

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : An Lê - Alain Richard - Caroline Vilain - Valérie Salomon

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 5 / 30

Séance du 15 septembre 2020
de 14h00 à 17h30, en téléconférence

Ordre du jour

| Points | Sujets abordés | pour audition, information, adoption ou discussion |
|--------|---|--|
| 1. | Approbation du compte-rendu de la séance du 9 juillet 2020 | Pour adoption |
| 2. | Point sur les déclarations publiques d'intérêts | Tour de table |
| 3. | Ordre du jour de cette séance | Pour adoption |
| 4. | Ligne directrice n°4 : Préparation de médicaments radiopharmaceutiques (retour) | Pour adoption |
| 5. | Ligne directrice N°1 : Préparation de médicaments stériles (retour) | Pour discussion |
| 6. | Renouvellement mandat membres CSST | Pour information |
| 7. | Planning CSST 2020 - 2021 | Pour discussion |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|---------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | |
| BRANDELY-PIAT Marie-laure | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BRUNO Fabien | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHAMBIN Odile | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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 type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Expert(s) | | | |
| DEBORDEAUX Frédéric | Expert ponctuel | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| RIZZO-PADOUIN Nathalie | Expert ponctuel | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autres | | | |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANSM | | | |
| LE An | ANSM Chef de Pôle GENER - PREPOM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MALEC Laurence | ANSM Evalueur DPAI | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| RICHARD Alain | ANSM Directeur Adjoint GENER | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ROUSSEAU Delphine | ANSM Pharmacien DAJR | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| SALOMON Valérie | ANSM Directrice GENER | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VILAIN Caroline | ANSM Evalueur GENER – PREPOM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ROGEOU Brigitte | ANSM Evalueur CTROL - LISBIO | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

1. Approbation du compte-rendu de la séance du 9 juillet 2020

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité sans modification.

2. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Il est demandé à tous les participants d'indiquer si leur DPI est à jour et de signaler tout conflit qui n'aurait pas été répertorié.

Toutes les DPI sont à jour et aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

3. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

4. Ligne directrice n°4 : Préparation de médicaments radiopharmaceutiques (retour)

Experts ponctuels

M. Debordeaux et Mme Rizzo-Padouin

Présentation et commentaires des membres du CSST sur le dossier :

Locaux et équipements

Point 15. Il est indiqué que les locaux de préparation de médicaments radiopharmaceutiques sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur afin de pouvoir appliquer la LD1 des médicaments stériles.

Point 39. Il est ajouté que les manipulations des automates mobiles doivent se faire dans un local **ou à défaut une zone dédiée** afin d'harmoniser ce point avec le point 21.

Point 42 – Tableau 1 : Exemple de tests de qualification et fréquences minimales de requalification. Des contrôles particuliers et microbiologiques sont ajoutés pour les postes à flux d'air laminaire afin de faire le parallèle avec les enceintes blindées de préparation.

Matériels

Ponit 47. Il est précisé que les appareils de mesure de rayonnement ambiant et de recherche de contamination radioactive sont contrôlés **selon la réglementation en vigueur**.

Personnel

Point 55. La phrase est modifiée afin de mieux définir l'organigramme fonctionnel de la radiopharmacie.

Préparation

Point 85. La phrase est modifiée afin de préciser le terme « substitution de sang ». Il est indiqué : « L'absence de contamination microbienne, **les risques d'erreur d'identité avec substitution de sang** ou de composants sanguins, et le maintien de l'intégrité et de la viabilité des cellules après radiomarquage, font l'objet d'une attention particulière. »

Contrôle de qualité

Point 107. Tableau 4 : La surveillance fonctionnelle (pression et intégrité des gants) pour les automates fixes de préparation des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques est ajouté.

Gestion des anomalies et des réclamations

Point 120. Afin de couvrir l'ensemble des cas et au vu des évolutions réglementaires il est indiqué : « Tout évènement significatif de radioprotection (ESR) ou **évènement indésirable grave doit être déclaré à l'autorité compétente.** »

Système d'information

Point 122. Il est précisé que « Le logiciel de gestion de la radiopharmacie est interfacé avec le logiciel de l'activimètre ».

Point 127. **Les automates de préparation/administration** des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques sont ajoutés.

Sous-traitance des préparations radiopharmaceutiques

Point 128. Pour plus de compréhension la phrase est ainsi modifiée : « La distribution et le transport des préparations radiopharmaceutiques sous traitées respectent également la réglementation afférente aux rayonnements ionisants. »

Le texte ainsi amendé sera mis en enquête publique pour une durée de 3 mois.

5. Ligne directrice N°1 : Préparation de médicaments stériles (retour)

Les commentaires reçus lors de l'enquête publique sont présentés et étudiés par les membres du CSST.

GENERALITES

Procédés de préparation - Préparation aseptique

Point 19. Exiger des MPUP stériles est très restrictif. Une MPUP reçue non stérile peut subir à la PUI ou en officine une filtration stérilisante ce qui la rendra utilisable pour réaliser une préparation stérile. Aussi lire : « La préparation est exclusivement réalisée avec du matériel stérile et non réutilisable (par exemple seringues, dispositifs de prélèvement, système de transfert, système de filtration, contenant final) et avec MPUP stériles **ou rendues stériles** »

Point 21. L'apyrogénéité est importante sur la préparation finale et non sur la MPUP, Aussi lire « L'utilisation comme MPUP de préparations hospitalières réservées à la réalisation d'autres préparations est possible, à condition qu'elles soient **stériles et apyrogènes.** »
Le terme « préparations hospitalières » est conservé : ce type de préparation est réalisé en lots à la différence des préparations magistrales, ce qui permet de l'utiliser pour réaliser d'autres préparations (ex : la PH gluconate-glucoheptonate de calcium est utilisée pour réaliser des solutions pour nutrition parentérale.)

Point 22. Pour tenir compte des préparations radiopharmaceutiques, lire : « Les préparations terminées sont des solutions stériles ou des systèmes dispersés stériles issus d'une ou plusieurs opérations (transfert, dissolution, dilution) en système clos et présentées dans un contenant stérile **pouvant être adapté** à l'administration. »

Point 25. La filtration stérilisante obligatoire en système ouvert est le cas général. Dans les cas où la filtration à 0,22µm n'est pas possible (cas des liposomes dans les collyres, émulsions...), cela doit être justifié. Le point 25 est ainsi modifié :

Point 25 : La filtration stérilisante est obligatoire en système ouvert. Aussi lire : « La préparation aseptique en système ouvert est **de préférence** associée à une filtration stérilisante (filtre stérilisant à 0,22µm) **sauf exception justifiée.**

Niveau de risque

Points 28 et 30. Sans changement, les points 28 et 30 sont cohérents.

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

La terminologie des locaux et équipements est à harmoniser avec le chapitre 3 des BPP révisées.

Point 33. La rédaction qui figure dans le texte : « Pour la préparation de médicaments stériles, quatre classes de ZAC sont utilisées (A, B, C et D). Ces classes se définissent **notamment** par un nombre maximal autorisé de particules par unité de volume dans la zone. » est conservé telle quelle. Le terme « notamment » permet de prendre en compte la contamination microbiologique, en plus de la contamination particulaire.

ZAC

Point 37. Supprimer le point 37 car il est redondant avec le point 33.

Point 40. Les passe-plats ne sont pas à mentionner à ce niveau. Aussi lire :

« L'entrée et la sortie dans une ZAC se fait par des sas. Les sas sont des volumes de transit entre les zones propres et non classées ou entre des locaux classés mais de risques différents. Les sas peuvent être des locaux ou des zones de circulation. ».

Point 49. Le terme « empoussièrement » n'étant pas adapté, lire

« Une cascade de pression positive est maintenue en toute circonstance afin **d'obtenir la classe de propreté la plus adaptée à la zone de préparation** ~~permettre d'obtenir l'empoussièrement le plus faible au niveau de la zone de préparation.~~ Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'indicateurs de différentiel de pression. Un relevé de ces indicateurs est effectué. »

Point 50. Il est important d'indiquer qu'une zone de décartonnage doit être prévue dans les locaux (par exemple pour déconditionner les dispositifs médicaux (aiguilles, seringues) présentés en chapelet). Aussi, lire :

« **Une zone est prévue pour le décartonnage.** En effet, pour la réalisation de préparations stériles, les produits sont déconditionnés de leurs conditionnements secondaires (boîtes cartonnées) en dehors de la zone de préparation. »

Point 52. Le terme « sans délai » est trop exigeant : il est surtout important de savoir au moment de la libération si il y a une déficience et si cela peut avoir un impact sur la préparation terminée.

Lire : « L'alimentation en air filtré est munie d'un système d'alarme détectant et enregistrant toute déficience. Le pharmacien en charge des préparations est informé ~~sans délai~~ **dans les meilleurs délais** de toute déficience. »

Point 56 et 57. sans changement.

Point 58. La phrase est ainsi modifiée :

« Cas de la manipulation des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement :
Pour ces produits, le système de traitement d'air est conçu ~~pour que la totalité des effluents gazeux soit rejeté à l'extérieur du bâtiment et à distance de présence humaine~~ **dans le respect des normes environnementales et de sécurité du personnel.** »

Point 60. Le tableau des taux de brassage en fonction de la classification ISO doit être revu.

Poste à flux d'air unidirectionnel

Remplacer « Poste à flux d'air unidirectionnel » par « Poste de sécurité microbiologique (PSM) » dans tout le texte.

Isolateur

Point 69. La définition de l'isolateur mentionnée dans les BPF sera intégré au glossaire.

Point 72. La mention que les gants de l'isolateur ne sont pas réutilisables est conservée.

Lire : « **Les gants de l'isolateur ne sont pas réutilisables** et sont remplacés selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité. »

Point 76. Lire

« La mise en œuvre du procédé de stérilisation de contact des surfaces à l'intérieur de l'isolateur **garantissant la décontamination** nécessite une analyse de risque préalable et est soumise à un processus de validation adapté. Ce procédé de stérilisation par contact doit garantir l'intégrité du fonctionnement de l'équipement. »

Points 79 et 81. sans changement

Point 82. lire :

« Le schéma aéraulique est disponible pour le pharmacien **responsable en charge** des préparations et devra tenir compte du risque pour le manipulateur et pour l'environnement ~~et est tenu disponible pour le pharmacien responsable.~~ »

Nettoyage-Desinfection des ZAC

Point 84. Ne pas prescrire la méthode d'aérolisation de solutions désinfectantes. Lire :

« ~~L'aérosolisation de solutions désinfectantes peut être utilisée pour diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée.~~ Le choix de la solution désinfectante et de son système de diffusion ou de dispersion est validé. »

Point 85. Dans la même logique que le point 84, supprimer ce point 85.

Qualification et maintenance

Points 92 et 94. Les termes « pièces, locaux, ... » devront être harmonisés avec le chapitre 3.

PERSONNEL

Point 106. Lire

« Le personnel travaillant dans des ZAC est pleinement conscient des conséquences potentielles de toute déviation aux procédures validées, pour l'intégrité de la préparation et donc pour la sécurité du patient **et du personnel.** »

Point 108. Lire

« Toutes les personnes amenées à entrer dans ces zones reçoivent une formation initiale appropriée et sont régulièrement réévaluées. Cette formation comporte **notamment** des éléments **relatifs à la connaissance des bonnes pratiques de préparation d'hygiène et de microbiologie.** »

Point 115. Lire

« Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur **normal** et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter.

Classe C et aussi Classes A et B : Le tissu ne libère ~~virtuellement~~ **pratiquement** pas de fibres ou de particules. ».

Point 116. Ne pas indiquer les étapes de déshabillage car elles sont moins critiques que l'habillage.

Point 118. Lire

« Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex : personnels de sociétés d'entretien ou de construction ou de nettoyage) est informé des procédures **d'entrée applicables** dans la ZAC et les respectent. »

CONTROLE DE LA QUALITE

Point 143. Définir dans le Glossaire « Libération paramétrique » .

Point 146. Supprimer ce point, l'essai des endotoxines bactérienne est difficile à mettre en place.

Point 155. Sans changement

Point 156. Indiquer les références des normes pour la surveillance microbiologique après des opérations de validation, maintenance, nettoyage, désinfection.

Tableau 9. Lire :

« *Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité* **durant la production** »

Tableau 10. *Fréquence et surveillance microbiologique*

Il n'existe pas de normes pour un programme de prélèvements par écouvillonnage. Il est décidé d'ajouter ce programme qui peu être mis en place si justifié.

Tous les commentaires reçus sur la LD1 pendant l'enquête publique ont été examinés.

6. Renouvellement mandat membres CSST

Le renouvellement des mandats des membres du CSST est nécessaire afin de poursuivre les travaux.

7. Planning CSST 2020 – 2021

Un planning des prochains CSST sera communiqué aux participants lors de la prochaine réunion.