

Numéro unique de document : CSST182016043

Date document : 29/02/2017

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

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

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°4

Séance du Jeudi 26 janvier 2017 de 10h00 à 13h00, en salle 2

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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 : 10h00 / Sortie des experts : 13h15

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		
1.2	Adoption du compte rendu de la séance n°3		Adoption		
<b>2.</b>	<b>Chapitre 1 : Management du système qualité pharmaceutique</b>				
2.1	Aide à l'analyse pharmaceutique de la prescription d'une préparation (Annexe III)		Adoption		
2.2	Validité technico-réglementaire d'une demande de préparation (Annexe I partie 1)		Adoption		
2.3	Grille d'analyse de risque (Annexe II)		Discussion		
2.4	Chapitre 1 : Management du système de qualité pharmaceutique		Adoption		
<b>3.</b>	<b>Chapitre 2 : Personnel</b>				
3.1	Présentation des commentaires proposés par les membres du CSST		Discussion		
3.2	Intégration des commentaires dans le chapitre 2		Discussion		
<b>4.</b>	<b>Chapitre 4 : Documentation</b>				
4.1	Présentation du chapitre		Discussion		

### 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"/>

## 1. Introduction

### 3.1 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

### 3.2 Adoption du compte rendu de la séance n°3

Question posée	Adoption du compte rendu de la séance n°3	
<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

## 2. Chapitre 1 : Management du système qualité pharmaceutique

Ce chapitre décrit la gestion du système qualité à mettre 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 texte insiste sur les relations réciproques et sur l'importance des concepts de gestion de la qualité, des bonnes pratiques de préparation et de la gestion du risque dans la réalisation et le contrôle des préparations pharmaceutiques. Il introduit des outils d'aide à la prise de décision, notamment l'annexe I partie 1 portant sur la valeur ajoutée d'une préparation.

L'annexe I partie 1 (présentée le 19 décembre) était structurée de la façon suivante :

- Renseignements sur la préparation : obtenus à l'aide de l'ordonnance et de l'interrogation éventuelle du patient ou du prescripteur.
- Positionnement de la préparation dans l'arsenal thérapeutique : justification de la préparation
- Et une conclusion sur le bien-fondé de la préparation.

A la suite au CSST n°3 du 19 décembre, l'ANSM présente les travaux qu'elle a effectués en vue de clarifier les différences entre l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance et la valeur ajoutée de la préparation.

La proposition retenue issue des discussions du 19 décembre 2016 est de réaliser :

- une fiche « patient » (variable)
- une fiche « préparation » (fixe)

## 2.1 Analyse pharmaceutique de la prescription d'une préparation (fiche « patient »)

Pour réaliser la fiche « patient », l'ANSM s'est basée sur l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières.

Une présentation de l'arrêté est réalisée, les éléments suivants sont abordés :

La dispensation est définie sous la forme de deux analyses :

- Une analyse de l'ordonnance :
  - Validité de l'ordonnance
  - Identité du patient
  - Régularité formelle de l'ordonnance
  - Qualification du prescripteur selon les médicaments prescrits
  - Recueil de l'accord de soin et réalisation des examens préalables
- Une analyse pharmaceutique :
  - Vérification des posologies
  - Vérification des doses,
  - Vérification des durées de traitement
  - Vérification du mode et des rythmes d'administration
  - Vérification d'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses

A partir de ces éléments, l'ANSM a travaillé sur un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique de la prescription d'une préparation. L'objectif de cet outil est de mettre en évidence dans l'environnement du patient les problèmes mettant en jeu l'efficacité du traitement ou la sécurité du patient.

Ce document (auquel est joint la prescription) est construit en 3 parties :

- Une partie présentant le patient et son environnement médical
- Une partie permettant de tracer l'analyse pharmaceutique
- Une partie permettant de conclure sur la mise en évidence d'un problème mettant en jeu l'efficacité du traitement ou la sécurité du patient.

**Cet outil serait à remplir par le pharmacien qui reçoit la prescription et permettrait de tracer une intervention pharmaceutique.**

Etant donné que cet outil est exclusivement orienté sur des données patient, il est proposé de le dissocier de l'annexe I qui est une annexe dédiée aux informations sur la préparation.

De façon provisoire, il est proposé de mettre cet outil en annexe III et de le nommer : « Aide à l'analyse pharmaceutique de la prescription de la préparation (Recommandation) »

Les membres sont favorables à cette proposition.

Question posée	Adoption de l'annexe III : Aide à l'analyse pharmaceutique de la prescription de la préparation (Recommandation)	
<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

## 2.2 Validité technico-réglementaire d'une demande de préparation (fiche « préparation »)

Pour réaliser la fiche « préparation », l'ANSM propose de regrouper dans cet outil les informations nécessaires à la prise de décision de la réalisation de la préparation.

La « fiche » se compose de 5 parties :

- Renseignements sur la préparation :
  - Dénomination de la préparation

- Formule de la préparation
- Forme pharmaceutique
- Population ciblée
- Modalité d'administration
- Classe thérapeutique de la ou les substances actives
- Environnement réglementaire des substances actives utilisées
- Cas de pharmacovigilance connu(s), déclaré(s) sur la préparation
- Positionnement dans l'arsenal thérapeutique :
  - Existence d'une ou plusieurs spécialité(s) adaptée(s) (même substance active et même dosage par exemple)
  - Existence d'une formule au Formulaire national
  - Justification de la préparation
  - Recherche bibliographique sur la préparation
  - Conclusion sur la valeur ajoutée de la préparation
- Evaluation du risque de la préparation :
  - A réaliser avec l'annexe II grille d'analyse de risque
- Faisabilité technique :
  - Questionnement sur les locaux, les équipements et le personnel
  - Analyse de la formule de la préparation
- La décision finale
  - Pour laquelle, considérant la valeur ajoutée, l'évaluation du risque et la faisabilité technique de la préparation, le pharmacien décide ou non de réaliser la préparation en sous traitance ou non.

Cette « fiche » remplacerait l'annexe I parties 1 et 2 (présentée lors du CSST n°2 et 3) respectivement : valeur ajoutée de la préparation et faisabilité technique de la préparation.

L'annexe I partie 1 serait renommée : « *Validité technico-réglementaire d'une demande de préparation* »

Cet outil serait à remplir par le pharmacien qui réalise la préparation.

Il est proposé également de modifier le nom de l'annexe I. Le nouveau nom de l'annexe sera : *Dossier de préparation* (à la place de dossier produit).

Les membres sont favorables à cette proposition.

Il est discuté :

- Au sujet des renvois aux liens (internet) mis en bas de page. Ils devront être de la forme « site et rubrique » afin d'éviter les mises à jour des documents lorsque les liens change.
- L'item « gériatrie » est à expliciter

<b>Question posée</b>	Adoption de la nouvelle annexe I partie 1 : Validité technico-réglementaire d'une demande de préparation	
<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>	Sous réserve des modifications apportées en séance	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	Les modifications discutées et adoptées feront l'objet de la rédaction d'une nouvelle version	

## 2.3 Grille d'analyse de risque des préparations pharmaceutiques

Le principe de la grille est présenté :

- Le risque est évalué en fonction de :
  - La substance active
  - La voie d'administration
  - La forme pharmaceutique
  - Les opérations pharmaceutiques réalisées
  - Le nombre de patient(s) potentiel(s)
- Selon la demande de préparation, la préparation sera classée dans une des 3 catégories de risque.
  - Les catégories ont été définies comme suit :
    - Catégorie 1 :
      - Pas de gestion de Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)
      - Voie d'administration cutanée
      - Opération pharmaceutique simple
      - Production occasionnelle
    - Catégorie 2 :
      - Gestion de MPUP (commande, stockage, produit pouvant être irritant)
      - Voie d'administration variée
      - Opération pharmaceutique complexe
    - Catégorie 3 :
      - Gestion MPUP (incluant les Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique)
      - Usage pédiatrique
      - Toute voie d'administration
      - Opération pharmaceutique complexe (notamment la fabrication des préparations stériles)
      - 1 lot peut être destiné à plusieurs patients

**Une réponse en catégorie 2 ou 3 classera la préparation dans cette catégorie.**

Un exemple est explicité en séance.

Les discussions portent essentiellement sur :

- Les membres expriment la nécessité d'avoir une « notice explicative » sur l'utilisation de cette grille.  
*Un tel document sera proposé lors de la prochaine séance.*
- La pertinence de l'item « origine de la substance active », notamment l'origine biologique des matières premières. Ce risque est couvert par la norme pharmacopée  
*Suite aux discussions, il est convenu de supprimer cet item.*
- Certains membres souhaitent voir évoluer la catégorie 3 en faisant intervenir une hiérarchisation du risque selon le type de préparation réalisée. L'exemple de la préparation de poches de nutrition parentérale versus la réalisation de préparation de chimiothérapies est discuté.  
*Le classement en catégorie 3 d'une préparation permet « d'alerter » le pharmacien qui souhaite réaliser la préparation qu'il doit avoir une autorisation de l'ARS pour la réaliser.*  
*Pour les préparations stériles, il est proposé que l'ANSM travaille sur une catégorisation des préparations stériles qui pourra être présentée sous forme de grille afin d'affiner les prérequis minimum permettant de garantir une préparation de qualité.*
- L'item fréquence de production est également discuté :  
La notion de production « mensuel » est remise en cause : il est proposé d'introduire à la place la notion de fréquence hebdomadaire. Cette notion permettrait de mettre plus efficacement en évidence la « régularité » d'une réalisation de préparation. La question du volume par semaine est posée sans qu'une réponse y soit apportée. Il est demandé aux membres du CSST d'apporter des éléments pratiques de retour de terrain sur ce point.
- La taille des lots en lien avec la notion de « poolage » des préparations est évoquée : la notion de planification de la fabrication à la semaine est discutée.

- La notion d'analyse de risque est discutée : suite à la présentation de l'exemple, les membres souhaitent une clarification dans le titre de l'annexe II : ils proposent : « grille de catégorisation des préparations pharmaceutiques ». Cette proposition est adoptée.

## 2.4 Chapitre 1 : Management du système de qualité pharmaceutique

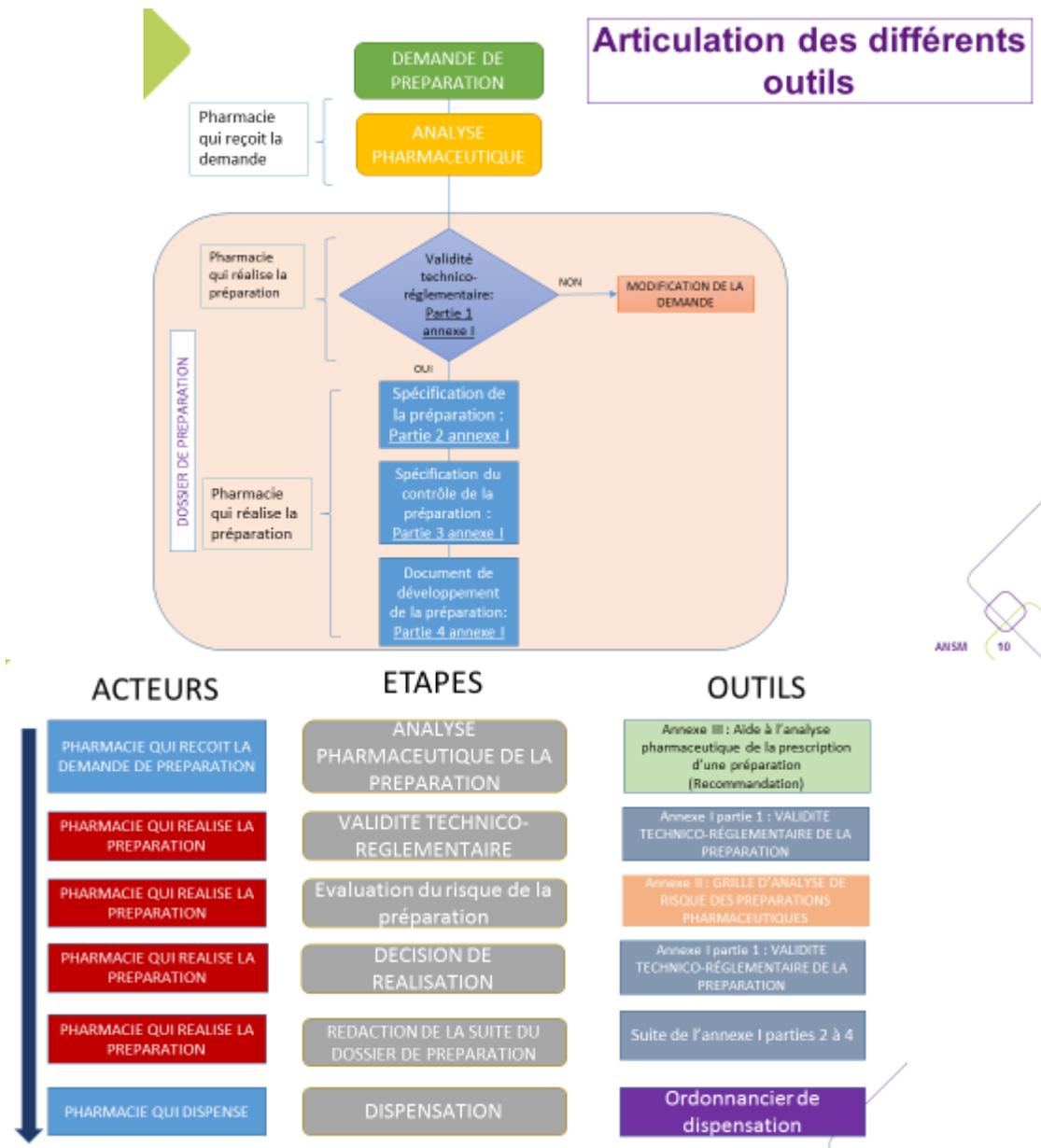
Une nouvelle version du chapitre est proposée aux membres du CSST. Cette version introduit :

- le dossier de préparation (anciennement dossier produit)
- L'annexe III : aide à l'analyse pharmaceutique d'une prescription de préparation

Les membres souhaitent voir apparaître dans le texte les modifications discutées sur l'annexe II.

Une version mise à jour sera envoyée aux membres. Il est proposé de mettre à l'ordre du jour du prochain CSST l'adoption de ce chapitre.

Il est proposé d'intégrer en annexe les éléments permettant de définir les étapes, les documents et les acteurs associés à la prise de décision de la réalisation de la préparation.



### **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.

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

- du texte initialement proposé,
- des commentaires formulés par les membres,
- des propositions de l'ANSM intégrées dans le texte.

#### **3.2 Intégration des commentaires dans le chapitre 2**

Suite à la présentation des commentaires du chapitre 2, les éléments suivants sont discutés :

- L'ajout au paragraphe 2.3 Responsabilité « *Lorsque le pharmacien responsable des préparations n'est plus en mesure d'assurer sa responsabilité, il en informe immédiatement la personne physique ou morale qui exploite l'établissement. Lorsque les mesures prises par la personne physique ou morale qui exploite l'établissement apparaissent au pharmacien responsable comme de nature à mettre en cause la santé des patients et la santé publique ou les règles de fonctionnement prévues aux présentes bonnes pratiques, il en informe le directeur général de l'ARS qui prend les mesures appropriées.* » suscite les remarques suivantes :
  - Les membres semblent favorables à cette notion.
  - L'ANSM émet des réserves quant à prévoir la possibilité d'une information de ce type aux directeurs d'ARS.  
*Cette approche sera retravaillée par l'ANSM.*
- La suite du chapitre 2 sera proposée à l'ordre du jour du CSST n°5.

#### **4. Conclusion :**

- Remarque générale : les membres du CSST souhaitent avoir une vision globale et disposer d'un sommaire détaillé des différents chapitres prévus pour la révision des BPP. L'ANSM a mis à disposition des membres un sommaire prévisionnel de la révision des BPP.

Cette quatrième réunion du CSST a permis d'adopter les outils nécessaires à la prise de décision de réalisation d'une préparation. Une phase de test est envisagée afin d'obtenir un retour sur les outils proposés lors du prochain CSST.

La prochaine réunion du CSST est fixée au 24 avril 2017 de 14h à 17h et aura notamment pour objectif de travailler sur les chapitres 2 et 3 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.