

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Valérie Salomon - Alain Richard - An Lê - Brigitte Rogeau

### COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

#### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 8 / 33

**Séance du 26 janvier 2021  
de 14h00 à 17h00, en visioconférence**

### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Pour audition, information, adoption ou discussion
I.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Tour de table
II.	Approbation du compte-rendu de la séance du 17 décembre 2020	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Ligne directrice n° 2 Préparations de médicaments pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement.	Pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BRANDELY-PIAT Marie-laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNO Fabien	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMBIN Odile	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GODINOT Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POULET Jean-Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STORME Thomas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIEL Vincent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
LE An	ANSM Chef de Pôle GENER - PREPOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Pharmacien DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur GENER - PREPOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RORIVE Céline	ANSM Inspecteur DI – INSBIO1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAQUER Guillaume	ANSM Inspecteur DI – INSBIO1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

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 et aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

## II. Approbation du compte-rendu de la séance du 17 décembre 2020

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

## III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

## IV. Ligne directrice n°2 : Préparation de médicaments pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement

Les commentaires reçus suite à l'enquête publique de la Ligne Directrice n°2 sont étudiés :

### PERSONNEL

Une phrase est ajoutée afin de prendre en compte le cas de la sous-traitance des activités de nettoyage, entretien et réapprovisionnement de la zone :

Point 14. Une formation spécifique s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, à l'évacuation des déchets et à la maintenance. **Dans le cas où ces prestations sont sous traitées, le prestataire est informé de ces spécificités afin qu'il forme le personnel affecté à ses missions.**

### LOCAUX

Les principes suivants sont discutés pour les préparations contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement et les points 19 à 24 seront modifiés selon les recommandations suivantes :

- Des locaux différents doivent être utilisés pour la préparation des MTI/ MTI-PP et les produits cytotoxique (chimiothérapie).
- Les préparations stériles et les préparations non stériles ne doivent pas être effectuées dans les mêmes locaux.
- Deux types de locaux pour les préparations stériles :
  - Un local pour les préparations contenant des substances chimique CMR (produits de chimiothérapie)
  - Un local pour les préparations contenant des substances chimiques (non CMR) et biologiques avec des équipements dédiés de manière générale et avec un niveau de confinement par rapport à l'activité la plus à risque.

L'utilisation des locaux et des équipements dédiés ou non doit également être pris en compte selon les notions de :

- logique de circuit de la préparation et du flux de préparation à traiter
- flux individualisé de patient qui ne permet pas toujours de procéder à des préparations par campagne.
- manipulation d'un grand nombre de molécules associé au volume d'activité.
- destination de la préparation

Dans tous les cas, l'analyse de risque permet de prendre en compte l'ensemble de ces paramètres.

La nouvelle version du texte sera revue lors de la prochaine réunion du Comité scientifique.

Pour les MTI, il est précisé que chaque porteur de projet doit obtenir une classification auprès du Haut Conseil des Biotechnologies (réglementation européenne). Cette classification doit être mise à disposition des pharmacies à usage intérieur lorsqu'elles sont sollicitées pour ces préparations et précisée dans les dossiers soumis aux Agences régionales de santé. Le promoteur ou le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché informe le pharmacien désigné comme responsable des préparations de l'avis de classement de l'OGM.

Les locaux utilisés pour la préparation des MTI sont à adapter en fonction des types de produits préparés et du profil de risque porté par l'OGM.

Les agents biologiques de classe 2 peuvent présenter un risque de réplication dans certains systèmes, ces vecteurs seront préparés dans un PSM au minimum de type 2.

Point 24 : Une précision est apportée concernant le symbole international du danger biologique :

« Les locaux ou zones dans lesquels des substances CMR sont stockées et utilisées sont toujours identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions, risques, ...). **Le symbole international du danger biologique est placé sur la porte d'accès aux locaux dans lesquels sont manipulés des agents biologiques des groupes 2, 3 ou 4.** »

Point 26. Le terme « éviter » est remplacé par « limiter » afin de prendre en compte le risque résiduel qui peut subsister pour les risques de bris ou de confusion :

« Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement permet de **réduire** ~~limiter~~ le nombre de ces derniers dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et ~~d'éviter de limiter~~ les risques de bris ou de confusion. »

Point 27 : Le système approprié d'évacuation de l'eau et des fluides liquides contaminés mis en place dépend des produits (quantité, concentration...). Une analyse peut parfois s'avérer nécessaire mais dans tous les cas il est nécessaire de se référer à la réglementation en vigueur. La phrase est ainsi modifiée :

« Dans le cas où les substances sont dangereuses pour l'environnement, un système approprié d'évacuation de l'eau et des fluides liquides contaminés est mis en place **selon la réglementation en vigueur.** »

Note concernant le stockage (après le point 30) :

La réglementation précise les substances dont le stockage comporte des particularités et ceci sans tenir compte de la ventilation des locaux.

Le paragraphe :

- Une armoire ventilée adaptée est exigée pour stocker les produits volatils cytotoxiques et autres matières dangereuses volatiles lorsque la ventilation des lieux est insuffisante,
- Les produits chimiques incompatibles sont stockés et éliminés séparément,
- Les produits inflammables sont stockés selon la réglementation en vigueur.

Est remplacé par :

~~Une armoire ventilée adaptée est exigée pour stocker~~ Les produits volatils cytotoxiques, les autres matières dangereuses volatiles ~~lorsque la ventilation des lieux est insuffisante~~, et les produits inflammables sont stockés selon la réglementation en vigueur ;  
- Les produits chimiques incompatibles sont stockés et éliminés séparément.

## MATÉRIELS ET ÉQUIPEMENTS

Le matériel de préparation réutilisable doit être identifié. Un nettoyage facile du matériel doit permettre également de limiter la contamination biologique. Ces points sont ajoutés.

Point 32. Les matériels de préparation réutilisables utilisés pour la réalisation de préparations contenant des produits à risque sont dédiés à cette activité. Ils sont **identifiés et** faciles à nettoyer pour limiter la contamination chimique **et biologique**.

### ÉQUIPEMENTS DE PROTECTION COLLECTIVE (EPC)

Point 36. L'étanchéité de l'équipement et le maintien de son efficacité dans le temps (relargage possible des filtres) font l'objet d'une surveillance permettant le remplacement des filtres en temps utile. Une phrase est ajoutée en ce sens :

« Les filtres sont adaptés à la protection attendue (comme l'utilisation de filtres à charbon pour l'épuration des vapeurs, ou de filtres HEPA pour assurer une filtration mécanique des particules solides **et des agents biologiques**). **Lors de l'utilisation des filtres une attention particulière est portée sur leur suivi et leur maintenance.** »

Note après le point 36 :

Différents exemples sont passés en revue afin de d'étudier les situations dans lesquelles l'extraction de l'air de la substance vers l'extérieur est obligatoire. Après discussion, lors de la préparation des médicaments cytotoxiques stériles l'évacuation de l'air doit se faire à l'extérieur. La phrase est modifiée :

« L'extraction de l'air des équipements de confinement **situés** dans le local de préparation est possible **dans le local** si les filtres utilisés sont adaptés à ce qui est manipulé. **Dans le cas des cytotoxiques stériles, l'évacuation est obligatoirement vers l'extérieur.** »

Point 37 – Tableau : La précision suivante est ajoutée pour le Bras d'Aspiration Orientable afin d'explicitier le "+ ou -" en terme de protection du manipulateur dans le tableau :

« Si les bras d'aspiration articulés (BOA) ne sont pas correctement installés et positionnés, ils n'assurent pas la protection du manipulateur (d'où le "+ ou -" en terme de protection du manipulateur). »

Ce tableau concerne la réalisation de préparations non stériles. Pour les préparations stériles, la ligne directrice des médicaments stériles s'applique.

Note concernant les préparations non stériles :

Les équipements (nombre, type...) doivent être adaptés à la manipulation des produits et à chaque situation, les exemples trop précis sont supprimés. La phrase est ainsi modifiée :

« Le poste de travail est choisi en fonction du risque et du niveau d'exposition. L'utilisation d'une enceinte ventilée aspirante ou d'un isolateur ~~peut être~~ **est** adapté à la manipulation des substances liquides,



volatiles ou sous forme de poudre pouvant présenter un risque. ~~Ainsi pour éviter les contaminations croisées, il convient d'avoir plusieurs équipements en fonction du risque identifié (par exemple : avoir un équipement dédié pour la manipulation des substances « CMR », un autre pour la manipulation des substances volatiles identifiées comme mortelles par inhalation » ...).~~

La suite des commentaires sera étudiée lors du prochain CSST.