

Direction : Direction des métiers scientifiques

Pôle : Pharmacopée, qualité pharmaceutique des médicaments chimiques, homéopathiques, à base de plantes et préparations

Personnes en charge : Valérie Salomon - Alain Richard - Muriel Pasco - Brigitte Rogeau

### COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

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

N° 10 / 35

**Séance du 8 avril 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 16 février 2021	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Glossaire	Pour adoption
V.	LD1 Préparation de médicaments stériles Taux de brassage	Pour adoption
VI.	Préambule	Pour discussion

# PROJET

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BRANDELY-PIAT Marie-laure	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BRUNO Fabien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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>			
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PASCO Muriel	ANSM Cheffe de Pôle - DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Pharmacien DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# PROJET

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

Un rappel est effectué sur les règles de prévention et de gestion des conflits d'intérêts avec la présentation :

- du tableau du champ des incompatibilités générales s'appliquant aux membres des instances de l'ANSM
- de l'engagement de confidentialité et d'indépendance
- de la base de données publique Transparence - Santé (Avantages, conventions, rémunération).

Les déclarations publiques d'intérêts doivent être remplies au vu de ces éléments.

Si un membre du CSST envisage de prendre un intérêt ou d'exercer une activité susceptible de le placer dans une telle situation, il s'engage à le déclarer à l'ANSM et à cesser d'exercer ses fonctions si la situation d'incompatibilité est confirmée après analyse par l'Agence.

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.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## II. Approbation du compte-rendu de la séance du 16 février 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

# PROJET

## III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

## IV. Glossaire

Les différents termes du glossaire sont revus :

### 1) Analyse de risque :

Cette définition peut être simplifiée avec, en parallèle, l'ajout de nouvelles définitions autour de la notion de risque.

Des propositions de définitions seront faites pour « Analyse de risque », « risque », « maîtrise des risques » et « gestion des risques » et seront étudiées lors du prochain CSST.

### 2) Anomalies :

Ce terme est utilisé dans les Bonnes pratiques de préparation, il est important de conserver cette définition.

### 3) Contamination :

L'article L. 5138-2 du Code de la santé publique définit une matière première à usage pharmaceutique (MPUP) comme étant tous les composants des médicaments c'est à dire la ou les substances actives et le ou les excipients.

Une contamination peut également concerner la préparation terminée et pas seulement la MPUP.

Au vu de ces éléments, la définition de « Contamination » est ainsi modifiée :

Contamination : « Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première **à usage pharmaceutique**, d'un intermédiaire, ~~ou d'une substance active ou~~ **d'une préparation terminée** pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. »

Afin de prendre en compte l'ensemble des contaminations possibles lors de la fabrication d'une préparation, une définition des « contaminations des environnements de préparation » sera ajoutée au glossaire.

### 4) Date de péremption :

La définition actuelle ne mentionne que la substance active alors que la date de péremption concerne les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), les articles de conditionnement stériles et les préparations terminées (par exemple ceci est mentionné dans le point 6.80 des chapitres généraux).

La définition est ainsi modifiée :

Date de péremption : Date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une ~~substance active~~ **MPUP, d'une préparation terminée ou d'un article de conditionnement stérile** spécifiant la durée pendant laquelle ~~la substance active est~~ **ces derniers sont** supposés rester à l'intérieur des spécifications établies pour ~~sa~~ **leur** durée de vie si ~~elle~~ **ils sont** est stockés dans des conditions définies. Après **cette date, ils ne doivent** plus être utilisés.

### 5) Déconditionnement :

Le risque d'une modification des caractéristiques physico-chimique d'une spécialité pharmaceutique survient essentiellement lors de son déconditionnement primaire. Le terme « déconditionnement » reste définit dans le glossaire, il est précisé que l'on parle du déconditionnement primaire.

# PROJET

Déconditionnement **primaire** : Ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire.

## **6 ) Prestataire/ sous traitant :**

Il semble nécessaire de préciser les notions de prestataire et sous-traitant qui sont cités dans les Bonnes pratiques de préparation. Une proposition sera faite aux membres lors du prochain CSST.

## **7) Date limite d'utilisation :**

La date limite d'utilisation est une mention obligatoire par rapport à l'étiquetage des préparations. Selon les cas, cette date limite d'utilisation peut être une date ou une durée (exemples : « jeter le flacon X semaine après première ouverture », « après ouverture le médicament se conserve au maximum X semaines »).

La définition est ainsi modifiée :

Date limite d'utilisation : Date ou **durée** pendant laquelle un médicament peut être utilisé ou administré après la 1<sup>ère</sup> ouverture du conditionnement primaire.

## **8) Isolateur :**

Il n'est pas nécessaire d'ajouter une définition d'un isolateur dans le glossaire, celui-ci étant défini aux points 69 et 70 de la ligne directrice des préparations stériles.

## **9) Libération :**

La définition n'est pas modifiée, elle couvre tous les produits, même les médicaments radiopharmaceutiques et notamment les générateurs.

## **10) Libération paramétrique :**

Le terme libération paramétrique est mentionné au point 141 de la ligne directrice des médicaments stériles : « *L'essai de stérilité ou une méthode équivalente validée et appliquée à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. Une libération paramétrique peut être réalisée.* »

Les membres s'interrogent sur l'inclusion d'une définition de libération paramétrique dans le glossaire. Le chapitre « 5.1.1 Méthode de préparation des produits stériles » de la Pharmacopée européenne mentionne : « *lorsque l'on utilise un procédé de stérilisation terminale totalement validé..., il peut être admis de recourir à la libération paramétrique c'est-à-dire de se fonder, pour la libération d'un lot d'unités stérilisés, sur les données de production plutôt que sur les résultats d'un essai de stérilité effectué sur un échantillon prélevé dans ce lot.* »

L'annexe 17 des Bonnes pratiques de fabrication est également consacrée à la libération paramétrique.

Après discussion, il est décidé de supprimer la phrase « une libération paramétrique peut être réalisée », du point 141 de la ligne directrice des médicaments stériles. Le point 6.63 des chapitres généraux des BPP pour le contrôle des préparations pharmaceutiques terminées décrivant déjà cette possibilité (point 6.63 : L'absence de contrôles ou un nombre restreint de contrôles est justifié dans le dossier de préparation).

Le point 141 de la LD1 est ainsi modifié : « L'essai de stérilité ou une méthode équivalente validée et appliquée à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. ~~Une libération paramétrique peut être réalisée.~~ »

# PROJET

## **11) Lot :**

Le nombre maximal d'unité par lot qui peut être réalisé est défini par rapport au nombre de patients concernés et à la durée de leur traitement. Le nombre de patients concerné a été défini comme étant au maximum de 250. La durée de traitement ne peut pas excéder 1 mois soit 28 jours.

Deux exemples de calcul de la quantité pouvant être produite pour un lot seront proposés au prochain CSST :

- un exemple pour des gélules dont la posologie est 1 gélule 3 fois/jour ;
- un exemple pour un collyre dont la date limite d'utilisation est de 7 jours.

La définition est ainsi modifiée avant ajout des deux exemples qui seront proposés au prochain CSST :

Lot (le début de la définition d'un lot n'est pas repris dans ce compte rendu) :

Le nombre maximal d'unités par lot qui peut être réalisé doit garantir que l'impact d'un lot porte sur un nombre limité de patients. Ce nombre est variable mais ne devra pas concerner plus de 250 patients. La quantité produite ne pourra pas **excéder** sur une période d'1 mois **4 semaines de traitement maximum**.

**12) Autres termes du glossaire** : des définitions modifiées des termes « installation » et « matériel » et une définition pour « équipements » seront proposées et étudiées lors du prochain CSST.

Les autres termes du glossaire seront étudiés lors du prochain CSST.

## **V. LD1 Préparation de médicaments stériles - Taux de brassage**

Ce point sera étudié lors du prochain CSST.

## **VI. Préambule**

Ce point sera étudié lors du prochain CSST.