

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

Compte rendu

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 16 / 41

**Séance du 8 juillet 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 29 juin 2021	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Bonnes pratiques de préparation (Préambule, Chapitres généraux, Glossaire, Annexes, LD1 et LD2)	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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			
ANSM			
FONTAINE Tiphanie	ANSM Interne en pharmacie - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE An	ANSM Déléguée scientifique DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Evalueur réglementaire - DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Le secrétaire du CSST, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'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 29 juin 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

IV. Bonnes pratiques de préparation (Préambule, Chapitres généraux, Glossaire, Annexes, LD1 et LD2)

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

PROCÉDURES GÉNÉRALES:

Point 4.13. La liste des procédures générales citée n'étant pas exhaustive, le terme « en particulier » est remplacé par « notamment » ; l'indication d'une procédure concernant le stockage est également ajouté: « Les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle, et en particulier **notamment** le nettoyage, l'habillage, le contrôle de l'environnement, la réception des MPUP et des articles de conditionnement, **le stockage**, l'échantillonnage, l'analyse des prescriptions, l'étiquetage et la faisabilité de la préparation.

CONSTITUTION DU DOSSIER DE LOT

Point 4.40. Il est précisé que pour **chaque MPUP** utilisée, **la dénomination de la MPUP, le nom** du fournisseur, le numéro de lot ou nom et numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée, la date de péremption sont à enregistrer dans le dossier de lot, au moment où chaque action est réalisée pour la préparation.

AUTRES DOCUMENTS

Point 4.45. Il est indiqué qu'un lien entre les informations contenues dans le dossier de lot et le livre-registre des préparations est possible, ceci permet d'éviter d'écrire les données en double. Dans ce cas, la durée de conservation du dossier de lot doit être la même que celle du livre registre : « Les données conservées dans le dossier de lot sont ~~réputées alors~~ enregistrées dans un système approprié et ~~doivent alors être~~ sont **conservées suivant les mêmes modalités que le livre registre des préparations.** »

ARCHIVAGE

Tableau du point 4.47- Dossier de lot : le point 4.45 indique que « Les données conservées dans le dossier de lot sont alors enregistrées dans un système approprié et conservées suivant les mêmes modalités que le livre registre des préparations. ». Ce point est également ajouté dans le tableau : « la durée minimale de conservation d'un dossier de lot est d'1 an au moins après la date de péremption du lot concerné **ou 10 ans si les données sont utilisées dans le cadre de la traçabilité du livre registre.** »

CHAPITRE 5 : OPÉRATIONS CONDUISANT À LA RÉALISATION D'UNE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

GÉNÉRALITÉS

Concernant le terme « non-médicamenteux » : ce terme peut, d'une part, être ambigu dans certaines situations et être interprété de différentes manières et d'autre part, les locaux à utiliser selon les différentes préparations sont définis dans le chapitre LOCAUX des BPP. Pour ces raisons, la phrase du point 5.17 « La préparation de produits non médicamenteux est proscrite dans les locaux et avec le matériel destiné à la réalisation des préparations » est supprimée.

PRÉVENTION DES CONTAMINATIONS CROISÉES

Point 5.20. Afin de mettre en avant le fait que l'utilisation de dispositif à usage unique limite les contaminations croisées, le point est ainsi modifié :

« La contamination croisée peut être évitée en portant une attention particulière à :

- la conception des procédés de préparation et de conditionnement, **par exemple l'utilisation de dispositifs à usage unique ;** »

OPÉRATIONS DE PRÉPARATION

DISPOSITIONS PRÉLIMINAIRES

Point 5.35. Le terme « vide de ligne » mentionné au point 5.54 est plus adapté que le terme « vide de chaîne », il est donc remplacé dans le point 5.35 : « Avant de commencer toute opération de préparation, il convient de s'assurer qu'un vide de ~~chaîne~~ ligne a été réalisé. La propreté de la zone de travail et du matériel est, elle aussi vérifiée. »

La définition suivante du « vide de ligne » : « A chaque nouveau lot de préparation, un vide de ligne est effectué.

L'objectif du vide de ligne est d'éliminer tout risque de contamination croisée en s'assurant qu'aucun élément du lot précédant ne peut être introduit dans le nouveau lot. » est mise en note de bas de page.

RÉATTRIBUTION DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES TERMINÉES

Point 5.66. Lors d'une réattribution d'une préparation pharmaceutique terminée, il est nécessaire de vérifier que toutes les nouvelles informations ont été enregistrées dans les différents documents dont le livre registre. Le terme « écriture » est remplacé par le terme « enregistrement », il est alors sous-entendu que la traçabilité est effectuée via l'enregistrement, ce terme est donc supprimé : « Les modifications apportées sur le conditionnement final (ré-étiquetage par exemple) sont enregistrées dans le ou les dossiers de lot correspondant et font l'objet d'un contrôle. Il convient de s'assurer que les ~~écritures~~ enregistrements réglementaires ~~de traçabilité (comme l'ordonnancier de dispensation)~~ sont concordants correspondent ».

CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE

RÉFÉRENTIELS

Point 6.6. « Les référentiels officiels sont :

- la Pharmacopée Européenne (monographies générales, monographies spécifiques et prescriptions générales) ;
- la Pharmacopée Française et en particulier le Formulaire national. »

Ces deux référentiels existent, ce sont les monographies présentes dans ces deux référentiels qui doivent s'appliquer à la préparation lorsqu'elles existent. Les phrases suivantes sont ainsi modifiées :

- « ~~Ces 2 référentiels sont obligatoires¹ quand ils existent. Si les monographies existent dans ces référentiels, leur application est obligatoire.~~ A défaut, d'autres référentiels officiels comme les Pharmacopées et Formulaire nationaux des autres Etats membres de l'Union européenne peuvent être utilisés. »

- Point 6.7. A défaut, d'autres référentiels officiels peuvent être utilisés, tels que, par ordre de priorité :

- les Pharmacopées et Formulaire nationaux des autres Etats membres de l'Union européenne ;
- les Pharmacopées et Formulaire de pays tiers (comme par exemple l'US Pharmacopeia).

¹ Cf. articles L. 5121-6 et R. 5112-2 du CSP

ORGANISATION

ÉQUIPEMENT ET MATÉRIEL

Point 6.20. Il est ajouté que la verrerie utilisée doit être propre : « La verrerie utilisée pour les opérations de contrôle est **propre et** adaptée à son usage. »

CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES À USAGE PHARMACEUTIQUE ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

ORIENTATION DES CONTRÔLES EN FONCTION DE LA SÉLECTION DES MATIÈRES PREMIÈRES A USAGE PHARMACEUTIQUE (MPUP)

Point 6.49. Le profil toxicologique d'une impureté d'une MPUP est réalisé selon ses limites dans cette MPUP, cette étude n'est donc pas réalisée à chaque fois. Pour les préparations stériles, une étude microbiologique devra également être effectuée. La phrase est ainsi modifiée :

« En l'absence de référentiel disponible, des contrôles physico-chimiques et **d'éventuelles études** toxicologiques **ou microbiologiques** sont mis en œuvre afin de prouver que la qualité de la MPUP est adaptée à son usage. »

CHAPITRE 8 : RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES

PRINCIPE

Le point 8.2 est ainsi modifié : « Un système de rappel des préparations est organisé permettant de retirer rapidement et efficacement une préparation **jugée gravement** défectueuse. »

LD1 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS STÉRILES

ZONES D'ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE (ZAC)

Caractéristiques essentielles des ZAC

Cas de la manipulation des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement en procédé ouvert :

Point 67. Dans le cas de la manipulation des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement en procédé ouvert, les membres du CSST souhaitent renforcer la nécessité de rejeter l'air extrait du poste de sécurité microbiologique à l'extérieur du bâtiment : « Dans ce cas, seuls les postes de sécurité microbiologique de types **II HB1 ou HB2** ou **III** peuvent être utilisés **avec un rejet à l'extérieur du bâtiment de l'air extrait**. Pendant la préparation, l'alimentation en air filtré est maintenue en toutes circonstances. »

QUALIFICATION ET MAINTENANCE

Point 96. Tableau 4. *Exemple de tests de qualification et fréquences minimale de requalification*

L'intitulé « Vérification des paramètres de la CTA » est remplacé par « Vérification des paramètres **du système de traitement d'air de la CTA** » ; les paramètres indiqués dans le tableau ne sont pas uniquement associés à la CTA, les filtres peuvent par exemple se situer sur les bouches de soufflage.

MATÉRIEL

CAMERA ET MATERIEL INFORMATIQUE

Point 100. Les câbles n'étant pas tous couverts, la phrase est ainsi modifiée : « ~~Les câbles~~ **Le cablage** nécessaire au fonctionnement des appareils **est conçu pour** ~~sont couverts de façon à~~ faciliter le nettoyage. »

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT

Surveillance microbiologique

Point 155. Les fréquences et surveillances microbiologiques du tableau 10 ne sont données qu'à titre d'exemple. Afin d'enlever toute ambiguïté quant à leur opposabilité, les membres du CSST souhaitent remplacer le terme « propose » par « recommande » : « Le tableau suivant ~~propose~~ **recommande** des fréquences minimum de surveillance microbiologique. »

Il est également précisé que pour le prélèvement d'air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail, une gélose par session de 4 heures maximum devrait être utilisée.

Surveillance « fonctionnelle »

Le titre « Surveillance "fonctionnelle" est remplacé par "Surveillance de routine", "fonctionnelle" étant utilisée comme synonyme d'"opérationnelle" dans certaines normes.

Point 157. La surveillance des différentes pressions est enregistrée (un enregistrement effectué de manière manuscrite est possible) ce qui permet sa traçabilité : « La surveillance des différences de pression est assurée à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire. Cette surveillance fait l'objet d'un relevé **enregistrement** au minimum quotidien. »

GLOSSAIRE

Une définition pour « Mise sous forme appropriée » est ajoutée : « Terme retenu pour les MTI-PP qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques. Il s'agit d'une ou plusieurs opérations (décongélation, mise en solution, dilution...) décrites dans le résumé des caractéristiques du produit qui permettent l'utilisation ou l'administration du médicament. Lorsque qu'elle est réalisée en PUI, elle respecte les présentes BPP. »

La définition de « Reconstitution » est modifiée : Cette opération ne doit pas conduire à une modification de la formule chimique du médicament *ni* entraîner aucune manipulation substantielle sur un MTI. *Les médicaments **sont reconstitués conformément aux instructions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice d'information du patient pour 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 pour les médicaments~~, ou **conformément aux instructions figurant** dans le protocole de **recherches impliquant la personne humaine pour** les médicaments expérimentaux. **Lorsque la reconstitution** est réalisée en **PUI**, elle respecte les présentes BPP.*

La suite du texte sera revue lors du prochain CSST.