité de reconditionnement est une étape au cours de laquelle le produit (SA) est manipulé. Cette activité dépendra donc des BPF. Le certificat donné ne mentionnera pas « reconditionnement » mais « fabrication + conditionnement ».

### **Remarques et discussions :**

Le certificat n'est pas obligatoire. Ce qui est obligatoire pour les fabricants de SA, c'est de prouver la conformité aux BPF de la partie II.

C'est aux utilisateurs finaux de s'assurer que le référentiel a bien été respecté.

Dans le cas de l'achat de Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) par les pharmacies ou PUI, il faut noter qu'il n'y aura pas toujours de certificat BPF disponible pour les MPUP. Ce problème est soulevé.

Il est rappelé que pour les aspects de conformité à la pharmacopée il faut se reporter au certificat ou au bulletin d'analyse. Ce bulletin d'analyse ne provient pas forcément de l'établissement qui distribue la MPUP.

Il est rappelé aussi que si les PUI ou les officines n'ont pas de certificat BPF sur cette SA, ils doivent réaliser les contrôles de cette SA.

Les professionnels considèrent que si l'établissement est autorisé par l'ANSM à distribuer des MPUP, cela signifie qu'il est conforme aux BPF. Dans ce cas, ils souhaiteraient pouvoir réaliser un contrôle de recevabilité si le produit leur est distribué avec un bulletin d'analyse du lot concerné et que le produit soit livré dans un conditionnement scellé.

L'exemple du cérat de Gallien est discuté.

Il peut être distribué soit par un établissement qui ne le fabrique pas, soit par un établissement qui n'aurait pas demandé de certificat de conformité aux BPF sur ce produit.

Dans ces cas, aucun certificat de conformité aux BPF ne pourra être délivré aux acheteurs.

Les pharmaciens devraient alors réaliser un contrôle complet de ce produit.

Il est également discuté de la possibilité d'obtenir, pour les pharmaciens qui le souhaitent, la liste des substances actives qui seraient déclarées conformes aux BPF en utilisant la base de données EudraGMDP. Il est précisé que cette base n'a pas été développée à l'origine pour cette fonctionnalité, il se peut que, pour avoir cette information, la base de données ne soit pas d'utilisation évidente.

Les professionnels souhaitent savoir si des informations concernant le « type de conditionnement » sont indiquées dans la base de données EudraGMDP (comme les quantités minimales d'achat par exemple).

Aucune information sur le conditionnement prévu pour la distribution n'est indiquée dans la base de données.

Les professionnels attirent l'attention du CSST sur le fait qu'ils commandent des « petites quantités » et qu'ils ont besoin de nombreuses références de MPUP. Ils indiquent que peu d'établissements pharmaceutiques sont capables de répondre à leur besoin.

### **L'attestation d'inspection :**

Une attestation d'inspection concerne les établissements autorisés à :

- La distribution des produits (sans activité de reconditionnement)
- La fabrication de produits autres que des substances actives (comme des excipients, des arômes...)

Une attestation d'inspection n'est pas officielle. Le document n'est pas standardisé, il peut être présenté de façon différente selon l'établissement qui sollicite son inspection.

L'attestation n'est délivrée que si l'inspection ne relève aucune non-conformités.

- Exemple d'une attestation d'inspection :
  - Donnée administrative
  - Date
  - Distribution de SA (référentiel BPD)
  - Fabrication excipient (pas de référentiel opposable)
  - Distribution d'excipient (pas de référentiel opposable)

Une attestation délivrée par l'ANSM n'a pas de durée de validité car c'est une observation à instant « T ». Cette attestation n'est pas directement liée à un produit.

Les deux principales responsabilités des établissements qui distribuent sont :

- assurer la traçabilité et la transmission de l'information (avec notamment les éléments relatifs à la qualité)

Un des problèmes soulevés est que dans les Bonnes Pratiques de Distribution, les éléments relatifs à la qualité ne sont pas détaillés.

#### Remarques et discussions :

- L'exemple des mélanges d'excipients pour mise en suspension ou solution est discuté :

Les mélanges d'excipients ne sont pas considérés comme étant une activité soumise aux bonnes pratiques de fabrication. Un mélange d'excipients est considéré comme un excipient.

Leur inspection se fera donc selon le référentiel de l'IPEC qui est jugée comme presque équivalent à la partie II des BPF.

Il faut noter cependant qu'aucun texte n'est opposable pour la fabrication des excipients.

Il n'y a pas obligation d'être établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication ou la distribution des excipients.

Pour les excipients, une attestation d'inspection peut être délivrée par l'ANSM. Cependant elle est informative et ne sera pas référencée dans la base de données EudraGMDP. Il est rappelé également que cette attestation n'est pas obligatoire.

Le groupe est alerté sur le fait que de nombreuses MPUP ne sont pas forcément de qualité « certifiée » BPF malgré l'autorisation délivrée par l'ANSM à l'établissement.

#### **Certificat conformité à la monographie de la Pharmacopée européenne (CEP) :**

La délivrance d'un CEP permet à un fabricant d'une substance (substance active, excipient) d'apporter la preuve que la qualité de cette substance est convenablement contrôlée par les monographies correspondantes (monographie spécifique de la substance, monographies générales telles solvants résiduels, risque TSE...) de la Pharmacopée européenne. Il garantit que toutes les impuretés et contaminations potentielles associées au procédé de fabrication mis en œuvre (matières premières incluses) sont entièrement contrôlées par les exigences des monographies concernées. . Le CEP est délivré par l'EDQM à la demande du fabricant après évaluation du dossier détaillé fourni par le fabricant. Dans la demande, le fabricant déclare que la production de la substance en question se déroule conformément aux exigences de l'UE relatives aux BPF pour les matières premières. En outre, il se déclare prêt à accepter une inspection à la demande d'une autorité compétente. Après obtention du CEP, une mise à jour du dossier doit intervenir après 5 ans. Un CEP ne garantit pas la qualité lot par lot. Ce certificat n'est pas un bulletin d'analyse.

#### **Discussion d'ordre plus général sur ce sujet :**

Il est rappelé que c'est au client de dire ce dont il a besoin, s'il souhaite que le référentiel à utiliser soit les BPF, il doit le demander.

Il est discuté de la différence entre les sites de fabrication (autorisé) et de distribution (déclaré).

En effet, certains établissements de distribution ont des attestations pour cette activité. Ces attestations ne démontrent pas une conformité aux BPF. Cependant, ils peuvent s'approvisionner dans un établissement pharmaceutique autorisé. Si le certificat de conformité aux BPF existe pour cet établissement, les acheteurs de MPUP devront le demander.

#### **En conclusion :**

Les membres du CSST mettent en évidence un décalage entre leur pratique au quotidien et ce qui est soulevé aujourd'hui.

Ils souhaiteraient ne pas avoir à faire les contrôles « complets » s'ils achètent une MPUP (tel que défini par les BPP) à un établissement pharmaceutique autorisé (distribution ou fabrication) par l'ANSM, et que

cette MPUP possède à réception un bulletin d'analyse (du lot reçus) conforme et d'un conditionnement de type « inviolable », mais, qu'ils n'obtiennent pas de certificat BPF pour cette matière.

Certains bulletins d'analyse qui sont donnés aux utilisateurs semblent être non conformes au regard des textes. Il est rappelé que :

- Pour les activités de reconditionnement : il y a une obligation de re-contrôle donc d'établir un bulletin d'analyse avec des valeurs chiffrées de chaque lot.

L'ANSM rencontrera les EP concernés pour faire un point avec eux sur les bulletins d'analyse qui arrivent à l'utilisateur.

### **Synthèse d'inspection des activités de reconditionnement et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique publié en 2015**

Cette synthèse d'inspection est rapidement parcourue. Elle sera envoyée au membre du CSST. Il est rappelé que cette synthèse est en ligne sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/342995bb49462bb222543814cb2a97e9.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/342995bb49462bb222543814cb2a97e9.pdf)

Il est également indiqué aux membres du CSST que pour toute question sur ce sujet, ils peuvent contacter le service de l'inspection des matières premières à usage pharmaceutique à l'adresse mail suivante :

[insmp@ansm.sante.fr](mailto:insmp@ansm.sante.fr)

Au vu des discussions, il est décidé de faire revalider par la Direction de l'Inspection de l'ANSM le sous-chapitre 6.4.2 Orientation des contrôles en fonction de la sélection des matières premières à usage pharmaceutique.

Par ailleurs, le sous-chapitre 6.7 Précisions sur l'échantillonnage en vue de la réalisation des contrôles nécessitera d'être revu à une prochaine séance.

A la suite du retard pris sur l'ordre du jour lié aux multiples questions sur le sujet, il est décidé de passer directement au point portant sur la préparation de médicaments stériles.

### **3. LD1 : préparation de médicaments stériles**

Une rapide présentation du contexte et de la méthodologie de la mise à jour du texte est faite aux membres du CSST.

La mise à jour de cette LD s'appuie sur l'existant :

- Les BPP de 2007
- Guide PIC/S 2014
- BPF
- USP
- Normes (ISO, NF, Pharmacopée)

Le plan retenu est proche de celui des BPF :

- Principes
- Généralités
- Personnel
- Locaux, matériels et équipements
- Préparation et conditionnement
- Contrôle de la qualité

L'objectif principal est la clarification de certaines exigences, comme les exigences discutant du personnel.



Des tableaux permettant de décrire clairement la surveillance des locaux seront discutés lors du prochain CSST.

La version en cours de révision au niveau européen des BPF discutant de la fabrication des médicaments stériles est donnée aux membres du CSST.

Discussion autour de la LD1 :

#### Discussion sur la place des sas dans une ZAC :

Point 4 : il est précisé que pour la stérilisation finale, l'établissement doit disposer de l'équipement nécessaire et que cet équipement doit être dédié et qualifié.

Point 48 : le terme « préparatoire stérile » est remplacé par « Les locaux de préparation de médicaments stériles ».

Point 51 : les membres du CSST souhaitent que les sas soient inclus dans la définition de la ZAC.

Le texte actuel n'établit pas formellement la place des sas dans une ZAC Il est décidé de le préciser.

Il est également discuté de la maîtrise de la contamination des sas en énonçant les éléments suivants :

- Pour les spécifications à retenir pour la partie microbiologique :
  - o Elle devrait être de la norme directement inférieure à celle dont elle donne l'accès
- Pour les spécifications d'ordre particulière :
  - o Elle devrait être identique à la salle à laquelle elle donne l'accès

Exemple pour un sas donnant l'accès à un local classé C :

- Le sas devra être de classe D pour la contamination microbiologique.
- Le sas devra être Iso 7 pour les particules (au repos) et 8 en activité

Les membres indiquent qu'ils souhaitent que les passe-plats soient considérés comme des sas. Leur ventilation semble nécessaire.

Le tableau 1, définissant les caractéristiques particulières des différentes zones « au repos » et « en activité » est déplacé à la suite des définitions des classes A, B, C et D pour davantage de clarté..

Les concordances entre norme classe A, B, C et D et les normes ISO sont discutées. Il est proposé de réaliser un tableau. Il est rappelé que la norme ISO est décrite « au repos » mais n'existe pas pour « en activité ».

Il est indiqué aux membres du CSST qu'une publication de l'EDQM intitulée « Exemples de protocoles de validation de méthodes microbiologiques alternatives selon le chapitre 5.1.6 « *Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique* » est disponible sur le site de l'EDQM.

<https://www.edqm.eu/sites/default/files/brochure-pheur-exemples-protocoles-validation-methodes-microbiologiques-alternatives-2018.pdf>

#### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 14 décembre 2018 de 14h à 17h 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.