

Numéro unique de document : CSST190-2018/2-15/3  
Date document : 06/11/2018  
Direction : GENER  
Pôle : PREPOM  
Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°2 / 15

Séance du vendredi 19 octobre 2018 de 14h00 à 17h00, en salle A013

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 checked="" type="checkbox"/> départ à 16h30	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurence Malec	ANSM Evalueur EVAL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie Salomon	ANSM Directeur 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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>						
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption				
1.2	Adoption du compte rendu de la séance n°14		Pour adoption				
<b>2.</b>	<b>Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique</b>						
2.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Pour adoption				
<b>3</b>	<b>Chapitres 8 (réclamations et rappels de préparations) et 9 (auto-inspection)</b>						
3.1	Présentation des chapitres		Discussion				
<b>4</b>	<b>LD1 : stérile</b>						
4.1	Présentation de la ligne directrice		discussion				

## Déroulement de la séance

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

## 1. Introduction

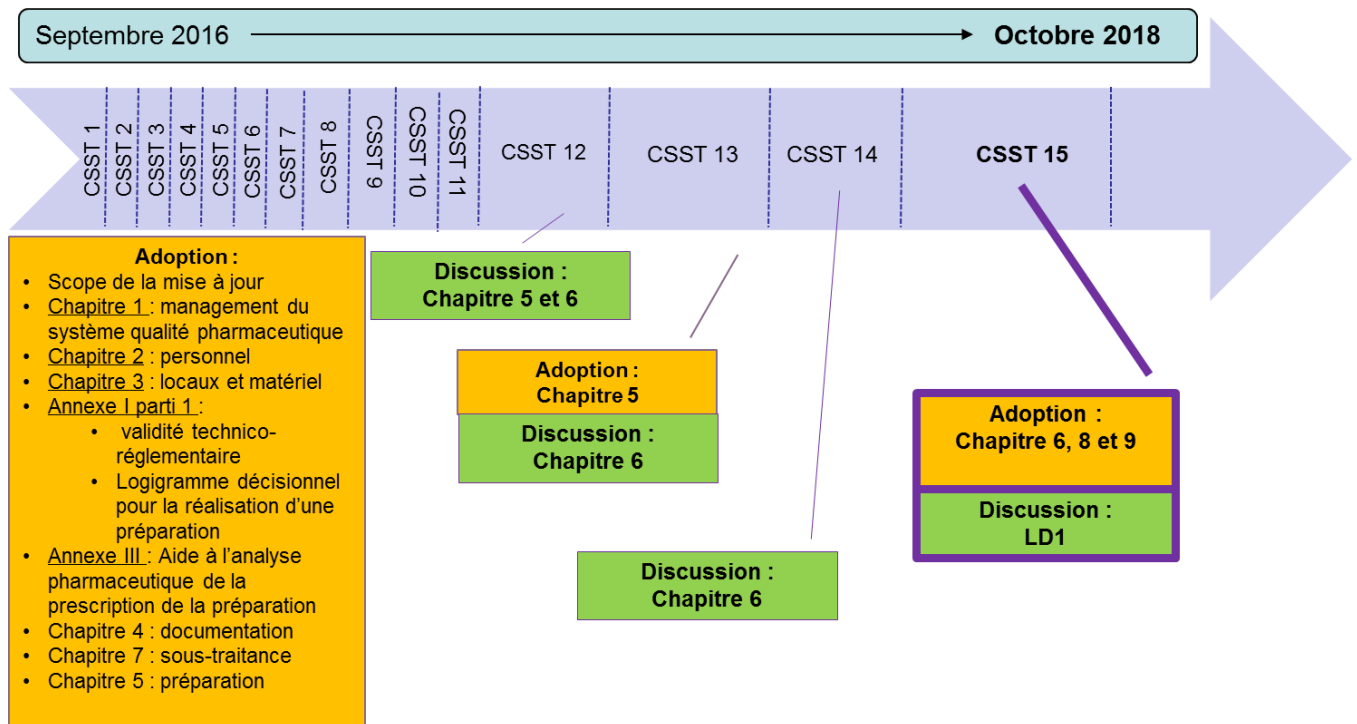
### 1.1 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
<b>Votes</b>		
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
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Propositions d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### 1.2 Adoption du compte rendu de la séance n° 14

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n° 14	
<b>Votes</b>		
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
<b>Avis relatifs à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Propositions d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

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



## 2. Chapitre 6 : Contrôle de la qualité pharmaceutique

### Questions autour du chapitre 6

#### 6.4 Contrôle des MPUP et des articles de conditionnement :

- 6.4.2 Proposition d'une orientation du contrôle en fonction de la sélection du fournisseur :
  - 2 niveaux de contrôle :
    - 1 contrôle de « recevabilité »
    - 1 contrôle « complet »

Il est discuté de la nécessité de demander les certificats BPF des établissements pharmaceutiques fabricant ou distribuant les MPUP. La qualité des matières premières et la pédagogie sur le sujet sont primordiales. L'ANSM souhaite garder cette obligation dans le contrôle de recevabilité.

#### 6.5 Contrôle des préparations pharmaceutiques terminées :

- La place des contrôles physico-chimiques pour les préparations est rediscutée. Pour être plus précis, le terme « uniformité de teneur » est utilisé à la place de « contrôle physico-chimique ». Les exigences décrites sont donc les suivantes ; « *Pour les préparations destinées à être stockées, ou lorsqu' un lot de préparation est destiné à plusieurs patients, une uniformité de teneur est réalisée.* »

Au cours des discussions, il est apparu que le terme « raison technique » dans la phrase : « *Si pour des raisons techniques ce contrôle n'est pas mis en place, la mise en œuvre d'un ou plusieurs contrôles intermédiaires ou finaux permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée est mis en place.* » pouvait être supprimé.

- La définition du lot est également discutée :

- Selon les BPP de 2007 :

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Par exemple : une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commune constituent un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.

- Selon BPF :

- Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.
- Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
- Note : à certains stades de la fabrication, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène. Lors d'une fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Pour le contrôle des produits finis, le lot est défini de la façon suivante : "pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation. Dans le cas d'un procédé de production continu, le lot est l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé"

- Proposition de rédaction :

Quantité définie d'une MPUP, d'article de conditionnement et de produit, permettant de réaliser une préparation en une opération ou en plusieurs séries d'opérations, telles qu'elles puissent être considérées comme homogènes.

- 1 lot de préparation terminée peut être composé de 1 ou plusieurs unités considérées comme homogènes (c'est-à-dire identiques les unes par rapport aux autres).
- L'homogénéité est notamment évaluée en fonction du processus de préparation (ex. gélules) :
  - Pesée
  - Mélange
  - Arasage
  - Conditionnement

Cette première proposition est discutée. L'orientation paraît intéressante. Elle sera rediscutée plus précisément lors du prochain CSST.

Le nombre d'unités par lot est abordé lors de la discussion sur la définition du lot. Il est discuté la possibilité de faire évoluer la limite de 300 unités par lot et de déterminer une quantité par lot différente en fonction de différents facteurs dont la forme galénique fabriquée. Le sujet sera à reprendre lors d'un prochain CSST.

## 6.8 Contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique des préparations terminées.

- Date limite d'utilisation

Comme lors du dernier CSST les discussions ont porté sur la détermination d'une date limite d'utilisation pour les préparations terminées. 3 options sont possibles :

- Soit rester sur les dispositions de BPP 2007
- Soit modifier la DLU maximum définie par le texte de 2007
- Soit ne pas mettre de date limite d'utilisation

La phrase des BPP de 2007 est discutée :

« **En l'absence de données disponibles, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois.** » Cette phrase ne fait pas l'unanimité. La DLU devrait être limitée en fonction du risque de la préparation (forme pharmaceutique, composition, conditionnement, ...).

L'exemple néerlandais est discuté : ce pays donne des DLU en fonction de la forme pharmaceutique. L'étude de cet exemple est à approfondir.

Il est décidé pour clarifier de supprimer « *en fonction des données de stabilité physico-chimique et le cas échéant microbiologique* »

### **3. Chapitres 8 (réclamations et rappels de préparations) et 9 (auto-inspection)**

Ces chapitres sont validés par les experts, une version définitive va leur être envoyée pour adoption par correspondance.

### **4. LD1 : Préparation de médicaments stériles**

Une rapide présentation du contexte et de la méthodologie de la mise à jour du texte est faite aux membres du CSST.

La mise à jour de cette LD s'appuie sur l'existant :

- Les BPP de 2007
- Guide PIC/S 2014
- BPF
- USP
- Normes (ISO, NF, Ph)

Le plan retenu est proche de celui des BPF :

- Principes
- Généralités
- Personnel
- Locaux, matériels et équipements
- Préparation et conditionnement
- Contrôle de la qualité

L'objectif principal est la clarification de certaines exigences, comme les exigences discutant du personnel.

Des tableaux permettant de décrire clairement la surveillance des locaux seront discutés lors du prochain CSST.

Une première analyse a porté sur les lignes 1 à 30.

Le texte continuera d'être étudié lors du prochain CSST.

### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 13 novembre 2018 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif de discuter 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.