

Numéro unique de document : CSST 190-2018 - 5/18 - 3

Date document : 22/01/2019

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

N°5 / 18

Séance du jeudi 17 janvier 2019 de 14h00 à 17h30, en salle A013

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, évaluateur)	membre, rédacteur,	Présent	Absent /excusé	Copie
Marie-Laure Brandely-Piat	Membre		☒	☐	
Fabien Bruno	Membre		☒	☐	
Odile Chambin	Membre		☒	☐	
Sylvie Crauste-Manciet	Membre		☒	☐	
Alain Delgutte	Membre		☐	☐	
Valérie Godinot	Membre		☒	☐	
Jean-Philippe Poulet	Membre		☒	☐	
Thomas Storme	Membre		☒	☐	
Xavier Cornil	ANSM Conseiller du directeur DI (départ 16h)		☐	☒	
An Lê	ANSM Chef de pôle GENER PREPOM		☐	☒	
Laurence Malec	ANSM Evalueur DPAI		☒	☐	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR		☒	☐	
Valérie Salomon	ANSM Directrice GENER		☒	☐	
Pascal Vaconsin	ANSM Evalueur GENER - PREPOM		☒	☐	
Caroline Vilain	ANSM Evalueur GENER – PREPOM		☒	☐	

Début de la séance : 14h00 / Sortie des experts : 17h30

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	EU Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
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°4/17		Pour adoption		
2.	Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique (point ajouté par rapport à l'ODJ en ligne)				
2.1	Matière première, attestation d'inspection		Pour adoption		
3	Nombre d'unités par lot				
3.1	Présentation d'éléments de réflexion		Pour discussion		
4	LD1 : préparation de médicaments stériles				
4.1	Présentation de la ligne directrice		discussion		
5	Glossaire				
5.1	Présentation du glossaire		Pour discussion		

Déroulement de la séance

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Si niveau 1 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐	Si niveau 2 Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

1. Introduction

1.1 Point DPI

Il est demandé à tous les participants d'indiquer si leur DPI est à jour.
Toutes les DPI sont à jour.

1.2 Adoption de l'ordre du jour

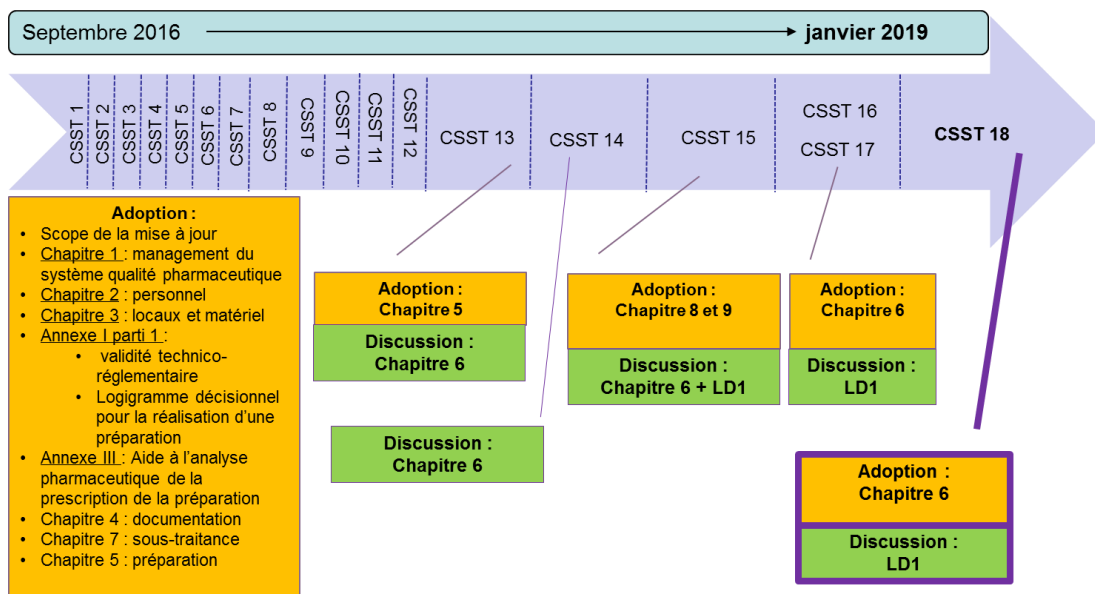
Afin de poursuivre les travaux de réflexion sur le contrôle des matières premières à usage pharmaceutique, l'ordre du jour est modifié par rapport à celui mis en ligne. Un point discutant des attestations d'inspection est ajouté.

Question posée	Adoption du nouvel ordre du jour	
Votes		
Nombre de présents		7 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		7 sur 8
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatifs à la question posée		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
Propositions d'action :	Par	Échéance

1.3 Adoption du compte rendu de la séance n° 4/17

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n° 4/17	
Votes		
Nombre de présents		7 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		7 sur 8
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatifs à la question posée		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
Propositions d'action :	Par	Échéance

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



2. Chapitre 6 : Contrôle de la qualité pharmaceutique

2.1 Matière première, attestation d'inspection

A la suite du CSST 3/15, le paragraphe 6.4.2.1 avait été rédigé en dissociant les substances actives et les excipients. Ceci devait permettre de mieux distinguer, d'une part, les certificats BPF pour les substances actives et, d'autre part, les attestations d'inspection pour les excipients.

L'attestation d'inspection, demandée pour les excipients, n'est pas un document harmonisé sur le plan européen. Seule une fabrication d'excipients sur le territoire français peut prétendre à obtenir un tel document.

Dans ces conditions, il est proposé de ne pas faire référence à ce document dans le texte des BPP. Le critère de présence de l'attestation d'inspection, n'est plus pris en compte par le guide pour orienter le contrôle vers une « vérification de la recevabilité » plutôt qu'un contrôle complet.

2.2 Détermination d'une date limite d'utilisation

La note suivante discutée lors du CSST n° 4/17 est déplacée à la toute fin du chapitre afin de s'assurer que les lecteurs ne prendront pas cette note comme étant la « première étape » de la détermination d'une DLU.

« Note : Dans le cas où la réflexion sur la stabilité ne permet pas d'établir une DLU pour une préparation non stérile, les règles suivantes peuvent être appliquées pour la déterminer¹.

- Pour les formules liquides non aqueuses et les solides :
 - Quand une spécialité pharmaceutique est utilisée comme source de substance active de la préparation pharmaceutique :
 - La DLU ne dépasse pas la date la plus rapprochée des deux suivantes :

¹ Issu de l'USP <795> et normes Canadienne

- Soit 25% du temps restant jusqu'à la péremption de la spécialité utilisée,
 - Ou ne dépassant pas 6 mois
 - Pour les formules contenant de l'eau :
 - Formules préparées avec des ingrédients de forme solide ou liquide :
 - Ce type de préparation pharmaceutique effectuée sans informations ou données sur sa stabilité constitue un risque élevé pour le patient.
 - La DLU ne dépasse pas 14 jours pour les préparations liquides conservées entre 2°C et 8°C. Elle sera inférieure à 14 jours si elle est conservée à température ambiante.
- La préparation de gélules ou de sachet peut être privilégiée.
- Pour les autres formules :
 - La DLU décidée est la date la plus proche de :
 - La date de fin de traitement
 - ou 30 jours maximum. »

Il est discuté de la possibilité de réaliser un logigramme afin de guider les utilisateurs du texte pour la détermination d'une DLU.

3. Nombre d'unités par lot

Une présentation d'éléments de réflexion est faite par l'ANSM.

En 2007, le nombre de 300 unités par lot maximum a été défini de manière empirique. En effet il correspond à la plaque d'un gélulier de 300 alvéoles (la plus grande qu'il soit possible de détenir) pour ce type d'équipement.

Il fait donc l'objet ici d'une nouvelle réflexion.

L'objectif des échanges sur ce sujet est de faire évoluer le nombre d'unités par lot et de le rendre compréhensible par tous les utilisateurs.

Les éléments suivants sont discutés :

Différences entre BPF et BPP sur le nombre d'unités par lot.

Ces deux guides participent à la réduction des risques liés aux activités de production des médicaments en y apposant notamment un cadre réglementaire et commun à tous les producteurs de médicaments.

En ce qui concerne le nombre d'unités par lot, les BPF n'imposent aucune limite, alors que les BPP (V2007) imposent une limite de 300 unités. Un lot de production atteindra un nombre de patients différent selon le référentiel utilisé.

Théoriquement, dans le cas des médicaments fabriqués dans des conditions BPF, un nombre illimité de patients pourrait être impacté par un lot de fabrication. Par opposition, un lot de préparation réalisé dans des conditions BPP, aurait un impact sur un nombre limité de patients (puisque une limite existe).

Cet impact peut être, théoriquement, de 1 lot pour 300 patients au maximum (sans prendre en compte les unités nécessaires au contrôle ou aux échantillonnages). C'est le cas par exemple lorsque 1 unité suffit à traiter un patient (flacon de solution buvable, flacon de collyre, ...).

La différence « d'impact patient » entre les deux textes réglementaires permet de comprendre la destination des deux guides :

- Les BPF pour la fabrication de lots de médicaments pouvant être destiné à un grand nombre de patients.
- Les BPP pour la préparation de lots de médicaments pour un nombre limité et maîtrisé de patients.

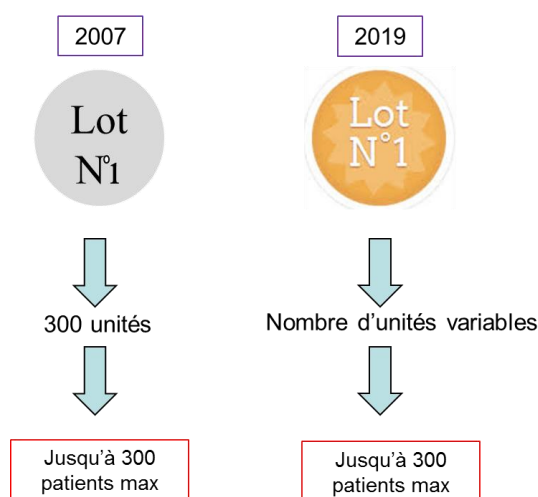
C'est pourquoi les BPP sont adaptées aux productions hospitalières et officinales alors que les BPF sont adaptées à la production des établissements pharmaceutiques.

L'inspection permettant de s'assurer que les textes réglementaires sont respectés est réalisée :

- par l'ANSM pour les BPF
- par les ARS pour les BPP

L'évolution du nombre d'unités par lot pour le guide des BPP doit garantir que l'impact d'un lot porte bien sur un nombre maîtrisé (limité) de patients.

La démarche proposée à la réflexion des membres du CSST est de mettre une limite sur le nombre de patients impactés pour 1 lot de préparation. Dans ce cas, la différence entre les approches de 2007 et de 2019 peut être schématisée de la manière suivante :



Il est proposé d'utiliser la référence 1 mois de traitement pour que le calcul du nombre d'unité par lot soit possible.

Deux exemples sont discutés pour illustrer cette utilisation :

- la détermination du nombre d'unités par lot maximum pour une préparation de gélules d'hydrocortisone ayant comme posologie 1/gélule par jour, dans ce cas :
 - $30 \times 300 = 9\,000$ unités

30 correspond au nombre de jours de traitement et 300 au nombre de patients maximum.
- la détermination du nombre d'unités par lot maximum pour une préparation de collyre de cyclosporine ayant comme « posologie » 1 flacon par mois :
 - $1 \times 30 = 300$ unités

Il est discuté de la pertinence de pondérer ce nombre en fonction, par exemple :

- du taux de sous-traitance réalisé par l'établissement
- ou de la catégorie de la préparation (tel que décrit par l'annexe II).

Il est rappelé que cette réflexion fait suite aux échanges sur le chapitre 6. Ces échanges avaient permis de définir des éléments garantissant la qualité des préparations même si le nombre d'unités par lot était modifié. Pour rappel ces éléments sont notamment :

- « Dans le cas où le lot se composerait de plusieurs sous-lots, un plan d'échantillonnage de chaque sous lot est réalisé afin de s'assurer que le lot est bien homogène.

Note : C'est le cas par exemple si l'on veut réaliser un lot de 900 gélules avec un gélulier possédant des plaques de 300 alvéoles. Le lot de 900 unités comporterait dans ce cas 3 sous lots. Les 3 sous lots seraient à échantillonner. »

- « Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu'un lot de préparations est destiné à plusieurs patients, une uniformité de teneur est réalisée.

Si ce contrôle n'est pas mis en place, la mise en œuvre d'un ou plusieurs contrôles intermédiaire(s) ou final(aux) permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée, est organisé. Ce peut être le cas par exemple lors de la réalisation de gélule contenant uniquement la substance active. »

Il est également discuté de la proposition d'un membre du CSST qui baserait le calcul du nombre maximum d'unités par lot en fonction de la stabilité de la préparation et d'un délai de mise à disposition aux patients des préparations. Il pourrait ainsi produire en avance afin de permettre le contrôle et l'acheminement des préparations. Il est rappelé que le texte des BPP discute de la qualité des préparations et que la notion de préparation à l'avance ne pourra pas être utilisée comme moyen de calculer un nombre d'unité par lot.

Il est demandé aux membres du CSST d'évaluer selon leur expérience l'impact de cette proposition.

4. LD1 : préparation de médicaments stériles

Une présentation rapide des modifications réalisées lors du dernier CSST est faite. Les points PRINCIPES et GENERALITES sont rapidement lus.

PERSONNEL

Comme demandé lors du dernier CSST, une note accompagnant les points décrivant les attentes sur le personnel réalisant les préparations et les prestataires entrant dans la ZAC est proposée afin que le pharmacien responsable soit bien associé à la rédaction des cahiers des charges et aux choix des prestataires le cas échéant.

« Note : pour les points 44 et 45 : ces exigences sont à contractualiser en interne ou en externe. Le pharmacien responsable est associé à la rédaction des cahiers des charges et une attention particulière est portée dans le choix des prestataires. »

La place des gants stériles dans la ZAC classée C est discutée. La phrase suivante est ajoutée : « Des gants en latex ou de nitrile sont à porter. Ils sont stériles si besoin. »

LOCAUX

Point 46. La définition des locaux est modifiée afin de faire émerger 2 zones distinctes qui sont :

- Les zones de production
- Les utilités

Point 55. Ce point est supprimé car il est déjà inscrit dans le chapitre 3

Point 56. Des spécifications concernant les remontées en plinthes sont ajoutées : « *Les remontées en plinthes évitent l'accumulation de poussières.* »

Point 61. Une note concernant le relevé de pression est ajoutée : « *Note : Le relevé est effectué au minimum avant le début des opérations de préparation. Il est pris en compte pour libérer les lots de préparations. Il est tracé dans le dossier de lot des préparations réalisées* »

Point 62. Une précision est ajoutée sur le suivi des défaillances éventuelles de l'alimentation en air : « *Le pharmacien responsable est informé sans délai de toute déficience.* »

Point 65 et suivants. Il est décidé de remplacer le terme « médicament toxique » par « *médicaments à risque pour le personnel et l'environnement* ».

Classification particulière des ZAC :

Afin de clarifier les points 69 à 72 ces points sont réorganisés :

Le point 71 qui définit les notions de « en activité » et « au repos » est remonté sous le tableau 1, puis la précision sur les points à respecter sont définis, et enfin il est discuté de la requalification des ZAC :

« 69 *Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ». On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs de personnes*

70 *Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » sont à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la production après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation.*

71 *Les zones sont requalifiées au minimum 1 fois par an afin de prouver le maintien de la conformité aux classes de propreté définie. Des requalifications supplémentaires intermédiaires peuvent se justifier en fonction des l'utilisation de la ZAC (comme la mise en place d'un nouvelle équipement) »*

L'examen de ce chapitre s'est arrêté au point 73.

5. Glossaire

Ce document sera discuté lors du prochain CSST.

Agenda :

La prochaine réunion du CSST est fixée au 14 février 2019 de 14h à 17h30 et aura notamment pour objectif la fin de l'examen 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.