

Numéro unique de document : CSST182016113

Date document : 04/05/2017

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

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

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

N°11

Séance du Jeudi 01 mars 2018 de 14h00 à 17h00, en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, /secrétaire, évaluateur)	membre, rédacteur,	Présent	Absent /excusé	Copie
Marie-Laure Brandely-Piat	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien Bruno	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Odile Chambin	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvie Crauste-Manciet	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain Delgutte	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie Godinot	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Philippe Poulet	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thomas Storme	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Xavier Cornil	ANSM Conseiller du directeur DI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
An Lê	ANSM Chef de pôle GENER PREPOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence Malec	ANSM Evalueur EVAL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sandra Zakhour	ANSM Juriste DAJR		<input checked="" type="checkbox"/> à partir de 15h30	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie Salomon	ANSM Directrice GENER		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal Vaconsin	ANSM Evalueur GENER - PREPOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Caroline Vilain	ANSM Evalueur GENER - PREPOM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption discussion	ou	Avis nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	EU	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction						
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption				
1.2	Adoption du compte rendu de la séance n°10		Pour adoption				
2.	Chapitre 7 : Activités externalisées : activités de sous-traitance						
2.1	Intégration des commentaires dans le chapitre 7		Pour adoption				
3.	Chapitre 5 : préparation						
3.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Pour adoption				
3.2	Intégration des commentaires dans le chapitre 5						
4	Chapitre 6 : contrôle						
4.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Discussion				
4.2	Intégration des commentaires dans le chapitre 6		Discussion				
5	Chapitres 8 (réclamations et rappels de préparations) et 9 (auto-inspection)						

Déroulement de la séance

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Introduction

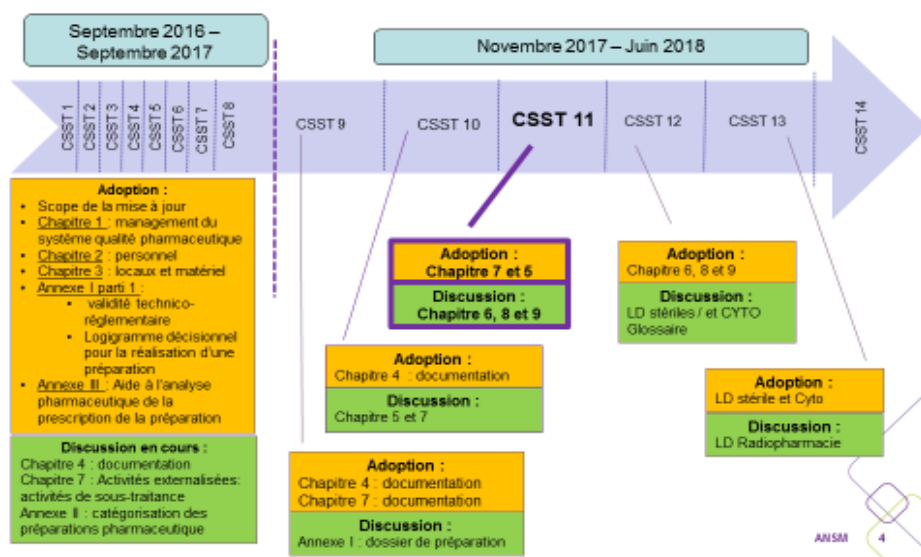
1.1 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
Votes		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatifs à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Propositions d'action :	Par	Échéance

1.2 Adoption du compte rendu de la séance n°10

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n°10	
Votes		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatifs à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Propositions d'action :	Par	Échéance

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



2. Chapitre 7 : Activités externalisées : activités de sous-traitance

2.1 Questions restantes autour du chapitre 7

- Cas de la sous-traitance des transports :

1 : description du contrat

2 : éléments de précisions (sur le contrat)

3 : déplacement de la phrase dans le chapitre 5 (Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation) :

« *Toute préparation terminée destinée à être transportée est pourvue d'un emballage adéquat suffisamment solide pour exclure toute altération du contenu et permettre en toute sécurité les manipulations nécessaires liées à l'acheminement des préparations en-dehors du lieu de production.* »

Il est proposé d'adopter le texte en tenant compte des modifications discutées ci-dessus.

Question posée	Adoption du Chapitre 4	
Votes		
Nombre de présents		5 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		5 sur 8
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
Avis relatifs à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Propositions d'action :	Par	Échéance

La version adoptée sera envoyée aux membres du CSST.

3. Chapitre 5 : Préparation

L'objectif de rédaction est précisé. Ce chapitre tend à définir les éléments essentiels pour aboutir à la réalisation d'une préparation de la qualité escomptée.

Le titre « préparation » avait été choisi pour sa cohérence avec le titre « fabrication » se trouvant dans les BPF. Il se trouve que le terme préparation ne représente pas l'étendue du chapitre 5, c'est pourquoi il est proposé aux membres du CSST une modification de ce titre : « *Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation* »

Les membres du CSST se sont prononcés en faveur de la modification du titre de ce chapitre.

Le plan suivant est discuté :

- Principe
- Généralités
- Prévention des contaminations croisées
- Validation
- Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)
- Étapes de préparation
- Articles de conditionnement
- Opérations de conditionnement

- MPUP, articles de conditionnement, préparations terminées ou non refusés, récupérés et retournés

Suite aux commentaires présentés dans un tableau les regroupant, les discussions ont portées essentiellement sur ;

- Le principe :

Le principe décrivant l'investigation de tous les écarts dans le procédé et de tous les défauts qui sont observés lors de la préparation semble difficile à comprendre si celui-ci n'est rendu obligatoire qu'aux seules préparations ayant été libérées. Il est discuté de tracer tous les écarts. Le relevé d'anomalie présent dans le dossier de lot (cf chapitre 4) serait le document idéal pour recevoir cette traçabilité.

Il est proposé de modifier le texte comme suit : « Les écarts dans le procédé et les défauts observés sont tracés. »

La notion d'investigation de ces écarts est définie par le chapitre 1 lors de la mise en place de revues qualité sur les préparations. Il n'est pas nécessaire de l'ajouter dans ce chapitre.

- Les généralités :

Il est précisé que les personnes qualifiées au sens du CSP décrits à la ligne 18 sont les seuls à être autorisés à réaliser des « opérations de préparation » au lieu « d'exécuter des préparations ».

La notion de zone de supervision ne trouve pas sa place dans ce chapitre. Il est décidé de supprimer la partie la définissant dans les généralités. Il sera proposé de l'insérer dans la ligne directrice discutant des stériles.

La notion de protection des produits définis par les lignes 58-59 peut être comprise comme l'obligation de réaliser la préparation dans une Zone à Atmosphère Contrôlée. Ce n'est pas le but recherché. La modification suivante est adoptée:

« *A chaque étape de la préparation, les risques de contamination (physico-chimiques et microbiologiques) sont pris en compte.* »

La notion de réalisation de plusieurs préparations dans une même zone est supprimée aux lignes 60-61 car cette notion est déjà prise en compte par les lignes 33-34 qui définissent que toutes les mesures techniques et organisationnelles ont été prises pour éviter les confusions ou les erreurs.

- La prévention des contaminations croisées :

Ce paragraphe est proposé tel qu'il est écrit dans les BPF. Afin de clarifier les lignes 75 à 100, il est proposé de présenter cette partie sous un format différent faisant intervenir des « puces » de mise en page.

Les membres indiquent que le niveau de détail de ce paragraphe est trop élevé. Il est notamment discuté de la question de la validation du nettoyage qui semble pour le moment trop contraignante pour les officines et pour les PUI.

L'attitude face à une suspicion de contamination croisée est également discutée. L'établissement pharmaceutique va aller vers une identification de la contamination, alors que la PUI va détruire toutes les préparations suspectées.

Le texte est adapté afin qu'il soit applicable dans les structures utilisant ce guide.

Il est à noter que ce domaine émerge peu à peu dans les PUI, le texte veut inciter à l'analyse de risque discutant de la problématique des contaminations croisées.

- La validation :

Certains membres souhaitent avoir une définition plus claire des procédés discutés à la ligne 111. Il sera proposé lors du prochain CSST, quelques exemples de procédés comparables.

Cette partie doit permettre aux structures de réaliser des validations de procédé par type de procédé de production et non pas par molécule fabriquée.

- Les MPUP :

Le texte présenté indique que les MPUP sont conservées dans leurs récipients originaux, et que si elles sont transvasées dans un second récipient, le récipient doit être étiqueté.

Il est discuté d'ajouter le fait que l'opération de transvasement doit être exceptionnelle et que si cette opération est réalisée, le récipient utilisé doit être de la même nature que l'original.

Il est discuté également du statut des « mélanges d'excipients » utilisés pour la mise en suspension. Il est noté qu'un vide réglementaire existe. En toute rigueur il est précisé que ce type « d'excipient » devrait être contrôlé par les structures les utilisant.

- Les étapes de la préparation :

Il est discuté de laisser la possibilité d'avoir plusieurs opérateurs pour réaliser ces étapes de préparation.

En effet, certains procédés de préparation peuvent être planifiés sur plusieurs jours (dissolution lente par exemple), impliquant une organisation avec plusieurs opérateurs sur cette préparation.

Il est précisé qu'aucune opération de maintenance ne doit avoir lieu pendant la réalisation de préparations.

- Les MPUP, articles de conditionnement, préparations terminées ou non refusées récupérées et retournées :

Il est discuté de revoir ce paragraphe en ne discutant que de la réattribution des préparations terminées non utilisées.

Une proposition de modification sera envoyée aux membres du CSST.

4. Chapitre 6 : Contrôle- Chapitre 8 Réclamations et rappels de préparations – Chapitre 9 Auto-inspection

Ces chapitres seront discutés lors du prochain CSST.

Agenda :

La prochaine réunion du CSST est fixée au 25 mai 2018 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif d'adopter le chapitre 5 et de travailler sur le chapitre 6.

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.