

Numéro unique de document : CSST182018093

Date document : 20/12/2017

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

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

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°9

Séance du Jeudi 17 novembre 2017 de 9h30 à 17h00, en salle A015

| Nom des participants      | Statut (mentionner si<br>Président,<br>/secrétaire,<br>évaluateur) | membre,<br>rédacteur, | Présent                             | Absent<br>/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 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<br>DI                                 |                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| An Lê                     | ANSM Chef de pôle GENER<br>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 Directrice GENER                                              |                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Pascal Vaconsin           | ANSM Evalueur GENER -<br>PREPOM                                    |                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Caroline Vilain           | ANSM Evalueur GENER -<br>PREPOM                                    |                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
|                           |                                                                    |                       |                                     |                                     |       |
|                           |                                                                    |                       |                                     |                                     |       |

Début de la séance : 10h00 / Sortie des experts : 17h00

| Points    | Sujets abordés                                                            | Initiales<br>évaluateur | Action : <i>mentionner</i><br>pour audition,<br>information,<br>adoption<br>discussion | ou | Avis<br>nécessaire<br>avant<br>publication<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non | EU<br>Liens<br>DPI<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>                                                       |                         |                                                                                        |    |                                                                               |                                                       |
| 1.1       | Adoption de l'ordre du jour                                               |                         | Pour adoption                                                                          |    |                                                                               |                                                       |
| 1.2       | Adoption du compte rendu de la séance n°8                                 |                         | Pour adoption                                                                          |    |                                                                               |                                                       |
| <b>2.</b> | <b>Chapitre 4 : documentation</b>                                         |                         |                                                                                        |    |                                                                               |                                                       |
| 2.1       | Intégration des commentaires dans le chapitre 4                           |                         | Pour adoption                                                                          |    |                                                                               |                                                       |
| <b>3.</b> | <b>Dossier de préparation</b>                                             |                         |                                                                                        |    |                                                                               |                                                       |
| 3.1       | Présentation du dossier                                                   |                         | Pour adoption                                                                          |    |                                                                               |                                                       |
| <b>4</b>  | <b>Mise en situation des parties 2 et 3 du dossier de préparation</b>     |                         |                                                                                        |    |                                                                               |                                                       |
| 4.1       | Présentation d'exemples                                                   |                         | Discussion                                                                             |    |                                                                               |                                                       |
| <b>5</b>  | <b>Chapitre 7 : activités externalisées : activités de sous-traitance</b> |                         |                                                                                        |    |                                                                               |                                                       |

## Déroulement de la séance

| Nom,<br>Prénom | DPI ><br>1 an | Type<br>de lien | Niveau<br>lien | Période | Traitement en séance                                                                                                                                                                      |                                                                                                                              |                                                                                                                              |
|----------------|---------------|-----------------|----------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |               |                 |                |         | <b>Si DPI &gt; 1 an</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/><br>DPI actualisée<br>en séance <input type="checkbox"/> | <b>Si niveau 1</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> | <b>Si niveau 2</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <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                  | 7 : quorum atteint          |          |
| Nombre de votants sur nombre global | 7 sur 8                     |          |
| Nombre d'avis favorables            | 7                           |          |
| Nombre d'avis défavorables          | 0                           |          |
| Nombre d'abstentions                | 0                           |          |
|                                     |                             |          |
| Avis relatifs à la question posée   |                             |          |
| Avis majoritaires                   |                             |          |
| Avis minoritaires                   |                             |          |
| Propositions d'action :             | Par                         | Échéance |
|                                     |                             |          |

### 1.2 Adoption du compte rendu de la séance n°6

| Question posée                      | Adoption du compte rendu de la séance n°3 |                    |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|
| Votes                               |                                           |                    |
| Nombre de présents                  |                                           | 7 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global |                                           | 7 sur 8            |
| Nombre d'avis favorables            |                                           | 7                  |
| Nombre d'avis défavorables          |                                           | 0                  |
| Nombre d'abstentions                |                                           | 0                  |
|                                     |                                           |                    |
| Avis relatifs à la question posée   |                                           |                    |
| Avis majoritaires                   |                                           |                    |
| Avis minoritaires                   |                                           |                    |
| Propositions d'action :             | Par                                       | Échéance           |
|                                     |                                           |                    |

Une version à jour du logigramme décisionnel pour la réalisation d'une préparation est proposée aux membres du CSST. Cette version intègre le fait que, si les informations d'ordre général ne sont pas connues, la pharmacie qui rédige le dossier de préparation doit contacter le prescripteur ou la pharmacie donneur d'ordre.

Cette version est adoptée par les membres.

## 2. Chapitre 4 : documentation

### 2.1 Modifications apportées

Lors du CSST n°9, les éléments suivants ont été relevés :

- Discussion sur la nécessité d'intégrer dans le texte la notion de système informatique pour gérer les aspects documentaires, ou pour gérer la réalisation des préparations.

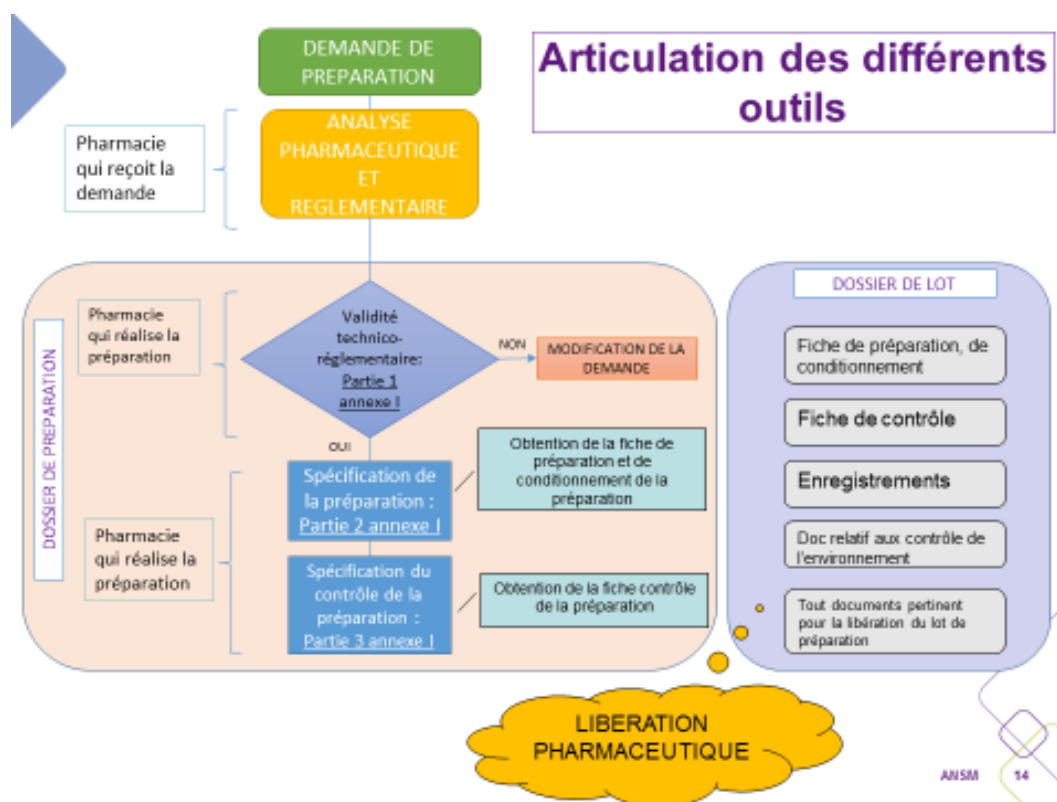
- A la suite des discussions, il est convenu d'ajouter dans le paragraphe : « 4.1 principe » :
  - L10 : En fonction des risques identifiés par l'établissement, il peut être mis en place un système informatisé pour gérer les aspects documentaires et la réalisation des préparations pharmaceutiques

Les discussions qui ont suivi ont amené des ajustements des textes proposés.

- Discussion sur le « 4.3 : les procédures générales » :
  - « 4.3.3 préparation » est simplifié, les éléments suivants sont supprimés : *« Elles contiennent notamment des indications sur l'environnement (locaux, zone, habillage, protection individuel et collective) de la préparation, le matériel nécessaire à la réalisation de celle-ci. Ces procédures incluent également une partie sur l'étiquetage et le conditionnement. »*
  - 4.3.10 : lire : « Des procédures sont établies pour le recueil des effets indésirables et des effets indésirables graves dûs aux préparations pharmaceutiques (R.5121-150 à R.5121-152 du CSP et les Bonnes pratiques de pharmacovigilance) et pour le signalement aux autorités compétentes ( R ;1413-68). »
- Discussion sur le « 4.4 constitution du dossier de préparation » :
  - 4.4.2 : lire : « Une évaluation du risque lié à la préparation est effectuée par la pharmacie qui la réalise. »
  - 4.4.4 : les éléments suivants sont supprimés, cette notion est déplacée dans le chapitre 6 : *« Les éléments contrôlés permettent au pharmacien de prendre la décision de libération pharmaceutique de la préparation terminée. »*
- Discussion sur le « 4.5 constitution du dossier de lot » :
  - A la lecture de cette partie, l'apparition de « fiche de conditionnement » laisse penser que cette « fiche » doit être obligatoirement dissociée de la fiche de préparation. Ce n'est pas le cas. Il est décidé de supprimer le terme « fiche » dans cette partie :
    - 4.5.1 lire : « *sur la préparation* » à la place de « *fiche de préparation* »
    - 4.5.2 lire : « *sur le conditionnement* » à la place de « *fiche de conditionnement* »
    - 4.5.3 lire : « *sur les contrôles* » à la place de « *fiche de contrôle* »
  - Ajout du 4.5.6 : « *Les éléments contrôlés permettent au pharmacien donneur d'ordre ou sous-traitant de prendre la décision de libération pharmaceutique de la préparation terminée dans le cadre d'un contrat de sous-traitance* »
- Discussion sur le « 4.6 autres documents » :
  - Des précisions sont amenées au sujet du livre-registre des préparations décrit dans le CSP (R.5125-45) : le numéro de lot utilisé par la pharmacie sous-traitante est ajouté : lire « la date de réalisation *ou de délivrance* de la préparation avec, s'il y a lieu, le nom, l'adresse de la pharmacie sous-traitante et le numéro de lot de la préparation utilisé par la pharmacie sous-traitante ; »
  - 4.6.3 lire : « Un lien avec les informations contenues dans le dossier de lot est possible. Les données conservées dans le dossier de lot sont réputées enregistrées dans un système approprié au titre du R 5125-45 alinéa 1. Le numéro de lot de la pharmacie sous-traitante permet d'assurer la traçabilité entre le sous-traitant et le patient. »
- Discussion sur le « 4.7 : Archivage » :
  - Afin d'être conforme à la réglementation, la mention « *sauf si les données ne sont pas reportées dans le livre- registre* » est ajoutées au niveau de la conservation du dossier de lot.

### 3. Dossier de préparation : l'annexe I

Une présentation de l'articulation des différents outils est faite afin de clarifier le positionnement du dossier de préparation par rapport au dossier de lot.



- Le dossier de préparation permet l'obtention de toutes les informations pertinentes permettant la réalisation et le contrôle d'une préparation pharmaceutique. Il est réalisé par la pharmacie qui réalise la préparation. Il est réalisé pour toutes les préparations. Son utilisation est définie dans les chapitres 1 et 4. Il peut être informatisé.
- Le dossier de lot permet la traçabilité de toutes les informations liées à la fabrication d'un lot de préparation (magistrale ou hospitalière). Il sert de base à la libération pharmaceutique du lot de la préparation. Il est consolidé par la pharmacie qui réalise la préparation.

#### 3.1 L'annexe I partie I : Validité technico-réglementaire d'une demande de préparation

Cette partie est revue rapidement, car elle a déjà été présentée aux experts lors d'un précédent CSST. Cette partie décrit le questionnement que doit avoir une pharmacie avant de prendre la décision de réalisation de la préparation. Les informations sont :

- Renseignements généraux sur la préparation
- La faisabilité réglementaire de la préparation
- La faisabilité technique de la préparation

#### 3.2 L'annexe I partie 2 : Spécificités de la préparation

Cette partie centralise les informations nécessaires à la construction des fiches de préparation et de conditionnement, elle est constituée :

- D'informations générales :
  - o Le statut de la préparation (magistrale, hospitalière,...)
  - o La composition
  - o Les MPUP utilisées

- Des informations sur la réalisation de la préparation :
  - o Nombre d'unités par lot
  - o Formule des lots
  - o Lieux de préparation
  - o Matériels et équipements à utiliser
  - o Description du procédé de préparation
  - o Stabilité et stockage des préparations terminées
- Des informations sur le conditionnement :
  - o Le type de conditionnement
  - o Les articles de conditionnement
  - o Matériels et équipements à utiliser
  - o Description du procédé de conditionnement
  - o L'étiquetage

Une fois toutes ces informations obtenues ou définies, leur synthèse donne lieu à la rédaction d'une ou plusieurs fiches de préparation et/ou de conditionnement.

Une présentation d'une fiche de préparation et de conditionnement est proposée.

### **3.3 L'annexe I partie 3 : Contrôle et assurance de la qualité de la préparation**

Cette partie précise les contrôles qui seront réalisés sur le procédé, sur la qualité, et sur la conformité.

Elle est constituées par :

- Contrôle du procédé :
  - o Contrôle des éléments liés à la préparation
  - o Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation
- Contrôle qualité :
  - o Contrôles pharmacotechniques
  - o Contrôles physico-chimiques
  - o Contrôle microbiologiques
- Contrôle de la conformité :
  - o Contrôle de l'étiquetage
  - o Contrôle de l'assurance de la qualité

Pour chaque élément contrôlé, des critères clairs d'acceptation et de refus sont mentionnés.

Une fois toutes ces informations obtenues ou définies, leur synthèse donne lieu à la rédaction d'une ou plusieurs fiches de contrôle.

Une présentation d'une fiche de contrôle est proposée.

### **3.4 Discussion sur les éléments présentés du dossier de préparation :**

- Partie 1 de l'annexe I :

Le dossier de préparation doit comporter tous les éléments liés à la réalisation de la demande de préparation. Les éléments d'ordre réglementaire sur la pertinence de la prescription entre dans le cadre de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance qui est obligatoire et est réalisé par la pharmacie qui reçoit le patient.

Afin de clarifier cette position, il est proposé de modifier le titre de l'annexe III : « Aide à l'analyse pharmaceutique de la prescription de la préparation par aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire d'une prescription de préparation ».

La pharmacie qui reçoit le patient réalise cette analyse pharmaceutique et réglementaire, elle positionne la demande de la préparation selon son intérêt et sa valeur ajoutée aux regards de l'ordonnance et du contexte du patient.

Pour autant, la pharmacie qui réalise la préparation doit elle aussi vérifier certaines informations réglementaire entourant la préparation elle-même comme :

- La prise en compte des restrictions et ou interdictions de certains principes actifs (cf décision de police sanitaire de l'ANSM),
- l'existence d'une formule au formulaire national
- l'existence d'une spécialité (même principe actif que celui présent dans la demande de préparation) adaptée (AMM, ATU, autres procédures d'autorisation)

Une nouvelle version de l'annexe III et de l'annexe I partie 1 sera proposée au prochain CSST.

- Partie 2 de l'annexe I :

La proposition d'intégrer une fiche de préparation et de conditionnement dans cette annexe est rejetée.

Il est proposé d'ajouter une partie sur les restrictions d'utilisation de certaines MPUP comme les CMR.

- Partie 3 de l'annexe I :

Les discussions ont porté essentiellement sur les « contrôles qualité » :

- Le contrôle visuel de la forme pharmaceutique est remplacé par « *contrôle organoleptique* ».
- Il est proposé d'ajouter un item « autre contrôle »
- Il est proposé d'ajouter « *uniformité de teneur* » avec la notion de « contrôles physico-chimiques ».
- Il est proposé d'indiquer que la liste des contrôles décrits dans le document n'est pas exhaustive.

Une version modifiée de l'annexe I sera présentée au prochain CSST.

#### **4. Chapitre 7 : activités externalisées : activités de sous-traitance**

##### **4.1 Modifications apportées**

- « 7.3 le donneur d'ordre » :

- L 36 : « les éléments documentés de l'analyse pharmaceutique *et réglementaire* de la demande de préparation »
- L41 : le terme « veille » est remplacé par « s'assure »
- L46-47 : « Le donneur d'ordre a accès, s'il en fait la demande, à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire. » cette phrase est supprimé elle est en doublon avec la phrase présente aux lignes 91-92
- L 51 « de la concordance entre la préparation et la prescription *ou la commande de préparations hospitalières ou de préparations officinales* »

- « 7.4 Le sous-traitant : le prestataire »

- L 60-61 sont modifiées lire : « *Tout élément connu après la libération susceptible de remettre en cause cette décision est signalé sans délai au pharmacien donneur d'ordre.* »
- A la suite de la l 53, il est ajouté : « *Le sous-traitant peut refuser la réalisation d'une préparation pharmaceutique. Sa décision est motivée.* »

- « 7.5 Le contrat »

- L 76 ajout : « *ces aspects peuvent être annexés au contrat* »
- L83 ajout « *Les conditions de rappel de lots et de la gestion des non-conformités* »
- L84 : « *la durée* »
- Les lignes 83-92 sont modifiées, lire : « *Le pharmacien donneur d'ordre ou le sous-traitant peut être responsable de la libération de la préparation. Cette responsabilité est*

*clairement précisée dans le contrat. Le pharmacien qui libère est responsable de la conservation des dossiers de lots et, le cas échéant, des échantillons de référence.*

*Les activités de contrôle et de transport peuvent faire l'objet d'un ou plusieurs contrats avec un tiers adapté aux différentes situations.*

*Le contrat accorde au donneur d'ordre le droit d'auditer, le cas échéant, le ou les sous-traitants et de consulter, s'il en fait la demande, les documents pertinents pour la qualité.*

*Le contrat peut préciser des cas de refus de prestations qui seront à motiver. »*

La suite du texte sera étudiée lors du prochain CSST.

### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 11 janvier 2018 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif d'adopter le chapitre 4 et de travailler sur la fin chapitre 7 (sous-traitances).

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.

.