

Direction : DP5 - GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Valérie Salomon, An Lé

**COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE**  
**« Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des**  
**travaux »**  
**N° 2 / 27**

**Séance du jeudi 13 février 2020 de 14h00 à 17h30, en salle A015**

### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Déclaration des liens d'intérêt	Tour de table
1.2	Ordre du jour	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Retour des commentaires de l'enquête publique</b> <b>Chapitres 1 à 9</b>	
2.1	Présentation des commentaires	Pour discussion
2.2	Présentation du projet de texte révisé	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Planning prévisionnel des travaux</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
LE An	ANSM Chef de Pôle GENER - PREPOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur DPAI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARCELINE Maxence	ANSM – Stagiaire GENER PREPOM	<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"/>

## 1. Introduction

---

### 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Les personnes présentes ne sont pas en situation de conflit d'intérêt.

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

Question posée	Adoption de l'ordre du jour	
<b>Votes</b>		
Nombre de présents		6 : quorum atteint
Nombre de votants sur nombre global		6 sur 7
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0

### Un ajout à l'ordre du jour (Cf. infra)

### 1.3. Introduction

ODJ est complété par un point sur la présentation qui a été faite à la seconde Assise de la préparation magistrale (30 janvier 2020) où la méthodologie a été rappelée, la démarche d'analyse de risque, les attentes sur les différentes annexes fournies, qui ont pu être comprises comme très « administratives », alors qu'elles étaient fournies dans un but pédagogique et d'illustration, l'évolution des notions de taille de lot vers celles de nombre de patients impacté. La présentation faite par l'ANSM sera envoyée aux membres du CSST.

Les membres du CSST s'interrogent sur leurs positions lors de sollicitation, en lien avec leur obligation de confidentialité. Ils ont un rôle de médiateur, pour expliquer l'esprit du texte et peuvent indiquer que le texte de la consultation est disponible pour commencer à diffuser l'information. La charte des experts va être renvoyée pour aider au positionnement.

L'ANSM fera part aux membres du CSST des prochaines présentations prévues. A noter d'ores et déjà, une présentation à l'Académie de pharmacie en mars 2020.

Le calendrier de travail est présenté avec les prochaines réunions mensuelles. La somme de travail encore à conduire en termes de révision des lignes directrices pour mise en consultation au fur et à mesure et d'analyse et révision par la suite conduit globalement à la fin 2020. C'est à la fois long avec l'inconvénient de la coexistence des mesures actuelles et des nouvelles désormais connues, avec un impact par exemple sur les tailles de lot et contrôles associés mais l'avantage d'avoir un temps d'appropriation et de préparation aux nouveaux enjeux pour les pharmacies.

Le texte sera rendu opposable en un ensemble consolidé comprenant les 9 chapitres généraux et les lignes directrices associées.

## 2. Présentation du dossier

---

## Nom du dossier : **Projet de texte révisé chapitres 1 à 9**

Dossier thématique

Documents remis aux membres :

- **Tableau des commentaires principaux**
- **Projet de texte révisé chapitres 1 à 9**

### 2.1. Méthodologie de travail

Le document « projet révisé après enquête publique avec prise en compte des commentaires principaux, séance du 13 février 2020/BPP séance 2/27 » est revu en miroir du tableur présentant les commentaires nécessitant une discussion. Les commentaires étant anonymisés.

Les commentaires reçus ont fait l'objet d'une première analyse par l'ANSM. Les propositions ont été classées selon leur pertinence dans un tableur préalablement envoyé aux membres du CSST. Les sujets nécessitant une discussion sont soumis en séance. Les autres précisions sont intégrées directement. Seuls les sujets soulevés lors de la consultation publique sont revus, sauf exception notée dans le compte-rendu en clair.

La numérotation correspond à celle du document en enquête publique. Les modifications sont intégrées dans une nouvelle version du document au cours de la réunion.

### 2.2. Les points discutés

**1.10 Revue qualité** : condition de déclenchement de revue qualité est revue.

#### **Appréciation du risque de la préparation**

- **1.15**: révision des aspects de documentation
- **1.21** Proposition au prescripteur si alternative possible en cas d'impossibilité de réaliser la préparation

### **CHAPITRE 2 : PERSONNEL**

- **2.2** Nouveau libellé du « pharmacien responsable des préparations » en « pharmacien désigné comme responsable des préparations » utilisé tout au long du texte.
- Il sera précisé que la responsabilité peut porter sur plusieurs personnes en fonction des secteurs (cancérologie, nutrition, ...). Le glossaire reprendra cette notion, et associera les points 2.8 et 2.9 (organigramme et fiche de poste).
- **2.6** Précision apportée : « En cas d'absence du pharmacien désigné comme responsable des préparations, un pharmacien formé pour cette activité est nommé ».
- **2.11** Ajout « de déshabillage ».
- **2.23** Ajout : « tenue dédiée et adaptée ».

### **CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATERIEL**

- **3.4** Ajout des « enceintes blindées » dans les exemples d'équipements devant faire l'objet de programme de qualification.
- **3.16** Discussion autour de l'ajout de « zones » spécifiques (sujet sur proposition de membres du CSST et non soulevé lors de la consultation publique) : non retenu afin de s'aligner sur les BPF.
- **3.25** Précision apportée : avec ajout sur les précautions particulières les produits solides pulvérulents et liquides volatiles afin d'éviter la dissémination de particules.
- **3.31** Précision apportée : sur les contrôles (température hygrométrie)
- **3.35** Précision apportée : sur les contrôles périodiques sur le fonctionnement des zones de lavage.

## Qualification du matériel

- **3.44** Précision apportée : « le pharmacien désigné comme responsable des préparations défini les matériels, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle considérés comme critique ».

## CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

- **4.11** Précision apportée : « Les auteurs et la date du relevé sont identifiés le cas échéant. »
- **4.16** ajout de la notion et précision apportée : « Elles précisent toutes les précautions de manipulation pour la sécurité des personnes et de l'environnement et toutes les précautions à observer ... »  
Ajout de la notion : « l'habillement, l'hygiène et la protection du personnel ».
- **4.30** Précision apportée : « Dans la mesure où il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les préparations pharmaceutiques, l'élaboration d'un dossier regroupant (ou pouvant y faire référence) la documentation (par exemple résumé des caractéristiques du produit de la spécialité pharmaceutique) et le questionnement nécessaire à la construction des fiches de préparation, de conditionnement et de contrôle est à constituer. L'analyse technico-réglementaire de la préparation, sa faisabilité, les spécificités de sa réalisation et de son contrôle sont décrits dans ce dossier. Un exemple de trame de dossier de préparation est proposé en Annexe II. »
- **4.35** Modification et précision : « Un modèle de l'étiquetage utilisé peut-être conservé dans le dossier de préparation notamment dans les cas des séries ».
- **4.40** précision : « Les éléments sont à enregistrer dans le dossier de lot, à renseigner au moment où chaque action est réalisée, sont les suivants :
  - pour la préparation
    - dénomination, dosage en substance(s) active(s) et forme pharmaceutique de la préparation ;
    - numéro de lot de la préparation ;
    - date de réalisation de la préparation et l'heure le cas échéant ;
    - nom de la (des) personne(s) ayant contribué à la réalisation de la préparation ;
    - s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie ou de l'établissement pharmaceutique sous-traitant ; »

suppression de la phrase : « ~~copie des prescriptions des préparations magistrales~~ » ;  
ajout : « une copie de la prescription peut être conservée dans le dossier de lot ».

## CHAPITRE 5

- **5.2** Précision : « Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques »
- **5.5** Précision « Les locaux, les équipements, les matériels (incluant les systèmes informatiques) et les installations sont appropriés aux opérations de préparation et sont en état de fonctionner. »
- **5.18** Suppression de la phrase : « ~~la contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit est évitée~~ » au profit de la phrase « Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires sont prises pour éviter les contaminations croisées »
- **5.30** Précision « Les MPUP utilisées pour la préparation répondent aux spécifications mentionnées à l'article L. 5121-6 du CSP et sont, à la suite des contrôles requis et définis au chapitre 6, libérées par un pharmacien. ~~désigné comme responsable des préparations ou du contrôle.~~ »

- **5.33** Supprimé car redondant avec 5.29.
- **5.36** Précision : « Il est nécessaire de : ne réaliser qu'une seule préparation à la fois, sur une même zone de travail, afin d'éviter les risques d'erreurs et de contaminations croisées ».
- **5.37** Précision : « Aucune intervention de maintenance des locaux, équipements, matériels et installations n'est prévue pendant la réalisation de préparations ».
- Précision sur la note de bas de page : Vide de chaîne : « A chaque nouveau lot de préparation, un vide de chaîne est effectué. Il permet de s'assurer qu'aucun élément du lot précédant ne peut être introduit dans le nouveau lot »
- **5.65** ajout de la notion : « La réattribution des préparations terminées est à limiter et nécessite, au préalable, la réalisation d'une évaluation des risques encourus, en prenant en compte notamment ... »
- **5.71** précision « dans le cas d'une sous traitance, les éléments relatifs à la ré-attribution sont à contractualiser ».

## **CHAPITRE 6**

- **6.19** Ajout de la notion : « Les équipements et le matériel (comme les balances, les pipettes, les caméras, les automates et d'une manière générale les instruments analytiques utilisés pour le contrôle qualité et les contrôles d'environnement, sont adaptés aux contrôles à réaliser. Ils sont maintenus à l'état qualifié et requalifié périodiquement. »
- **6.25** précision : « Chaque étalon de référence possède un dossier comportant le certificat d'origine de l'étalon ou les compte-rendus d'analyse d'étalonnage dans le cas d'un étalon secondaire »
- **6.39** : suppression des phrases ne relevant pas du pharmacien réalisant la préparation mais du fournisseur de matières premières. : « ~~la vérification de la cohérence entre la version du référentiel inscrit sur le certificat d'analyse et celle en vigueur au moment de la réalisation des analyses de contrôle par le fabricant ; la vérification de la présence du certificat de conformité aux BPF du fournisseur pour les substances actives~~ ».
- **6.51** Ajout de la notion sous forme de note sur proposition des membres du CSST : « Dans le cas où la MPUP fait l'objet d'une alerte sanitaire sur sa qualité, il convient d'en tenir compte »
  - Modification de la notion : « Pour les préparations dont le lot est destiné à moins de 10 patients cette échantillothèque n'est pas obligatoire ». Reste à revoir la partie sur l'annexe III pour assurer la cohérence tout au long du texte.
- **6.68** suppression de la phrase par manque de pertinence : « ~~Pour certaines préparations dont la conservation pose des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons sont définies dans une procédure~~ ».
- **6.80 et 6.82** précision : modification de DLU en date de péremption idem pour la note: « La date de péremption déterminée par le fabricant d'une spécialité pharmaceutique autorisée ne peut pas être utilisée directement comme date de péremption de la préparation terminée dans laquelle elle est incluse. »

## **CHAPITRE 7**

- **7.9** ajout de la notion pour les établissements pharmaceutiques et leur référentiel. « Le donneur d'ordre s'assure que toutes les tâches effectuées en sous-traitance l'ont été conformément aux textes en vigueur et aux exigences des présentes bonnes pratiques ou le cas échéant conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour les établissements pharmaceutiques, et que les préparations fabriquées réalisées qui lui sont livrés par le sous-traitant répondent bien à leurs spécifications »
- **7.10** modification visant à expliciter les exigences et laissant la responsabilité aux acteurs sur la façon d'y répondre « Le donneur d'ordre fournit au sous-traitant toutes les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte du contrat comme, par exemple, la

connaissance d'une allergie à une substance pouvant être présente dans la préparation. les éléments documentés de l'analyse pharmaceutique et réglementaire de la demande de préparation. L'Annexe I peut servir de support pour transmettre ces informations »

- **7.23** ajout de la notion : « Les aspects techniques du contrat sont établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de préparation ou de bonnes pratiques de fabrication ; ces aspects peuvent être annexés au contrat »
- **7.24** Ajout de la notion : « Le contrat précise clairement les responsabilités et les processus concernant par exemple : ... la durée du contrat et la reconduction de celui-ci le cas échéant »
- **7.28** suppression : « En cas de sous-traitance d'une préparation ~~magistrale~~, le prestataire procède à l'étiquetage de la préparation terminée comportant la totalité des mentions requises aux articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP... ».
- **7.31** suppression car relève de la ligne directrice ad hoc : « Les responsabilités sont clairement définies notamment pour les matières premières à usage pharmaceutique et pour les préparations terminées pour :
  - les contrôles physico-chimiques ;
  - les contrôles pharmacotechniques ;
  - les contrôles microbiologiques ;
  - ~~les contrôles radiopharmaceutiques~~ »
- Précision du titre : « AUTRES SOUS-TRAITANCES POUR LES PRESTATAIRES REALISANT DES PREPARATIONS »
- **7.41** ajout de la notion dans la liste des prestations : « le nettoyage et la désinfection des locaux et équipements »

## **CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS ET RAPPELS DE PREPARATIONS**

Ajout de la notion sous forme d'une note : après le 8.9 « Dans le cas où une spécialité pharmaceutique entrant dans la composition d'une préparation fait l'objet d'un rappel de lot, il convient d'envisager le rappel de la préparation en fonction de l'alerte sanitaire »

## **CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION**

- **9.1** Ajout de la notion : « Le personnel, les locaux, le matériel, les documents, la préparation (au sens production), le contrôle de la qualité, la libération pharmaceutique, les dispositions prises pour traiter les réclamations et les rappels et le système d'auto-inspection sont examinés à intervalles réguliers, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité ».
- **9.2** Précision apportée notamment pour les petites structures : « Des auto-inspections sont conduites préférentiellement par des personnes n'intervenant pas directement dans le procédé observé mais compétentes dans le domaine ».

### **Nom du dossier : Ligne directrice 2**

La ligne directrice 2 va être revue en fonction des dernières relectures reçues. Une version consolidée sera à nouveau soumise pour approbation définitive avec le rationnel des modifications intégrées. La LD2 sera ensuite mise en enquête publique.