

Numéro unique de document : CSST182016-13-3

Date document : 31/08/2018

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

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

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°13

Séance du Jeudi 05 juillet 2018 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		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien Bruno	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	<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 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"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR		<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 : 17h30

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	Déclarations publiques d'intérêts						
1.2	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption				
1.3	Adoption du compte rendu de la séance n°11		Pour adoption				
<b>2.</b>	<b>Chapitre 5 : préparation</b>						
2.1	Intégration des commentaires dans le chapitre 5		Pour adoption				
<b>3.</b>	<b>Chapitre 6 : contrôle de la qualité pharmaceutique</b>						
3.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Pour adoption				
<b>4</b>	<b>Chapitres 8 (réclamations et rappels de préparations) et 9 (auto-inspection)</b>						
4.1	Présentation des chapitres		Discussion				

## Déroulement de la séance

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

## Introduction

### 1.1 Déclaration publique d'intérêts

Il est rappelé aux experts que le site unique de télé-déclaration des liens d'intérêts ([DPI Santé](#)) développé par le Ministère de la santé est désormais accessible.

Afin de respecter les obligations de transparence et de déontologie, il est rappelé que la mise à jour de la DPI est obligatoire.

Un accompagnement est prévu avec les experts qui ont des difficultés d'utilisation de ce nouvel outil.

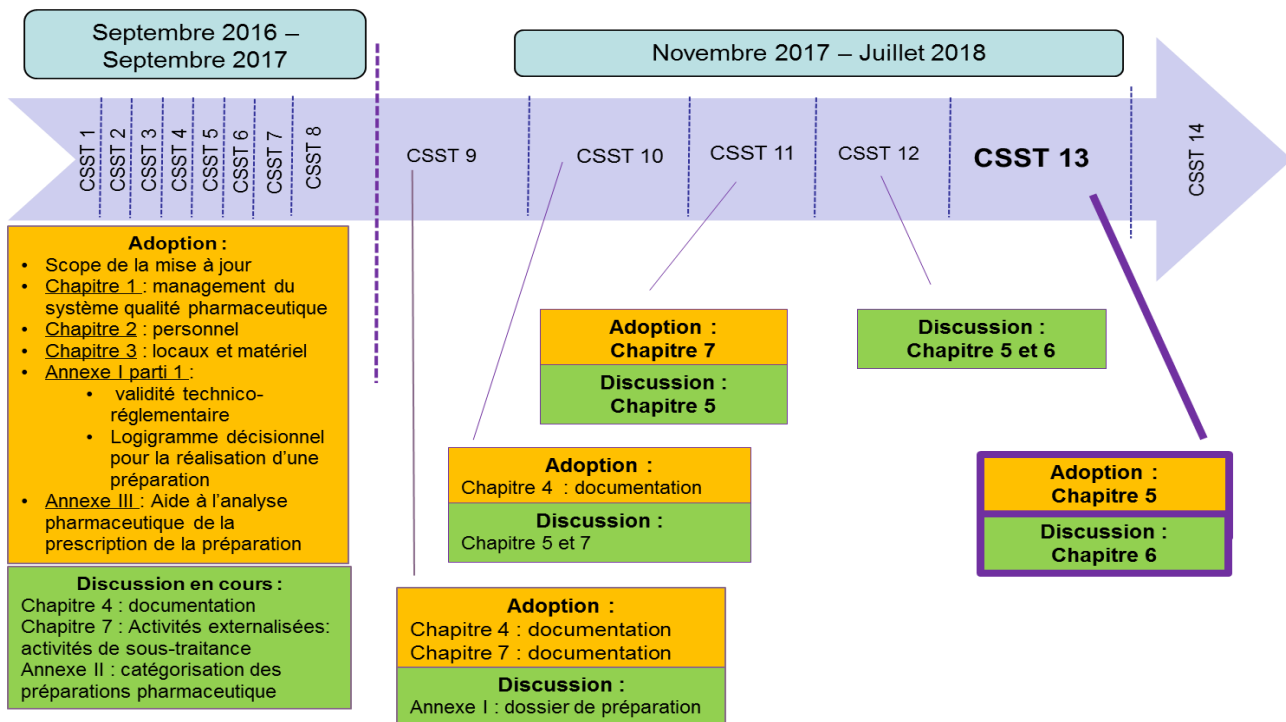
### 1.2 Adoption de l'ordre du jour

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		6 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		6 sur 8
Nombre d'avis favorables		6
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>

### 1.3 Adoption du compte rendu de la séance n°12

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n°12	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		6 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		6 sur 8
Nombre d'avis favorables		4
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		2
<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 5 : Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation

### Questions autour du chapitre 5

Modification de l'ordre d'apparition des paragraphes : « Etape de conditionnement » (5.7) remonté avant (5.6) « Etapes de préparation » et intégration des étapes de conditionnement dans « Etapes de préparation ».

### Réattribution des préparations terminées :

Proposition d'une définition : « On entend par réattribution des préparations terminées la dispensation d'une préparation à un patient alors qu'elle était initialement destinée à un autre patient. » l'ajout d'une restriction est proposée : « Les préparations retournées directement par les patients sont exclues de la réattribution. »

Des précisions sont ajoutées :

- « Pour les préparations ayant des conditions particulières de conservation (comme par exemple 5+/-3°C) il convient de s'assurer qu'aucune rupture de ces conditions ne s'est produite.»
- « Dans le cas d'une sous-traitance, ces éléments sont à contractualiser. »
- « La réattribution s'appuie sur une nouvelle prescription et nécessite la mise en place d'une gestion et d'une traçabilité spécifiques des préparations concernées. »

La Direction juridique de l'ANSM attire l'attention des membres du groupe du CSST sur le fait que cette définition peut, dans sa lecture, ne pas être en accord avec la définition législative de la préparation magistrale.

### Adoption du chapitre 5

Une version modifiée est envoyée aux membres du CSST pour adoption,

L'adoption est enregistrée à distance par mail le 13/07/2018

Question posée	Adoption du chapitre 5 ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		8 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		8 sur 8
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		1

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

L'examen du chapitre 6 s'est arrêté à la fin du paragraphe « Etalons de référence » lors du CSST précédent.

Les éléments suivants ont été discutés :

#### Sur les référentiels (6.2) à utiliser :

- Ce paragraphe fait une différence entre les référentiels obligatoires et les autres référentiels qui peuvent être utilisés.  
Il est rappelé clairement que les référentiels obligatoires (Pharmacopée Européenne et Pharmacopée Française) sont à utiliser en première intention, que les autres référentiels sont utilisés si et seulement si aucune information n'est disponible dans les référentiels obligatoires.  
Il est rappelé que la pharmacopée Européenne est un texte officiel qui est opposable.
- Une clarification des paragraphes est discutée :
  - 6.2.1 discute des référentiels officiels
  - 6.2.2 discute des autres référentiels
  - 6.2.3 discute des méthodes et validation de méthodes (fusion de 6.2.4, 6.2.5, 6.2.6) lorsqu'il n'existe pas de référentiel officiel
 Les discussions se poursuivent sur la validation de méthode. Le terme de « texte en vigueur » ne semble pas approprié, il est remplacé par le terme « de référentiels », un exemple de référentiel est donné : tel qu'ICH Q2.
- Pour les contrôles environnementaux, il est décidé de ne pas citer les normes ISO correspondantes afin de ne pas rendre opposables les normes 14644 et 14698. Leurs utilisations seront discutées lors de la rédaction de la ligne discutant des préparations stériles.
  - La non réalisation de ces contrôles peut être envisagé selon ce qui est fabriqué, mais est à justifier par la structure.

#### Sur l'organisation (6.3) :

- 6.3.4 Les discussions ont porté sur la nécessité de garder dans le texte la liste les éléments contenus dans le dossier de chaque appareil utilisé pour le contrôle. Les membres sont d'accord pour garder cette liste.
- Il est précisé que le dossier de l'appareil permet d'assurer la traçabilité de toutes les opérations réalisées sur cet appareil.  
L'exemple de la plaque de mirage pour pommade est discuté car il semblerait que cet appareil n'ait pas besoin de dossier de traçabilité. Il est précisé que le dossier doit permettre de retracer les opérations que le matériel a subi ou subira :  
Le dossier pourrait par exemple contenir :

- La procédure d'utilisation générale
- Un descriptif des non-conformités de l'appareil comme: rouille, fêlure ... afin que celui-ci ne soit plus utilisé.
- Le 6.3.5 est divisé en deux paragraphes : « Etalons de référence » puis « Réactifs et solutions titrées ».  
Les discussions sur ce sujet ont porté sur l'obligation nouvelle d'acheter des étalons internes à la Pharmacopée. Ce sujet pourra être rediscuté. L'idée est d'être plus exigeant sur les analyse des produit fini.

#### Sur les contrôles des MPUP et des articles de conditionnement (6.4)

Il est signalé que, dans les bulletins d'analyse, la signature du fournisseur et l'adresse du fabricant d'origine ne sont pas forcément indiquées. Il est précisé par l'ANSM que, selon les BPF « Substances actives » chapitre 11 paragraphe 11.43, ces éléments doivent être indiqués sur le bulletin d'analyse. Un bulletin d'analyse « conforme et complet » permet de s'assurer que le produit possède les qualités requises pour être utilisé pour la réalisation d'une préparation.

Présentation de l'ordre de choix des MPUP :

- Clarifications des contrôles à engager en fonction de l'origine de la MPUP.
- Il est discuté de la place du certificat de conformité à la pharmacopée (CEP) dans le texte. Une proposition sera faite lors du prochain CSST.
- L'utilisation d'une spécialité pharmaceutique comme MPUP est définie. Il est ajouté qu'une spécialité pharmaceutique peut être un générique. Il est également discuté de l'utilisation des médicaments sous ATU comme MPUP.
- Le dernier choix, correspond au choix le moins sécurisé. Un contrôle complet de la MPUP est donc demandé ainsi qu'une échantillothèque spécifique pour ce type de MPUP.

Il est discuté par les membres des risques liés à l'utilisation des « mélanges d'excipients » utilisés pour la mise en solution ou en suspension de substance active. Aucune solution immédiate n'a été proposée pour guider les contrôles à faire sur ces MPUP. Leur utilisation reste à la responsabilité du prescripteur et du pharmacien.

Il est précisé qu'une date de péremption doit figurer sur chaque conditionnement. Si ce n'est pas le cas, refuser le produit puis demander les études de stabilité au fabricant ou fournisseur de la MPUP et, enfin, déduire une date de péremption. Pour les dates limites après ouverture, une proposition de phrase sera faite lors du prochain CSST.

L'examen du chapitre 6 s'est arrêté au paragraphe « contrôles des préparations pharmaceutiques terminées ». La suite du chapitre sera vue lors du CSST le 11 septembre 2018.

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

Ces chapitres seront discutés lors de prochaine séance.

#### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 11 septembre 2018 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif de terminer les travaux sur le chapitre 6.

La création d'un nouveau CSST est nécessaire, l'actuel étant arrivé à échéance. Il sera nommé : « Révision des Bonnes Pratiques de Préparation : Poursuite des travaux », avec une reconduction de la nomination des membres.

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.