

Numéro unique de document : CSST182016013

Date document : 19/10/2016

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

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

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°1

Séance du Vendredi 02 septembre 2016 de 10h30 à 13h30, en salle A015

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 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 CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pedro Machado	ANSM Juriste DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie Ogereau	ANSM Interne en pharmacie GENER - PREPOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine Rousseau	ANSM Pharmacien DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 : 10h30 / Sortie des experts : 13h20

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		adoption		
<b>2.</b>	<b>Organisation du CSTT</b>				
2.1	Rappel du contexte				
2.2	Composition du CSST		Discussion		
2.3	Méthodologie de travail		Adoption		
2.4	Projet de format des BPP		Discussion		
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>		Discussion		

### Déroulement de la séance

Nom du dossier	Organisation du CSTT
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Horaire de passage <11 :00 à 13:20>	
	Non applicable

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"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		*
<i>Non</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

- Le Guide PIC/S 2014 "Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments"
- Les BPF
- Les Normes (ISO, Pharmacopée...)
- Les travaux USP (797, 795..)
- 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

## Présentation de la problématique

L'ANSM a souhaité engager avec les utilisateurs du guide des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) une réflexion sur sa révision.

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.

### 1. Introduction

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

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		7 : quorum ok
Nombre de votants sur nombre global		7 sur 8
Nombre d'avis favorables		7
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>

### 2. Organisation du CSST

#### a. Rappel du contexte

La valeur ajoutée des préparations pharmaceutiques dans l'arsenal thérapeutique mis à disposition des prescripteurs en fait une activité importante des pharmacies. Ces préparations sont majoritairement destinées à des populations vulnérables telles que les enfants et les personnes âgées.

La maîtrise de leur qualité est un sujet de santé publique.

Le texte « Les Bonnes Pratiques de Préparation », publié en 2007, encadre les activités de production des pharmacies d'officine et des pharmacies à usage intérieur, une mise à jour scientifique, réglementaire, technologique est donc envisagée.

De plus, le rapport IGAS 2014-168R (janvier 2015) intitulé « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique » recommande 40 mesures afin de sécuriser ces pratiques. Vingt-trois de ces mesures sont directement liées à l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des nutriments parentéraux. Cinq de ces mesures demandent une révision des Bonnes Pratiques de Préparation.

Il a été jugé nécessaire de créer un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire, nommé « Révision des Bonnes Pratiques de Préparation » (décision DG 2016-18 du 15 mars 2016). Ce comité (CSST) est chargé d'apporter une expertise dans le domaine des préparations pharmaceutiques et de donner un avis

sur la méthodologie, les éléments et documents relatifs à la réalisation des préparations ainsi qu'à leur évaluation en vue d'intégrer ces paramètres dans le cadre de la révision du texte publié en 2007.

Les membres du CSST ont été nommés en qualité d'expert individuel dans le domaine de la préparation pharmaceutique.

Ils se sont engagés à respecter une charte de déontologie et à déclarer leurs conflits d'intérêts annuellement.

Les séances sont enregistrées.

### **b. Objectif du CSST**

Le travail de révision des BPP doit permettre notamment:

- De garantir la justification du bien-fondé de la préparation
- D'assurer la qualité de la préparation pharmaceutique
- De clarifier la notion de sous-traitance
- De proposer des outils pour faciliter les audits et inspections.

La composition du CSST a été adaptée en conséquence ; il est composé de :

- 2 pharmaciens d'officine réalisant des préparations pharmaceutiques pour le compte d'autres pharmacies,
- 3 pharmaciens de pharmacie à usage intérieur réalisant des préparations pharmaceutiques (dont 1 PU-PH),
- 1 Professeur de pharmacie galénique, universitaire,
- 2 inspecteurs des Agences Régionales de Santé.

### **c. Méthodologie de travail**

L'ANSM présente aux membres du CSST la méthodologie de travail envisagée pour la révision du texte :

1/ L'ANSM rédige un projet de révision des chapitres des BPP

2/ Le CSST donne un avis sur les textes proposés basé sur leur expertise technique et de terrain

3/ Les chapitres sont retravaillés au regard des avis du CSST

4/ Le texte consolidé est soumis à une enquête publique

5/ Les commentaires sont analysés par l'ANSM avec le CSST

6/ L'ANSM est chargée de la publication de la mise à jour.

L'ANSM prévoit la mise en place de réunions du CSST environ toutes les 6 semaines jusqu'à échéance des travaux.

Il est proposé de structurer le texte de manière similaire au guide PIC/S « *Good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments* » et du guide BPF. Cette approche facilite notamment la comparaison entre les différents textes.

Il est proposé d'articuler le nouveau sommaire selon les modalités suivantes :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et matériels
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées

- Chapitre 8 : Réclamations et rappels de préparation
- Chapitre 9 : Auto-inspection

En lien avec le champ d'application des BPP, quatre lignes directrices sont proposées :

- LD1 : Préparations de médicaments stériles ;
- LD2 : Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ;
- LD3 : Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris médicaments expérimentaux ;
- LD4 : Préparations de médicaments radio-pharmaceutiques.

Les 9 chapitres ainsi que les 2 premières lignes directrices sont communes aux officines et aux pharmacies à usage intérieur.

Les lignes directrices 3 et 4 sont spécifiques aux pharmacies à usage intérieur.

Question posée	Adoption des objectifs et modalités de travail	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		7 : quorum ok
Nombre de votants sur nombre global		7 sur 8
Nombre d'avis favorables		7
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>

### 3. Discussion et décision

Le contexte hospitalier sera pris en compte, avec notamment la démarche de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et les évolutions territoriales de restructuration avec les Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT).

Les exigences des nouvelles BPP devront s'envisager au regard des moyens mis à disposition des établissements de santé concernés par la réalisation de préparations.

**Suite à la présentation du nouveau sommaire, les éléments suivants ont été discutés et décidés :**

- Le champ d'application des BPP a été soulevé notamment en questionnant la position de l'ANSM sur le champ d'application des BPP et sa portée juridique :
  - o Pour les préparations des produits biologiques,
    - Le sujet sera traité dans le cadre des lignes directrices. Les médicaments de thérapie innovante (MTI) et les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) ne relèvent pas du champ des BPP, mais de celui des BPF.
  - o Pour les préparations des chimiothérapies injectables,
    - La préparation des chimiothérapies injectables fera partie des LD, en lien notamment avec les préparations en lot
  - o Agents chimiques CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique)
    - Le caractère CMR sera intégré dans les analyses de risque. Les liens avec la médecine du travail/code du travail seront réalisés le cas échéant. Le sujet de l'équilibre entre risque patient et risque professionnel est évoqué.
  - o Préparation pour les produits vétérinaires
    - Des propositions seront faites à l'ANSES le cas échéant au regard de la notion de substances dangereuses et de sous-traitance.

- 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),
  - o 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.
- Les notions de responsabilité des pharmaciens, différentes des BPF et des normes ISO, sont aussi évoquées dans les discussions.
  - o Le sujet sera abordé notamment vis-à-vis de la spécificité des organisations hospitalières
- Les systèmes d'information
  - o Ils seront intégrés aux différents chapitres, mais ne feront pas l'objet d'un chapitre ad hoc.

Par ailleurs, suite aux échanges, les sujets suivants seront traités dans les bonnes pratiques de préparation :

- Taille des lots, stabilité (exemple des patients qui viennent tardivement chercher les préparations), DLU, pré-mélange, déconditionnement de spécialité, source de matière première, étiquetage ...
- Les enjeux de maintenance ainsi que les responsabilités sur les aspects logistiques en lien avec les services techniques (enjeu hospitalier)
- Les contrôles avec notamment leurs objectifs, les acteurs, leurs compétences, les moments de réalisation et les moyens. Des exemples concrets seront donnés.
- Les enjeux d'automatisation. L'objectif étant de définir des exigences qui n'auront pas de caractère bloquant pour de futurs équipements innovants.
- Les évolutions sur les zones de stockage
- La sous-traitance
- Le cas du statut des vrac intermédiaires et des mélanges d'excipients prêts à l'emploi pourra être clarifié.

L'ANSM présente les enjeux à venir dans la rédaction des différents chapitres avec notamment avec :

- L'intégration de la notion d'appréciation du risque lié à la préparation,
- L'intégration dans la révision des travaux du Conseil de l'Europe sur un « dossier produit »,
- La volonté de tendre vers un contrat-type pour la sous-traitance,
- La promotion de l'utilisation du code CIPH des préparations pharmaceutiques.

Il apparaît que les membres souhaitent travailler sur des outils d'aide, notamment pour y intégrer l'appréciation du risque, mais aussi afin de mieux maîtriser les contrôles à réaliser.

L'ANSM prévoit la mise en place de réunions du CSST, environ toutes les 6 semaines, jusqu'à échéance des travaux.

#### **4. Conclusion**

Ce premier CSST a permis de proposer et d'adopter les objectifs et les modalités de travail du CSST.

Au cours des discussions, il est apparu que la révision de ce texte est une nécessité.

Une prochaine réunion du CSST aurait pour objectif de définir un outil permettant l'intégration de l'analyse du risque lié à la préparation dans la révision des BPP.