

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° 19 / 44

Séance du 25 novembre 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"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 30 septembre 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

a) Le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2022, actuellement en cours de discussion, propose en son article 35, l'introduction de la définition d'une préparation hospitalière spéciale (PHS). Les membres du CSST s'interrogent sur l'intérêt d'ajouter ces PHS dès à présent dans les BPP et souhaitent discuter de ce point.

Pour information, l'article 35 ajouterait au niveau du 2° de l'article L5121-1 du Code de la santé publique :

« Un décret en Conseil d'État définit les préparations hospitalières spéciales qui, en raison des difficultés techniques de leur fabrication ou de la faible disponibilité des substances actives nécessaires, sont réalisées dans des pharmacies à usage intérieur ou dans des établissements pharmaceutiques des établissements de santé ou de l'Agence nationale de santé publique habilités, dans des conditions qu'il détermine, par le ministre chargé de la santé ou sous leur responsabilité dans les conditions prévues au 4° du même article L. 5126-6. Ces préparations font l'objet d'une autorisation précisant leurs modalités de réalisation, délivrée à titre exceptionnel et temporaire par :

- « a) Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur ;
- « b) Le ministre chargé de la santé, pour faire face à une menace ou à une crise sanitaire grave ; ».

Certains membres du CSST mettent en avant le fait que :

- la parution des BPP pourrait être retardée du fait de la non consolidation du texte et de la parution encore nécessaire d'un décret en Conseil d'Etat ;
- au vu du contexte sanitaire, d'autres types de préparations pourraient également être mentionnées dans le Code de la Santé publique à court terme (=préparation en grand conditionnement type « bulk » destinée à une répartition par une autre pharmacie à usage intérieur) ;
- dans le préambule des BPP, le terme préparation est défini en faisant référence à l'article L. 5121-1 du CSP ce qui inclut de facto les PHS sans nécessité de les ajouter ;
- la possibilité d'un recours au niveau européen implique que, pour le moment, l'apport législatif n'est pas stabilisé.

D'autres membres précisent que :

- le préambule des BPP fait référence aux préparations magistrales, officinales et hospitalières, il est donc important que les PHS soient également citées. Les BPP doivent mentionner les différentes catégories de préparation, la liste doit être exhaustive pour l'ensemble des personnes qui vont s'approprier le document ;
- la terminologie « PHS » ne va pas évoluer donc même si des modifications sont effectuées sous la définition du décret cela n'empêche pas de citer ces PHS afin d'insister sur le fait qu'elles sont bien couvertes par les BPP ;
- il n'est pas possible de faire uniquement référence à l'article L5121-1 du CSP et de supprimer les termes « préparations magistrales, officines et hospitalières » du préambule, étant donné que d'autres préparations, qui ne suivent pas les BPP, sont citées dans cet article du CSP ;
- c'est une catégorie qui se distingue des préparations hospitalières, elles vont être autorisées par le Directeur de l'ANSM en cas de rupture de stock et le Ministre chargé de la santé en cas de menace ou de crise sanitaire grave.

Après discussion, la question suivante est posée aux membres du CSST : « êtes-vous pour ou contre l'introduction de la mention des PHS dans les Bonnes pratiques de préparation ? » : 3 membres votent pour, 3 membres votent contre.

b) Suite à un commentaire d'un expert externe ponctuel, une partie de la définition de la « reconstitution » du glossaire général des BPP (« Cette opération ne doit pas conduire à une modification de la formule chimique du médicament ni entraîner aucune manipulation substantielle sur un MTI ») est discutée.

Cette phrase semble aberrante au point de vue chimique. Par exemple lorsque l'on ajoute de l'eau lors d'une reconstitution, la composition du médicament est en un sens modifiée.

Avec cet intitulé, certaines opérations pourraient être interprétées comme devant être obligatoirement réalisées à la PUI (par exemple lorsque qu'une réaction de solvatation ou de complexation apparaît lors d'une reconstitution) ce qui n'est pas souhaitable.

Afin d'enlever toute ambiguïté, la phrase est supprimée, la nouvelle définition de la reconstitution définie dans le glossaire des BPP est donc :

« Mise en forme pharmaceutique permettant l'utilisation ou l'administration d'un médicament. Ainsi il s'agit, par exemple, d'une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un

lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non. Pour les MTI il peut s'agir des étapes de décongélation, lavage et des autres opérations décrites au chapitre 16 de la partie IV des BPP.

~~Cette opération ne doit pas conduire à une modification de la formule chimique du médicament ni entraîner aucune manipulation substantielle sur un MTI.~~ Les médicaments sont reconstitués conformément aux instructions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou dans la notice d'information du patient pour les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché, délivrée par une agence de sécurité du médicament compétente, ou conformément aux instructions figurant dans le protocole de recherches impliquant la personne humaine pour les médicaments expérimentaux. Lorsque la reconstitution est réalisée en PUI, elle respecte les présentes BPP. »

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

I) GLOSSAIRE DE LA LIGNE DIRECTRICE 3 :

A) Définitions qui sont déjà mentionnées dans les BPP 2007 et qui ne sont pas modifiées :

Recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament :

« Toute recherche impliquant la personne humaine portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité (article R.1121-1-1 du CSP). »

Investigateur(s) :

« La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu (article L.1121-1 du CSP). »

Randomisation (ou tirage au sort) :

« Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche. »

Promoteur :

« La définition retenue pour la définition du « promoteur » est celle de l'article L 1121-1 du CSP : Personne physique ou personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu (article L.1121-1 du CSP). »

Médicament utilisé comme référence :

« Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est à dire témoin actif) ou placebo utilisé comme témoin dans une recherche impliquant la personne humaine. »

Mise en insu :

« Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête à la

recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués.

Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ». »

B) Définitions actuellement présentées dans les BPP 2007 et qui sont modifiées ou supprimées :

a) Dossier de préparation pharmaceutique du médicament expérimental :

La définition du « dossier de préparation pharmaceutique du médicament expérimental » mentionné dans les BPP 2007 n'est pas repris dans le glossaire spécifique de la LD3 étant donné que le glossaire général contient déjà une définition à l'identique du « dossier de préparation ».

b) Médicament expérimental (ME) :

La définition des BPP 2007 est revue. Les membres du CSST préfèrent conserver une définition plus complète que celle mentionnée dans le CSP (article L5121-1-1 : Médicament expérimental ", un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique »). La définition du CSP est trop restrictive par rapport à la réalité du terrain, il est nécessaire que tous les comparateurs soient clairement indiqués. Il est notamment intéressant de conserver la notion de formes pharmaceutiques déjà commercialisées car dans la pratique celles-ci peuvent être utilisées dans une recherche impliquant la personne humaine (RIPH).

L'intitulé « utilisé pour une indication non autorisée » est conservé, il prend en compte tout ce qui est repositionnement c'est-à-dire utilisation d'une spécialité pharmaceutique autorisée pour une indication donnée testée pour une autre indication.

Dans la plupart des essais cliniques nécessitant l'utilisation d'une préparation hospitalière, le déconditionnement d'une spécialité (avec AMM) est effectué.

Il est précisé, que concernant les placebos, les DME (dossier du médicament expérimental) de ces placebos sont déposés à l'ANSM en parallèle du DME du médicament pour essai clinique et ce quel que soit le type de placebo (placebo utilisé pour atteindre un effet ou placebo permettant de mesurer l'efficacité du médicament expérimental).

Il est proposé de modifier la définition afin que la première phrase indique que le médicament expérimental peut être une substance active ou un placebo ou un médicament déjà commercialisé. La deuxième phrase précise que les spécialités utilisées lors de l'essai clinique peuvent être utilisées ou présentées ou conditionnées différemment de la spécialité déjà autorisée.

La définition est ainsi modifiée :

Médicament expérimental :

« Toute substance active sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche impliquant la personne humaine, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché ~~mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée~~, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme ~~de la spécialité autorisée~~ pharmaceutique. **Ces spécialités pharmaceutiques peuvent être utilisées ou présentées ou conditionnées différemment de la spécialité autorisée**».

c) Le terme « Médicament auxiliaire » est mentionné dans la définition de la préparation rendue nécessaire par la recherche impliquant la personne humaine. Il est donc décidé de mentionner dans ce glossaire la définition du médicament auxiliaire en reprenant la définition du CSP.

Médicament auxiliaire (MA)

« Médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental (art L5121-1-1 CSP). »

d) Préparation rendue nécessaire par la recherche impliquant la personne humaine :

Un membre du CSST s'interroge sur le positionnement des deux terminologies « préparation RIPH » et « préparation du ME ». Le médicament RIPH n'est-il pas la préparation du ME et du médicament auxiliaire ?

Il est rappelé que l'article R. 5126-9 du CSP liste l'ensemble des activités pour lesquelles une PUI est tenue de disposer d'une autorisation :

« 4° La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;

5° La mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement y compris expérimentaux, conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine ;

7° **La préparation des médicaments expérimentaux**, à l'exception de celle des médicaments de thérapie innovante et des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, et la **réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine mentionnées** à l'article L. 5126-7 ; »

Dans les pharmacies à usage intérieur, les préparations de ME semblent plus fréquemment être réalisées que les préparations de médicaments auxiliaires.

Les ME peuvent être préparés à partir d'une matière première ou correspondre à une spécialité pharmaceutique dont on va changer la forme, la composition via la réalisation d'une reconstitution, c'est une mise en forme pharmaceutique et non pas une préparation.

Après discussion et prise en compte de différents exemples, la préparation rendue nécessaire par la RIPH correspond à la préparation de ME et à la préparation de médicaments auxiliaires.

Un membre du CSST propose d'ajouter une définition sur la « préparation de ME » qui n'existe pas dans le glossaire actuel, ce qui permettrait notamment d'indiquer clairement qu'une préparation de ME est une préparation RIPH ».

Cet ajout ne doit pas apporter de la complexité au texte qui doit être compréhensible même par des non spécialistes du domaine.

Pour la majorité des membres du CSST, il n'est pas nécessaire d'ajouter une définition pour les « préparations de médicaments expérimentaux » puisqu'on définit ce qu'est un ME et qu'ensuite les BPP définissent les actes et les manières de les préparer.

Les deux médicaments (préparation RIPH et préparation de ME) doivent être défini dans le glossaire, leurs étapes de préparation seront les mêmes à l'exception de la mise en insu qui va créer des opérations de conditionnement et d'étiquetage spécifiques.

Trois définitions sont donc mentionnées dans le glossaire : préparation RIPH, ME et médicament auxiliaire. Aucune définition concernant la « préparation de médicaments expérimentaux » n'est ajoutée.

Un membre souligne que toutes les activités doivent être définies dans les BPP. Des préparations hospitalières sont préparées pour un essai clinique lorsque c'est la PUI du centre promoteur qui la réalise. Pour les autres essais cliniques ce sont essentiellement des préparations magistrales qui sont utilisées. Les contraintes sont différentes entre les deux catégories de préparation.

Après discussion, la définition est modifiée afin de prendre en compte le fait que la préparation RIPH correspond à la préparation de ME et à la préparation de médicaments auxiliaires. Une précision est également apportée en fin de phrase avec l'ajout de « nécessitant des opérations de préparation, reconstitution, conditionnement ou étiquetage réalisés selon les informations transmises par le promoteur. » ce qui permet d'expliquer ce que l'on attend par rapport à ces médicaments.

La définition actuellement mise dans les BPP 2007 est ainsi modifiée :

Préparation rendue nécessaire par la recherche impliquant la personne humaine :

« Produit répondant à la définition du médicament, pouvant être délivré aux personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine (**article L. 5126-7 du CSP**). Il s'agit, soit d'un médicament expérimental **soit d'un médicament auxiliaire** tel que défini dans ce glossaire ~~ci-dessus, soit d'un produit fourni comme médicament associé ou comme médicament de secours pour des raisons préventives, diagnostiques, ou thérapeutiques et/ou peut être nécessaire afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ce produit soit utilisé conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique~~ **et nécessitant des opérations de préparation, reconstitution, conditionnement ou étiquetage réalisés selon les informations transmises par le promoteur. »**

II) Ligne Directrice n°3

LIBÉRATION PHARMACEUTIQUE ET LIBÉRATION PAR LE PROMOTEUR

Points 21 à 24 :

Un membre du CSST fait remarquer qu'actuellement les points 21 et 22 de la LD3 définissent la libération pharmaceutique du pharmacien et les points 23 et 24 la libération par le promoteur. Ces deux étapes de libération ne correspondent pas à toutes les situations, parfois seule une libération pharmaceutique est effectuée. La notion de feu vert technique et feu vert réglementaire s'entend quand on fabrique le ME en totalité et qu'on le met à disposition. Lorsqu'on réalise une préparation magistrale par exemple, il y aura uniquement une libération pharmaceutique comme pour toute préparation hors essai clinique. Les deux situations sont différentes et n'apparaissent pas clairement dans la LD3. Il faut que le texte soit large pour permettre à toutes les situations d'exister. Il faut faire une distinction entre celui qui fournit et pour lequel il doit y avoir double libération et celui qui fait l'objet d'une préparation ou d'une reconstitution qui ne nécessite pas le feu vert du promoteur et pour lequel une délégation sur la libération de la préparation est mise en place.

Pour l'ensemble des membres, les deux étapes de libération décrites dans les BPP ne sont pas bloquantes, le contrat établit la responsabilité de chacun avec un synopsis décrivant les actions à mener selon les différents cas. Les documents du promoteur doivent indiquer quelles activités peuvent être déléguées. Tous les cas sont décrits dans le contrat signé avec le promoteur et si le promoteur autorise le pharmacien à réaliser une préparation, il donne par délégation son pouvoir de libération au pharmacien.

Les points 21 à 24 ne sont pas modifiés.

ÉCHANTILLOTHÈQUE

Point 25

Si une interruption de l'essai clinique a lieu, les échantillons des préparations de médicaments expérimentaux sont conservés pendant au moins deux ans après cette interruption.

Les membres s'accordent sur le fait que quel que soit la situation (interruption de la RIPH ou non), c'est la réception d'un courrier officiel du promoteur informant que la RIPH est terminée qui définit la fin de la RIPH.

Le point 25 est modifié :

« Point 25. Pour l'échantillothèque des préparations de médicaments expérimentaux, des échantillons de chaque lot conditionné et de chaque période de la recherche sont conservés, y compris pour les produits mis en insu, pendant au moins deux ans après la fin **notifiée par le promoteur** ou l'interruption du dernier de la recherche impliquant la personne humaine ~~essai clinique~~ dans laquelle le lot a été utilisé. Cela permet, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essais incohérents. »

RÉCLAMATION, RAPPELS, RETOURS ET DESTRUCTION

Point 30 :

Une précision est apportée au point 30 afin d'indiquer la responsabilité du promoteur lors d'une destruction des ME non utilisés :

« Point 30. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante et qu'un bilan comparatif a été accepté **par le promoteur**. Les opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations. »

Une remarque est formulée sur la notion de destruction : ne doit-on pas parler de « mise en destruction » à la place de « destruction » car ce n'est pas la PUI qui procède à chaque fois à la destruction des préparations rendues nécessaires par une RIPH, c'est souvent un sous-traitant. Le pharmacien de la PUI possède alors une attestation de mise en destruction et pas de destruction car il ne la réalise pas lui-même et il a rarement la preuve que cela a été réellement effectué. Il faut conserver une certaine souplesse par rapport aux différentes organisations en place. Le pharmacien de la PUI a une obligation de moyen mais pas une obligation de résultat.

Certains membres du CSST souhaitent que quelle que soit l'organisation mise en place pour une RIPH (centre principal, centre satellite... avec cascades de délégation), le pharmacien de la PUI puisse confirmer que la destruction est effective bien que les bonnes pratiques cliniques mentionnent que « le promoteur tient à jour et conserve une documentation de l'expédition, la réception, du retour et de la destruction des ME » et que « l'opération de destruction relève de la responsabilité du promoteur, si la PUI prend en charge cette opération cela doit être validé sous la responsabilité du promoteur »

Il doit être possible d'établir les éléments de sortie, l'élément de preuve ne doit pas se trouver uniquement chez le promoteur, l'élément de preuve se trouve également dans le dossier de l'étude puisqu'on a une comptabilité tenue par chaque PUI sur les entrées et c'est documenté dans le dossier de la PUI

Après discussion, la définition est modifiée afin d'indiquer qu'un certificat ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération doit être disponible, cette attestation peut émaner du pharmacien ou du promoteur. Ainsi, quelle que soit la structure qui réalise la destruction, la preuve que cette destruction ait bien été effectuée est disponible.

Le fait que l'attestation de destruction soit disponible sur l'établissement de santé n'exclut pas la responsabilité du promoteur.

La question d'ajouter que le certificat de destruction doit mentionner certains items (identification de l'étude (promoteur et code), le nom du traitement, dosage, date de mise en destruction, méthode de destruction, raison destruction, identification personnel pharmaceutique qui procède à la mise en destruction) est discutée.

Cette liste n'est pas une liste opposable, elle ne fait pas partie des BPC, elle dépend de chaque promoteur. Ce qui est souhaité au final ce sont des indications sur le certificat de destruction qui permettent de s'assurer que ce que le pharmacien a demandé à détruire est bien ce qui a été détruit. Aucune précision n'est ajoutée au texte.

Point 31 :

« ~~Lors de~~ **Après la** destruction des préparations de médicaments expérimentaux, ~~le pharmacien remet au promoteur~~ un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération **doit être disponible**. Ces documents identifient clairement, ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou des numéros de traitement et/ou des numéros de personnes incluses dans la recherche impliquant la personne humaine concernée, ainsi que les quantités effectivement détruites. »

SOUS-TRAITANCE

Les membres du CSST s'interrogent sur l'intérêt de l'ajout d'un paragraphe sur la sous-traitance des médicaments RIPH : des éléments non décrits dans le chapitre 7 « activité externalisées : activité de sous-traitance » des chapitres généraux des BPP doivent-ils être ajoutés dans la LD3 ?

La possibilité de sous traitance des médicaments pour la RIPH pour le compte d'une ou plusieurs autres PUI est réalisée dans le cadre des coopérations définies à l'article L. 5126-1 du CSP. Une PUI peut alors réaliser les préparations pour la RIPH alors qu'elle n'est pas directement concernée par l'essai clinique. Dans ce cas, la PUI qui réalise les préparations doit-elle avoir un minimum d'information sur la RIPH ? En effet, le pharmacien qui réalise la préparation pour a RIPH n'a pas de lien avec le promoteur et l'investigateur, se pose alors un problème de délégation et de responsabilité et les membres du CSST souhaitent le préciser dans la LD3. Les différents partenaires en lien avec une RIPH doivent être parties prenante de la signature du contrat afin que chacun ait connaissance des délégations.

Il est décidé que le promoteur doit être impliqué dans le contrat de sous traitance et que l'investigateur en est informé. Le terme « impliqué » permet tout latitude c'est-à-dire soit d'être informé, de participer ou de co-signer le contrat.

Un point 32 est ajouté :

SOUS-TRAITANCE

« Point 32. En cas de sous-traitance le promoteur doit être impliqué dans la rédaction du contrat de sous-traitance. L'investigateur est informé. »