

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° 11 / 36

**Séance du Mardi 11 mai 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 8 avril 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 adoption

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
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"/>
Autres			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PASCO Muriel	ANSM Cheffe de Pôle - DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Evalueur réglementaire - DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE An	ANSM - Déléguée scientifique DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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.

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"/>

II. Approbation du compte-rendu de la séance du 8 avril 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

IV. Glossaire

Les différents termes du glossaire sont revus notamment en lien avec ICH Q9 et les normes ISO.

1) Analyse de risque :

Une nouvelle définition est adoptée : « **L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. L'analyse de risque s'inscrit dans une démarche plus globale de gestion des risques (voir définition «gestion des risques »).** »

2) Conditionnement :

La définition du conditionnement est complétée afin de préciser le conditionnement final : « *Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit en vue de devenir une préparation terminée. Note : le remplissage stérile n'est normalement pas considéré comme une*

opération de conditionnement ; dans ce cas, le flacon rempli mais non encore totalement conditionné est considéré comme un produit intermédiaire.

On entend par conditionnement final la préparation terminée dans son conditionnement primaire et ses éventuels conditionnements externes. »

3) Contamination croisée :

Dans cette définition, une mention concernant les contaminations des environnements de préparations est ajoutée afin de bien différencier contamination croisée et contamination des environnements de préparation :

« Contamination d'un produit par un autre.

A ne pas confondre avec la contamination des environnements de préparation qui repose sur la présence indésirable (en quantité ou en qualité), dans l'environnement de préparation, de composés d'origine biologique (microorganismes, virus, spores...) ou de substances de nature chimique (par exemple médicaments cytotoxiques), minérale ou organique (par exemples, radionucléides, résidus de peroxyde, tensio actifs issus des produits de bionettoyage...). »

4) Equipement :

La définition suivante est ajoutée au glossaire : « **Matériel qui nécessite des réglages, des qualifications et/ou des consommables pour son fonctionnement (voir définition « Matériel »).** »

5) Gestion des risques :

Une nouvelle définition est ajoutée dans le glossaire : « **La gestion des risques est une démarche qualité séquentielle et itérative. Ses étapes sont :**

- **L'appréciation du risque (identification, analyse et évaluation).**
- **La maîtrise (réduction et/ou acceptation).**
- **La communication (partage des informations entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes).**
- **La revue des risques.**

Elle s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque. »

6) Installation :

Une nouvelle définition est ajoutée dans le glossaire : « **Ensemble de locaux et d'équipements destinés à une activité donnée. »**

7) Lot :

Deux exemples de calcul de la quantité pouvant être produite pour un lot sont ajoutés :

a) réalisation de gélules pour un traitement de 15 jours pour 100 patients avec comme posologie une gélule, 3 fois par jour.

Le calcul pour les formes en dose unitaire est : posologie journalière usuelle x N x n avec N : nombre de jour de traitement ($N \leq 28$) et n : nombre de patient(s) (avec $n \leq 250$)

Pour ces gélules, la quantité produite est de : $3 \times 15 \times 100 = 4500$ gélules

b) réalisation d'un collyre flacon multidose ayant une date de péremption de 1 mois après préparation et une date limite d'utilisation de 7 jours après ouverture pour un traitement de 28 jours (soit 4 flacons pour 28 jours) pour 250 patients :

Pour ces collyres, la quantité produite est de : $4 \times 250 = 1000$ flacons de collyres

8) Maitrise des risques :

Une nouvelle définition est ajoutée au glossaire : « **Processus au cours duquel les décisions sont prises et les mesures visant à réduire les risques ou à les maintenir dans les limites spécifiées sont mises en place.** »

9) Matériel :

La définition du matériel est ainsi modifiée : « ~~Ensemble des objets et instruments utilisés en vue d'une opération donnée~~ **Outil nécessaire à un procédé de production ou de contrôle. En général, du matériel peut être réutilisé, sauf mention contraire.** »

10) Matière première à usage pharmaceutique (MPUP) :

La définition mise initialement dans le glossaire est remplacée par un renvoi à l'article L.5138-2 du code de la santé publique.

11) Préparation pharmaceutique :

La définition est ainsi modifiée afin d'éviter toute confusion entre un acte de préparation et de reconstitution : « *Médicament, généralement constitué de substance(s) active(s) éventuellement combinées à un/des excipient(s), qui est formulé et mis en forme pharmaceutique de façon à être adapté à l'usage qui en est prévu, ~~si nécessaire après reconstitution~~, et qui est présenté dans un récipient approprié, convenablement étiqueté. Une préparation pharmaceutique est réalisée pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients conformément à la législation.* »

12) Préparation pharmaceutique terminale :

La définition est ainsi modifiée : « *Médicament qui a subi tous les stades de la réalisation de la préparation, ~~y compris le conditionnement final~~ y compris les étapes de conditionnement.* »

13) Qualification :

La définition est complétée par des définitions des qualifications de conception, d'installation, opérationnelle et performance (QC, QI, QO, QP).

14) Reconstitution :

La définition est ainsi modifiée, un exemple est ajouté : « ~~Manipulation~~ **Mise en forme pharmaceutique permettant l'utilisation ou l'administration d'un médicament. Ainsi il s'agit, par exemple, d'une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non.**

Cette opération ne doit pas conduire à une modification de la formule chimique du médicament. Les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché, délivrée par une agence de sécurité du médicament compétente, sont reconstitués conformément aux instructions figurant dans le résumé

des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice d'information du patient, ou dans le protocole du médicament expérimental. Lorsqu'elle est réalisée en pharmacie, elle respecte les présentes BPP. »

15) Risque :

La définition du glossaire est modifiée : « ~~Combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.~~ **Le risque fait partie de toute activité humaine. Il est couramment admis que le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Cependant, il est difficile de développer une approche commune aux différentes parties prenantes dans la mesure où leur perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peut être différente. Dans ce texte relatif aux préparations, lorsqu'il est question de risque, la finalité est celle de la protection du patient.** »

16) Stérilité :

Une précision est apportée sur le maintien de l'état stérile : « *La stérilité est l'absence de tout organisme vivant.* **L'état stérile d'un produit est maintenu grâce à un conditionnement étanche approprié.** Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la Pharmacopée. »

17) Système qualité :

La définition est ainsi modifiée : « ~~Système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité.~~ **Ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre la gestion de la qualité.** »

17) Validation :

La définition est modifiée afin de prendre également en compte le contrôle qualité : « ~~Programme documenté que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés, et qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.~~ **Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de préparation que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.** »

Les dernières propositions de modification seront étudiées 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.

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.