

Direction : Direction des métiers scientifiques

Pôle : Pharmacopée, qualité pharmaceutique des médicaments chimiques, homéopathiques, à base de plantes et préparations

Personnes en charge : Valérie Salomon - Alain Richard - Muriel Pasco - Brigitte Rogeau

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 18 / 43

**Séance du 30 septembre 2021
de 14h00 à 17h00, en visioconférence**

ORDRE DU JOUR

Points	Sujets abordés	Pour audition, information, adoption ou discussion
I.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Tour de table
II.	Approbation du compte-rendu de la séance du 16 septembre 2021	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Ligne directrice n° 3 et Glossaire Préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparations de médicaments expérimentaux	Pour discussion

PARTICIPANTS

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BENOIT Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRANDELY-PIAT Marie-laure	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BRUNO Fabien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHAMBIN Odile	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
VIEL Vincent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
Bernard DO	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrice PIROT	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
LE An	ANSM Déléguée scientifique DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PASCO Muriel	ANSM Cheffe de Pôle - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Evalueur réglementaire - DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOLBES Solange	ANSM Inspecteur - DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
WEISS Gaëlle	ANSM Inspecteur - DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Le secrétaire du CSST, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

✘ Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts externes ponctuels					
Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

II. Approbation du compte-rendu de la séance du 16 septembre 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

IV. Ligne Directrice n°3 (Préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparations de médicaments expérimentaux) et Glossaire

PRINCIPES :

Les membres du CSST souhaitent que le périmètre entre les préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) et les médicaments expérimentaux soit plus clairement défini. En effet, tout n'est pas superposable lorsque l'on parle de l'un et/ou de l'autre bien que leur mode de préparation nécessite la même maîtrise du risque et de la qualité.

Le terme « préparation de ces médicaments » peut notamment inclure une fabrication à partir d'une matière première à usage pharmaceutique, à partir d'une spécialité déconditionnée ou l'étiquetage.

Afin de prendre en compte ces commentaires, le paragraphe est ainsi modifié :

~~« Ce chapitre s'applique aux PUI autorisées. Les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées (articles L. 5126-1, L.5126-7, R. 5126-9 4°, 5° et 7° alinéa du CSP et **R. 5126-28**) pour :~~

- ~~- la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) ;~~
- ~~- la reconstitution de spécialités pharmaceutiques y compris celles concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;~~
- ~~- la mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des MTI-PP expérimentaux conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine ;~~
- ~~- la préparation des médicaments expérimentaux à l'exception de celle des MTI et des MTI-PP.~~

Ainsi, ce chapitre s'applique notamment :

- aux spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'un déconditionnement et/ou reconditionnement et/ou réétiquetage dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine pour la préparation de médicaments expérimentaux ;
- aux préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine (voir glossaire du présent guide) et qui ne sont pas des médicaments expérimentaux.

~~Pour l'activité de préparation de médicaments expérimentaux, l'autorisation (article R. 5126-28 du CSP) précise la forme pharmaceutique, la nature des produits ou des opérations. »~~

La phrase suivante est supprimée, cette indication est déjà mentionnée dans le préambule :

~~Ces activités suivent les règles des bonnes pratiques de préparation et seront désignées par « préparation » dans la présente ligne directrice.~~

GÉNÉRALITÉ :

Les membres s'interrogent sur le remplacement du terme « veille » par « s'assure » dans le point 2 et sur les responsabilités respectives du pharmacien de la PUI versus le promoteur :

Point 2. « Le promoteur veille à ce que les préparations soient réalisées conformément aux présentes bonnes pratiques et à l'ensemble des informations du dossier de spécification du médicament ayant fait l'objet d'autorisation de recherche impliquant la personne humaine mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP. »

Si le terme « s'assure » est utilisé dans cette phrase, cela implique un contrôle plus important par le promoteur afin d'obtenir des éléments, des preuves de la bonne exécution de ce qui a été demandé, ce qui peut également entraîner un audit du promoteur.

Le terme « veille » est conservé, le promoteur peut utiliser les dispositions qu'il juge adéquates pour garantir la qualité des produits utilisés sans forcément procéder à un audit, un contrat peut suffire.

MATÉRIEL

Point 8. Le fait d'indiquer initialement dans le paragraphe « qu'une solution doit être trouvée en cas d'absence de matériel indispensable » n'est pas assez contraignant pour le promoteur. En effet, si l'essai clinique nécessite un matériel non disponible à la PUI, c'est au promoteur de le fournir.

Dans le cas d'essais cliniques « institutionnels », ce n'est généralement pas le promoteur qui fournit le matériel.

Les membres du CSST préfèrent insister sur le fait que lorsque du matériel est mis à disposition, c'est au promoteur d'assurer sa mise en service et sa maintenance. La phrase est ainsi modifiée :

Point 8 : ~~« En cas d'absence de matériel indispensable pour la préparation des médicaments expérimentaux, une solution doit être trouvée, avec possible~~ **Dans le cas où le matériel est** la mise mis à disposition du matériel par le promoteur. ~~Dans ce cas, la mise en service et la maintenance sont assurées~~ **par ce dernier** le promoteur. »

DOMCUMENTATION

ARCHIVAGE

Les membres du CSST souhaitent ajouter un nouveau paragraphe concernant l'archivage des documents.

Lors de la fabrication d'une préparation hors RIPH, les documents sont conservés 5 ans après la date de péremption du lot.

Lors de la fabrication d'une préparation pour une RIPH, les documents sont conservés 5 ans après la fin de l'essai ou de l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé.

Le promoteur doit conserver les documents dans le dossier permanent de l'essai clinique.

Le paragraphe suivant est ajouté :

« Pour la PUI les documents relatifs à chaque lot de préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine y compris préparations de médicaments expérimentaux sont conservés 5 ans après la fin de l'essai ou de l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé sans préjudice des obligations du promoteur concernant le dossier permanent de l'essai clinique. »

PRÉPARATION ET CONDITIONNEMENT

Points 11 et 12. Les deux premiers paragraphes ne concernent pas spécifiquement le médicament utilisé comme référence mais s'appliquent quel que soit le médicament expérimental, le sous-titre « *CAS DU MÉDICAMENT UTILISÉ COMME RÉFÉRENCE* » est donc supprimé.

Le point 11 concerne les spécialités pharmaceutiques reconditionnées (utilisation en double aveugle) ou une préparation hospitalière utilisée comme médicament intermédiaire.

Point 11 : « Si un médicament doit subir des modifications, des données fournies par le promoteur sont disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament. »

Dans la mesure où il y a déconditionnement/reconditionnement du médicament, une réévaluation de la date limite d'utilisation (DLU) doit être définie et justifiée. Des éléments permettant la réévaluation de la DLU, quel que soit le cas, doivent être apportés. Il n'est donc pas nécessaire de citer d'exemple. Il est décidé de supprimer « n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament ».

Il est également décidé de ne pas préciser si c'est au promoteur ou à la PUI qui réalise la préparation d'apporter la justification (analyse de risque, études de stabilité, littérature...) permettant de définir la DLU.

Les paragraphes 11 et 12 ne sont pas regroupés étant donné qu'ils mentionnent deux items différents : la maîtrise qualité et la péremption. Les « attributs qualité » (dissolution...) à étudier sont différents dans ces deux cas.

Point 12 : « La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament ~~utilisé comme référence~~ peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, ~~n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament~~. une date limite d'utilisation adéquate est alors définie et justifiée. »

OPÉRATIONS DE MISE EN INSU POUR LES PRÉPARATIONS DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX ET CODE DE RANDOMISATION

Point 13. Il existe des situations dans lesquelles le lot du médicament expérimental et du placebo ont une similitude d'aspect, mais cette comparaison n'est pas toujours possible (non visualisable) lorsque l'on réalise une mise en insu pour un patient donné ou seul le pharmacien est en ouvert. Il n'existe pas toujours de comparateur direct. Dans le deuxième paragraphe du point 13 le terme « et » est donc modifié en « et/ou ».

Pour plus de cohérence dans l'articulation du point 13, la phrase « Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence. » est déplacée en fin de paragraphe.

Point 13 : « Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de mise en insu. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. ~~Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence.~~

La libération des préparations mises en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et/ou de toute autre caractéristique requise des différentes préparations comparées.

Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence. »

CONDITIONNEMENT

A priori, il n'existe pas de cas pour lesquels les préparations ne sont pas conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à une RIPH (seuls des coffrets individuels sont utilisés), le terme « en général » est donc supprimé.

Ce paragraphe concerne la réconciliation, le terme « produit » moins précis est donc remplacé par « unités ».

Le bilan comparatif s'applique aussi bien au nombre d'unité conditionnées, utilisées pour le contrôle de la qualité et pour l'échantillonnage. La phrase est modifiée en conséquence.

La réconciliation des médicaments expérimentaux est une étape très importante en prévision du monitoring. Les attachés de recherche clinique, après l'administration du médicament au patient, vérifient le nombre d'unités restantes par rapport à celles qui ont été fabriquées, cela permet de s'assurer que le patient a bien eu son traitement pendant l'essai clinique.

Afin de prendre en compte ces commentaires, le point 15 est ainsi modifié :

Point 15 : « Les préparations sont ~~en général~~ conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche impliquant la personne humaine. Le nombre d'unités à conditionner est spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il tient compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi pour s'assurer que les bonnes quantités **d'unités de produits** ont été utilisées à chaque étape **des opérations décrites précédemment.** »

ÉTIQUETAGE

Les références des textes cités (arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux, et ligne directrice 13 « Fabrication des médicaments expérimentaux » figurant en annexe de la décision de l'ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrications) seront

mis en pied de page du document. Une référence au règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain est également ajoutée.

Point 16 : « L'étiquetage des préparations de médicaments expérimentaux répond aux textes en vigueur » → les références sont mises en pied de page du document.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Les membres du CSST ne souhaitent pas rédiger de paragraphe sur la dispensation des médicaments expérimentaux qui n'est pas spécifique des essais cliniques. De plus, le titre initialement proposé « Libération pharmaceutique et dispensation » peut laisser supposer que la libération pharmaceutique est obligatoirement suivi d'une dispensation. Le terme « dispensation » est donc supprimé.

Le promoteur n'autorise pas l'utilisation du médicament expérimental si celui-ci n'a pas été libéré pharmaceutiquement par le pharmacien. Une libération pharmaceutique n'a pas de spécificité par rapport aux autres préparations mais il faut transmettre la traçabilité de la libération au promoteur. Il est important de bien différencier deux niveaux de libération qui correspondent à deux niveaux de responsabilités différentes. Deux sous-titres différents sont donc nécessaires, un sur la libération pharmaceutique qui engage la qualité du produit fabriqué et un sur la libération par le promoteur qui permet d'utiliser le médicament pour l'essai clinique.

Dans les bonnes pratiques cliniques, le contrôle de la qualité correspond au monitoring. Les membres du CSST préfèrent remplacer le terme « contrôle de la qualité » par « Libération ».

Les points 17 à 20 sont ainsi rédigés :

« CONTRÔLE DE LA QUALITÉ LIBERATION

LIBÉRATION PHARMACEUTIQUE ET DISPENSATION

Point 17. Avant leur mise à disposition à l'investigateur du lieu de recherches, les préparations de médicaments expérimentaux restent sous la responsabilité du promoteur tant que la procédure de libération du lot par le pharmacien n'a pas été effectuée (« feu vert technique »).

Point 18. Cette étape de libération est consignée dans le dossier de lot de la préparation et la documentation correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur.

AUTORISATION LIBERATION PAR LE PROMOTEUR

Point 19. Cette procédure s'effectue sans préjudice de l'autorisation donnée par le promoteur d'utiliser les médicaments expérimentaux dans le cadre de l'essai clinique conformément aux exigences énoncées dans les documents ayant fait l'objet de l'autorisation de la recherche mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP (« feu vert réglementaire »).

Point 20. Toutefois en cas d'opérations portant uniquement sur le conditionnement ou l'étiquetage réalisées sous la surveillance de la PUI ou par le pharmacien d'un lieu de recherches autorisé en application de l'article L. 1121-13 du CSP, il n'est pas nécessaire que le pharmacien responsable ou la personne qualifiée de l'établissement pharmaceutique qui a initialement libéré le lot, certifie l'activité en question. Néanmoins après consultation du pharmacien responsable ou de la personne qualifiée, le promoteur est tenu de veiller à ce que les opérations soient convenablement documentées et réalisées conformément aux bonnes pratiques en vigueur. »



La suite du texte sera étudiée lors de la prochaine séance du Comité.



Suivez notre actualité sur :

- Page 8 sur 8