

Numéro unique de document : CSST 182017053
Date document : 28/04/2017
Direction : GENER
Pôle : PREPOM
Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

N°5

Séance du Lundi 24 avril 2017 de 14h00 à 17h00, en salle A015

| 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 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 type="checkbox"/> | <input checked="" 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"/> | |
| Sandra Zakhour | ANSM Juriste DAJR | | <input type="checkbox"/> | <input checked="" 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 : 14h00 / Sortie des experts : 17h15

| 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 |
|-----------|--|-------------------------|--|----|---|----|---|
| 1. | Introduction | | | | | | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | | Adoption | | | | |
| 1.2 | Adoption du compte rendu de la séance n° 4 | | Adoption | | | | |
| 2. | Chapitre 1 : Management du système qualité pharmaceutique | | | | | | |
| 2.1 | Chapitre 1 révisé | | Pour adoption | | | | |
| 2.2 | Retour d'expérience : utilisation des outils d'aide à la prise de décision | | Pour discussion | | | | |
| 3. | Chapitre 2 : Personnel | | | | | | |
| 3.1 | Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST | | Pour discussion | | | | |
| 3.2 | Intégration des commentaires dans le chapitre 2 | | Pour discussion | | | | |
| 3.3 | Chapitre 2 modifié | | Pour adoption | | | | |
| 4. | Chapitre 3 : Locaux et matériel | | | | | | |
| 4.1 | Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST | | Pour discussion | | | | |
| 4.2 | Intégration des commentaires dans le chapitre 3 | | Pour 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 |
|---|------------|-----------------------------|
| Votes | | |
| 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'abstention | | 0 |
| Avis relatif à la question posée | | |
| <i>Avis majoritaires</i> | | |
| <i>Avis minoritaires</i> | | |
| Proposition d'action : | Par | Échéance |

3.1 Adoption du compte rendu de la séance n°4

| Question posée | | Adoption du compte rendu de la séance n°3 |
|---|------------|---|
| Votes | | |
| 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'abstention | | 0 |
| Avis relatif à la question posée | | |
| <i>Avis majoritaires</i> | | |
| <i>Avis minoritaires</i> | | |
| Proposition d'action : | Par | Échéance |

2. Chapitre 1 : Management du système qualité pharmaceutique

2.1 Chapitre 1 révisé

Le texte révisé du chapitre 1 est proposé pour adoption.

| Question posée | | Adoption du chapitre 1 : Management du système qualité pharmaceutique |
|-------------------------------------|--|---|
| Votes | | |
| 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'abstention | | 0 |

| | | |
|---|------------|-----------------|
| Avis relatif à la question posée | | |
| <i>Avis majoritaires</i> | | |
| <i>Avis minoritaires</i> | | |
| Proposition d'action : | Par | Échéance |
| | | |

Le chapitre 1 est adopté, la version adoptée sera envoyée à tous les participants du CSST.

2.2 Retour d'expérience : utilisation des outils d'aide à la prise de décision

Pour réaliser une préparation, l'ANSM propose de regrouper dans plusieurs outils les informations nécessaires à la prise de décision de la réalisation ou non de celle-ci.

Il a été proposé aux membres du CSST une phase test portant sur l'utilisation de ces outils. Lors de cette phase test les éléments suivants devaient être reportés :

- Le temps nécessaire pour remplir l'annexe I partie 1 (dossier de préparation : validité technico-réglementaire d'une préparation)
- La logique d'apparition des items
- Un avis sur l'item "production annuelle : notion de fréquence" présenté sur l'annexe II (catégorisation des préparations)
- L'appréciation générale des utilisateurs
- La complémentarité des documents

Concernant l'officine, Fabien Bruno présente un diaporama sur l'utilisation de ces outils et concernant les PUI, Marie-Laure Brandely-Piat, Sylvie Crauste-Manciet, Thomas Storme présentent leurs résultats.

En introduction, Fabien Bruno tient à informer que, selon une enquête interne, 70% des pharmacies pour lesquelles il réalise des préparations, déclarent en réaliser (dont 11% à base de borate avec un risque CMR).

Discussion autour de l'annexe I : Validité technico-réglementaire de la préparation

a. Le temps nécessaire pour remplir l'annexe I partie 1

- **Pour l'officine :**

10 à 15 minutes : ce temps est ressenti comme prenant du temps. Il y a des besoins de simplification, notamment la décision de réaliser la préparation (conclusion) pourrait être identifiée plus en amont dans le document, surtout si la décision est de ne pas réaliser la préparation. Il convient de préciser que cette validité technico réglementaire est faite pour un groupe de préparation et non pour chaque préparation.

- **Pour les PUI :**

Le temps est variable, dépendant de l'analyse bibliographique et de la facilité à trouver des données validées sur l'indication et sa pertinence.

Faire apparaître plus clairement les questions « bloquantes » dans l'annexe I partie 1 afin de ne pas réaliser tout le questionnaire si une des questions « bloquantes » est « cochée ».

- ➔ Il est proposé de réaliser un logigramme afin d'avoir une vue d'ensemble sur les étapes « bloquantes » dans la prise de décision de la réalisation de la préparation.

b. La logique d'apparition des items

- **Pour l'officine :**

- Item 1d population : questionnement sur l'intérêt du détail aussi fin des catégories de populations.
- Item 4 Valeur ajoutée : cet item est jugé trop subjectif.

- ➔ Il est proposé de faire un renvoi au chapitre 1 pour avoir la définition de valeur ajoutée (1.6.2)

- Item 5 faisabilité technique : l'item est jugé « trop » général, il est proposé une annexe « 0 » qui permettrait d'avoir un état des lieux des pharmacies (savoir ce qu'elles sont capables de réaliser comme préparation). Cette annexe serait à remplir par toutes les pharmacies qui réalisent des préparations.
- Il est proposé de construire cette annexe « 0 ». Pour autant, les items de la faisabilité technique de l'annexe I partie 1 seront gardés même si ils peuvent être redondants avec l'annexe « 0 » (l'exemple de la réalisation de gélule de nifédipine est discuté). Une version de cette annexe sera présentée lors du prochain CSST. Elle sera rédigée en collaboration avec les ARS.
- **Pour les PUI :**
 - Elles souhaiteraient voir apparaître les critères cliniques dès le début du questionnement.
 - Item 2.b « L'existence au formulaire national » serait à positionner dans l'analyse de la faisabilité technique.
Si cet item est coché, la construction du dossier de préparation peut s'arrêter. Il faudra utiliser le dossier de préparation du formulaire national.
 - Item 5.a « équipements/locaux/personnels » : les notions d'équipement de contrôle qualité et l'équipement de protection pour la préparation d'un médicament toxique sont ajoutée.
 - Ces notions sont retenues
 - Item 5.b « analyse de la formule de la préparation », ajouter un critère sur la pertinence de choix de la formulation.
 - L'ajout de la pertinence du choix des excipients est pris en compte.

c. L'appréciation général des utilisateurs / complémentarité des documents

- Le « ressenti » général des utilisateurs est positif. Ce sont bien les questions qu'il faut se poser avant de réaliser une préparation. Cependant, il est discuté de la nécessité d'ajouter ou de préciser :
 - les conditions particulières de conservation ;
 - le recours au déconditionnement d'une spécialité en tant que matière première ;
 - les restrictions d'utilisation ;
 - la durée de validité des outils : selon un plan de gestion des risques (PGR) qui sera traité au chapitre 4 Documentation.
- Il est décidé :
 - que les conditions particulières de conservation seront indiquées dans la suite du dossier de préparation : annexe I partie 2 (Spécification)
 - d'ajouter en 5.b l'utilisation ou non d'une spécialité déconditionnée dans la préparation
 - d'indiquer en 1.g les restrictions d'utilisation en ajoutant « si oui, préciser : »
 - que la durée de validité des outils sera explicitée dans le chapitre 4, néanmoins, un astérisque est ajouté au point 6 avec l'ajout en bas de page de « à mettre à jour en fonction des évolutions des connaissances réglementaires et scientifiques. ».

Discussion autour de l'annexe II : catégorisations des préparations (pour l'officine et les PUI)

La difficulté de trouver un référentiel fiable permettant de discriminer les substances CMR et les autres substances est évoquée.

L'annexe II : ne permet pas de savoir si la préparation doit être réalisée par une structure ayant une autorisation. Il sera mis en ligne sur le site internet de l'agence une information permettant de mettre en évidence les préparations nécessitant une autorisation particulière (et de faire des liens avec les sites des ARS).

Pour les préparations stériles, il faudrait distinguer « système clos » ou « système ouvert. » Il est à noter que le tableau est en contradiction avec le chapitre « méthodes de stérilisation » de la Pharmacopée qui considéré comme méthode de choix la stérilisation terminale aux regards du risque. Il est décidé de supprimer dans le tableau « Fabrication aseptique en système clos, stérilisation terminale » et de le remplacer par « fabrication stérile ». Les formulations seront ainsi plus homogènes. Des exemples de lecture du tableau seront donnés, comme celui du borate de sodium. La notion de fréquence, c'est-à-dire le « nombre maximum de patients par mois » sera à revoir.

Discussion autour de l'annexe III : Aide à l'analyse pharmaceutique de la prescription de la préparation (Recommandation)

L'ANSM rappelle que cet outil est une recommandation, il n'est donc pas obligatoire de le remplir à chaque demande de préparation. Il permet de tracer une intervention pharmaceutique.

Les modifications suivantes sont apportées au texte :

Ajout de la « dénomination » de la préparation

L 4 : Lire : « **Conformité** de la prescription »

Entre L 4 et L 5 : ajouter : Nom de la préparation et posologie »

L 15 : après « insuffisance rénale », ajouter : « difficultés de déglutition ».

3. Chapitre 2 : Personnel

3.1 Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST

Les membres du CSST ont été sollicités pour commenter le texte soumis lors de la réunion du 19 décembre 2016. Une étude partielle du texte a été réalisée lors du CSST n°4.

Leurs commentaires ont été regroupés dans un document quadri-colonnes permettant « simultanément » une lecture :

- du texte initialement proposé ;
- des commentaires réalisés par les membres ;
- des propositions de l'ANSM intégrées dans le texte ;
- de la localisation dans le nouveau texte des propositions de l'ANSM.

3.2 Intégration des commentaires dans le chapitre 2

Suite à la présentation des commentaires du chapitre 2 :

Les éléments de discussion ont porté sur :

- Le paragraphe 2.2 Généralités :

L. 18 : conserver la phrase « Le pharmacien a la responsabilité de la réalisation des préparations ».

- Le paragraphe 2.4 Formation

- L 94 : lire « Une formation particulière **est** réalisée pour adapter les connaissances et compétences... »
- L 96 : lire « ... comme par exemple, la réalisation de préparations stériles, la manipulation de produits à risque, le contrôle **et la maintenance (y compris le nettoyage)** de l'environnement »

- Le paragraphe 2.5 hygiène et sécurité du personnel :

- L 103 et 104 : à revoir pour s'attacher aux programmes d'hygiène ne concernant que ceux relatifs à la réalisation de préparations.
- Il est discuté de l'utilisation des équipements individuels de protection (L 105-110). Il est proposé de supprimer les lignes 107 à 110 est de les remplacer par : « *Le port de la charlotte et l'utilisation d'une sur-blouse, ou d'une tenue à « usage unique » est obligatoire pour toute réalisation de préparation. « ... » L'utilisation de sur-chaussures et de cache-barbe est, le cas échéant, recommandée. Les équipements individuels de protection (EPI) sont adaptés et mis à disposition en nombre suffisant pour le personnel. Leur utilisation est décrite ainsi que leurs conditions de changements ou de retrait. »*
- L 114 : lire «Les cas échéant, le port systématique de gants **est recommandé en fonction des travaux effectués** »
- Il est discuté de clarifier les termes mâcher, manger, boire... :
Les modifications suivantes sont apportées à la L120 « *Dans les zones de préparation et de stockage, il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique est prohibée dans les zones de préparation et dans toute zone où les préparations pourraient être affectées.* »

Il est proposé aux membres de relire cette nouvelle version du chapitre 2 et de donner leurs commentaires sur le document remis sur table avant le prochain CSST du 08 juin 2017.

4. Chapitre 3 : Locaux et matériel

Ce chapitre n'est pas discuté lors de ce CSST. Les membres sont invités à envoyer leurs commentaires sur le nouveau texte pour le prochain CSST du 8 juin 2017.

L 40 : il sera nécessaire d'introduire un lien vers un site qui catégorise toutes les substances CMR.

Conclusion :

- Le chapitre 7 : activités de sous-traitance / activités externalisés est proposé aux membres du CSST. Leurs commentaires pourront être envoyés pour le jeudi 06 juillet 2017.

Cette cinquième réunion du CSST a permis de discuter de la mise en application en pratique des outils de prise de décision.

La prochaine réunion du CSST est fixée au **Jeu**di 08 juin 2017 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif de travailler sur les chapitres 2 (personnel) et 3 (locaux et équipement) suite aux commentaires reçus.

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.