

Numéro unique de document : CSST182016023

Date document : 02/12/2016

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

Séance du lundi 17 octobre 2016 de 14h00 à 17h00, en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie Crauste-Manciet	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain Delgutte	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 CTROL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pedro Machado	ANSM Juriste DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 : 17h30

Points	Sujets abordés	Initiales évaluées	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis nécessaire avant publication Mentionner Oui/non	EU	Liens DPI Mentionner Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>					
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption			
1.2	Adoption du compte rendu de la séance n°1		Adoption			
<b>2.</b>	<b>Dossier thématique : appréciation du risque lié à la réalisation de préparations</b>					
2.1	Présentation de la Résolution du Conseil de l'Europe (CM/RES(2016)1) concernant les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particulier des patients.		Information	non		
2.2	Intégration des principes de la Résolution CM/RES (2016)1 dans la révision des BPP.		Discussion	non		
2.3	Etude du projet de chapitre 1 des BPP : Management du système qualité pharmaceutique		Discussion	non		
2.4	Appréciation du risque lié à la réalisation d'une préparation : présentation des outils		Discussion	non		
2.5	Exemples pratiques de la mise en oeuvre des outils d'évaluation de risque proposés		Non discuté	non		
<b>3.</b>	<b>Conclusion</b>					

### Déroulement de la séance

Nom du dossier	Appréciation du risque lié à la réalisation de préparations
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
	Non applicable

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"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Oui</i>		
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
<i>Non</i>		

Références documentaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le Guide PIC/S 2014 "Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments"</li> <li>- Les BPF</li> <li>- Les Normes (ISO, Pharmacopée...)</li> <li>- Les travaux USP (797, 795...)</li> <li>- Les publications du Conseil de l'Europe : Résolution CM/Res(2016)1 sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient</li> <li>- ANSM : Les Bonnes Pratiques de Préparation (2007)</li> </ul>

Présentation de la problématique
<p>L'ANSM a souhaité engager avec les utilisateurs du guide des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) une réflexion sur sa révision.</p> <p>La mise à jour du texte réglementaire encadrant l'activité de fabrication des préparations pharmaceutiques répond à un enjeu de santé publique permettant de garantir la sécurité des patients concernés.</p>

## 1. Introduction

### a. Adoption de l'ordre du jour

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

### b. Adoption du compte rendu de la séance n°1

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n°1	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		8 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		8 sur 8

Nombre d'avis favorables	8
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> <span style="float: right;"><b>Échéance</b></span>

Le compte rendu est adopté après ajout au paragraphe **3 Discussion et décision** d'une demande des représentants des ARS concernant l'organisation des circuits d'information :

« *Les représentants des ARS souhaiteraient avoir une visibilité sur la réalisation des préparations magistrales et des préparations hospitalières, en lien avec la Résolution du Conseil de l'Europe CM/Res (2016)1 notamment pour les préparations à haut risque. (Etats des lieux annuels),*

*Les BPP n'aborderont pas ce sujet d'organisation des circuits d'information des ARS. Les BPP vont être revues sans évolution des périmètres des missions. En revanche, des propositions pourront être faites au ministère chargé de la santé. »*

## **2. Appréciation du risque lié à la réalisation de préparations**

### **2.1 Présentation de la Résolution du Conseil de l'Europe (CM/RES(2016)1) concernant les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particulier des patients**

- Le statut des résolutions du Conseil de l'Europe est rappelé :  
En effet, le Conseil de l'Europe a pour vocation notamment de protéger la santé publique et de réaliser une harmonisation des exigences entre ses Etats membres. Ce but peut être poursuivi, par une action commune dans le domaine des médicaments et des soins de santé, notamment par l'élaboration et l'adoption de règles communes sous forme de résolutions. Les 47 Etats membres du Conseil de l'Europe sont les suivants : Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, République tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie, République slovaque, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, « l'ex-République yougoslave de Macédoine », Turquie, Ukraine et Royaume-Uni. Il est à noter que le nombre d'Etats membres du Conseil de l'Europe est plus large que celui de l'Union Européenne.

Les résolutions du Conseil de l'Europe peuvent être transposées en droit national pour tout ou partie en fonction des thématiques et des dispositions réglementaires en vigueur au niveau des états, par exemple :

- la convention relative aux contrefaçons a été ratifiée en droit français dans son intégralité
- d'autres résolutions comme celle précité peuvent être adaptées à la législation de chaque état.

Le but de cette résolution relative à la qualité et la sécurité des préparations vise à limiter des différences de qualité et d'innocuité entre les médicaments préparés en pharmacie et ceux préparés à l'échelle industrielle. Le Conseil de l'Europe recommande que les gouvernements des Etats adhérents à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne adaptent leur réglementation en y intégrant le cas échéant les principes suivants :

- o Une valeur ajoutée des préparations de pharmacie et responsabilité des professionnels de la santé ;
- o Un procédé de préparation ;
- o Un dossier-produit ;
- o Une autorisation de mise sur le marché le cas échéant ;

- Des règles d'étiquetage ;
  - Des exigences de conformité aux normes de la pharmacopée ;
  - La notion de reconstitution des médicaments ;
  - Un système d'agrément pour les pharmacies ;
  - Des principes de transparence et sécurité ;
  - Un usage rationnel de la préparation ;
  - Un système de surveillance ;
  - Un dispositif de communication et d'information aux patients ;
  - Une distribution des préparations de pharmacie.
- Ces recommandations couvrent uniquement les « préparations pharmaceutiques non autorisée », c'est-à-dire les médicaments préparés pour les besoins particuliers du patient par des pharmacies d'officines ou hospitalières (en vertu de l'article 5 de la directive 2001/83/CE).
- Les points de la résolution présentés lors du CSST sont les suivants :
- Le dossier-produit :

Le pharmacien et le prescripteur doivent tenir compte des risques encourus par le patient, notamment les risques associés à la prise d'un médicament s'il n'existe pas de documents justificatifs de la valeur ajoutée de la préparation.

Le pharmacien doit mesurer les inconvénients possibles en lien avec les paramètres de qualité intrinsèques de la préparation et des conditions dans lesquels se réalise la préparation, au regard de la valeur ajoutée de la préparation.

Ce dossier doit couvrir les sujets suivants :

- a. Démonstration de la valeur ajoutée ;
- b. Démonstration que les principes actifs pharmaceutiques, les excipients et les récipients répondent aux exigences appropriées, en tenant compte des besoins spécifiques du patient ;
- c. Description du procédé de préparation, *y compris les essais effectués* ;
- d. Documentation relative au développement et documentation de base du procédé de préparation ;
- e. Indications du produit, y compris les informations destinées au patient et au prescripteur.

Ce dossier-produit ne devrait être exigé que pour les préparations stockées. Toutefois, dans le cas des préparations extemporanées, le pharmacien et le prescripteur devraient toujours tenir compte des risques encourus par le patient.

- Evaluation des risques causés par une préparation pharmaceutique :
- Avant de préparer un médicament, le pharmacien devrait procéder à une évaluation appropriée des risques, afin de déterminer le niveau du système de qualité qui devrait être appliqué à la préparation du médicament.

Cette évaluation des risques doit tenir compte :

- a. de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration ;
- b. de la quantité préparée ;
- c. de l'effet pharmacologique du médicament pour la voie d'administration envisagée ;
- d. de l'intervalle thérapeutique (gamme des doses thérapeutiques) ;
- e. du type de procédé de préparation ;
- f. de la délivrance.

## **2.2 Intégration des principes de la Résolution CM/RES (2016)1 dans la révision des BPP**

- Certains principes décrits dans cette résolution européenne sont déjà en application en France. Le texte des BPP de 2007 décrit la valeur ajoutée d'une préparation pharmaceutique en considérant pour chaque préparation :

- L'intérêt pharmaco-thérapeutique ;
- Le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, de diminution des risques, de traçabilité de la prise ;
- Le risque sanitaire vis-à-vis du patient ;
- La mise en forme galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnel ; matériels, locaux)
- Le respect des textes en vigueur (interdiction, restriction, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).

La notion de faisabilité dans le texte de 2007 permet de préciser les éléments suivants :

- Une préparation n'est réalisée :
    - Qu'après vérification par le pharmacien de sa conformité aux textes en vigueur ;
    - Qu'après vérification que la pharmacie possède les moyens appropriés pour la réaliser et la contrôler ;
    - Qu'une fois que la faisabilité de la préparation ait été estimée.
  - Le pharmacien a la responsabilité de la décision de la réalisation des préparations.
- A l'occasion de la révision des BPP il est proposé d'outiller les structures productrices afin de répondre aux trois questions principales qui entourent le « lancement » d'une préparation pharmaceutique :
- La prescription de la préparation est-elle bien fondée ? (valeur ajoutée de la préparation)
  - Quel risque représente la préparation ? (appréciation du risque de la préparation)
  - Est-ce que la préparation est réalisable ? (faisabilité de la préparation)
- Ces outils devront permettre d'intégrer la notion d'analyse de risques des préparations, mais aussi de consolider et d'harmoniser les notions de valeur ajoutée de la préparation et de responsabilité.

## **2.3 Etude du projet de chapitre 1 des BPP : Management du système qualité pharmaceutique**

Ce chapitre décrit la gestion du système qualité qui doit être mis en œuvre par une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ou une officine.

La gestion de la qualité est un concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, avoir une influence sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les préparations ont la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées.

Ce chapitre comprend un paragraphe dédié à la notion d'appréciation du risque lié à la préparation.

## 2.4 Appréciation du risque lié à la réalisation d'une préparation : présentation des outils

- Trois outils sont présentés au cours de la réunion. Ces outils permettent aux pharmaciens la prise de décision de la réalisation ou non de la préparation demandée par un prescripteur.

Premier outil : valeur ajoutée de la préparation (dossier –produit, annexe I partie 1) :

- Informations demandées :
  - Renseignements sur la préparation
  - Positionnement de la préparation dans l'arsenal thérapeutique
  - Conclusion sur le bien-fondé de la préparation
- Moyens : check-list, ou tout autre moyen permettant d'attester de la démarche.

Deuxième outil : Tableau d'analyse de risque des préparations pharmaceutiques (annexe II) :

- Le risque est évalué en fonction de :
  - La substance active
  - La voie d'administration
  - La forme pharmaceutique
  - Les opérations pharmaceutiques réalisées
  - Le nombre potentiel de patient(s)
- La préparation sera classée dans une des 3 catégories de risque :
  - *Catégorie 1 : Risque faible :*
    - Pas de gestion de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)
    - Voie d'administration cutanée
    - Opération pharmaceutique simple
    - Production occasionnelle
  - *Catégorie 2 : Risque moyen :*
    - Gestion de MPUP (commande, stockage, produit pouvant être irritant)
    - Voie d'administration variée
    - Opération pharmaceutique complexe
    - Production de 11 à 90 patients / mois
  - *Catégorie 3 : Risque élevé*
    - Gestion MPUP (CMR, pédiatrie)
    - Toute voie d'administration
    - Opération pharmaceutique complexe + éventuellement utilisation de « machine de développement » + stérile
    - 1 lot peut être destiné à plusieurs patients

Troisième outil : Faisabilité technique (dossier –produit, annexe I partie 2) :

- Informations demandées :
    - Evaluation du risque de la préparation
    - Présence de procédures
    - Matériel et locaux
    - Présence d'études d'incompatibilité contenu-contenant
    - Inadéquations connues, difficultés techniques connues
    - Décision de réaliser la préparation.
  - Moyens : check-list ou tout autre moyen permettant d'attester de la démarche.
- L'utilisation de ces trois outils doit permettre la prise de décision de la réalisation d'une préparation. Il est envisagé d'utiliser ces outils pour toute demande de préparation.

- Ces trois outils seront regroupés dans le dossier produit dont le sommaire prévisionnel est le suivant :
  - Partie 1 : Valeur ajoutée de la préparation
  - Partie 2 : Faisabilité technique
  - Partie 3 : Spécifications et instructions de la préparation
  - Partie 4 : Contrôles en cours de préparation et/ou du produit
  - Partie 5 : Documentation relative au développement de la préparation
  - Partie 6 : Informations destinées au patient et au prescripteur

### **2.5 Exemples pratiques de la mise en oeuvre des outils d'évaluation de risque proposés**

- Le sujet n'est pas abordé. Trois exemples d'utilisation des outils sont remis aux membres pour information et avis :
  - Pour un adulte : prescription de gélules de bicarbonate de potassium 1 250 mg, 4 fois / jour
  - Pour un enfant de 10 ans : prescription de gélule d'hydrocortisone 4 mg 1 fois / jour pendant 28 jours
  - Prescription de traitement virucide pour un adulte :
    - Acide salicylique 4g
    - Acide lactique 4 g
    - Collodion 10 g

### **3. Discussion et décision**

Suite à la présentation des outils, les éléments suivants ont été discutés et décidés :

- Le Dossier Produit :
  - L'intérêt du Dossier Produit est discuté :
    - Il pourrait être un élément améliorant la communication entre pharmaciens et prescripteurs au sujet de la préparation.
    - Il permet une centralisation de l'information entourant la réalisation d'une préparation.
    - Il permet une mise à disposition d'informations pour les autorités qui le souhaiteraient.
    - Il permet une harmonisation de la prise de décision de la réalisation d'une préparation pharmaceutique (cf. parties 1 et 2)
    - La rédaction de certaines monographies du formulaire national pourrait être facilitée dans sa partie galénique avec la mise à disposition des dossiers produits correspondants.
    - Il permet de pallier aux limites du formulaire national, qui est centré essentiellement sur la formule et le contrôle qualité.
  - Les modalités de rédaction de l'annexe I parties 1 et 2 sont discutées :
    - L'évaluation de la valeur ajoutée de la préparation serait à compléter par le pharmacien qui reçoit la prescription du patient, la partie 2 traitant de la faisabilité de la préparation devrait être complétée par le pharmacien qui réalise la préparation.
    - Les autres parties devront être rédigées et conservées par la pharmacie qui fabrique la préparation, excepté la partie 6 (information patient) qui reste à définir.
    - Dans le cas d'une sous-traitance, la partie 1 serait mise à disposition du fabricant, et conservée par les deux pharmacies.
    - La durée de validité du dossier produit est discutée.
  - Pour quelle préparation le Dossier Produit doit-il être réalisé ?
    - La rédaction du Dossier Produit est difficilement envisageable pour toutes les préparations, une priorisation selon le risque est discutée.



- Les parties 1 et 2 pourraient être envisagées pour un plus grand nombre de préparations.
- Phytothérapie, homéopathie :
  - L'évaluation du bien-fondé de la préparation est difficile à réaliser car elle se fonde sur la base d'un usage traditionnel. Afin de prendre en compte cette spécificité, l'annexe I partie 1 (Valeur ajoutée de la préparation) sera modifiée en ajoutant la notion d'enregistrement traditionnel pour les spécialités autorisées (directive 2004/24/CE).
- L'indication de la préparation :
  - Pour les hospitaliers, la connaissance de l'indication de la préparation est une donnée nécessaire à la réalisation de celle-ci. L'environnement hospitalier est propice à l'obtention rapide de cette indication. Pour les officines, l'indication est souvent « méconnue » et déduite de l'ordonnance. La partie 1 sera modifiée afin de faciliter les modalités d'obtention de l'indication.
  - La nécessité d'améliorer les prescriptions de préparation est également discutée.
- Les outils :
  - L'ordre d'apparition des éléments de la « check-list » de l'annexe I partie 1 (Valeur ajoutée de la préparation) est discuté, il est décidé de structurer le document comme suit :
    - 1 / environnement patient et prescription
    - 2/ positionnement de la préparation dans l'arsenal thérapeutique disponible pour l'indication
  - Il faudra apporter des précisions sur les termes utilisés dans le tableau d'analyse des risques des préparations notamment :
    - L'item « référentiel qualité »
    - L'item « production annuelle »
    - Plusieurs pistes sont évoquées :
      - La rédaction d'un « guide d'utilisation »
      - Ajouter des renvois à des définitions (bas de page ou glossaire).

Le sujet de la place du formulaire national et des travaux européens sur des formules de préparations pédiatriques sera à aborder lors d'une prochaine réunion

#### **4. Conclusion**

Cette deuxième réunion du CSST a permis de proposer une démarche d'harmonisation de la prise de décision de réaliser ou non une préparation pharmaceutique. La proposition d'outil permettant une traçabilité de cette prise de décision est retenue pour la suite du travail.

La prochaine réunion du CSST est fixée au 19 décembre 2016 de 14h à 17h et aura pour objectif de valider ces trois outils.

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.