

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 - Brigitte Rogeau

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 27 / 52

Séance du 30 septembre 2022
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 17 juin 2022	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Ligne directrice n° 3 et Glossaire Préparation rendue nécessaire par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparation 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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			
DO Bernard	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIROT Fabrice	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DAVESNE Lucie	ANSM Evalueur réglementaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLUCKIGER Laurence	ANSM Evalueur réglementaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE An	ANSM Déléguée scientifique DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>

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 17 juin 2022

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 (LD3) (Préparation rendue nécessaire par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparation de médicaments expérimentaux) et Glossaire

Cette ligne directrice (LD) a été mise en enquête publique du 22 mars au 22 juin 2022. Les commentaires reçus suite à cette enquête publique sont étudiés par les membres du CSST.

PRINCIPES

« Cette LD s'applique aux pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées (articles L. 5126-1, L.5126-7, 4°, 5° et 7° de l'article R. 5126-9 et R. 5126-28 du CSP) pour :

- la réalisation des préparations rendues nécessaires par les RIPH (médicaments expérimentaux et médicaments auxiliaires) à l'exception de celle de médicaments de thérapie innovante (MTI) et de MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) expérimentaux
- la reconstitution de spécialités pharmaceutiques utilisées dans le cadre d'une RIPH, 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 RIPH.

Cette LD s'applique aussi aux spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'un déconditionnement et/ou reconditionnement et/ou réétiquetage dans le cadre de la RIPH. »

Le domaine d'application de cette LD est défini dans les principes. Cette LD intègre également, tout comme dans les bonnes pratiques de préparation de 2007, les préparations réalisées dans le cadre d'une RIPH mais qui ne sont pas des préparations de médicaments expérimentaux.

Des commentaires ont été reçus concernant les termes utilisés dans cette LD. Les termes « préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) » et « préparations de médicaments expérimentaux » ne sont pas équivalents. Les préparations rendues nécessaires pour la RIPH comprennent les préparations de médicaments expérimentaux et les préparations de médicaments auxiliaires.

Les membres du CSST considèrent que la LD est suffisamment détaillée par rapport aux différentes activités et autorisations définies à l'article R. 5126-9 du Code de la santé publique.

« Les promoteurs de RIPH informent préalablement le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces recherches et des conditions éventuelles de réalisation des préparations destinées à ces recherches (articles L. 5126-7 et R.1123-70 du CSP). Le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires. Le promoteur a accès aux éléments du système qualité de la PUI relatifs à la préparation des médicaments expérimentaux. »

« L'organisation de la recherche est conçue de façon à assurer et à maintenir un degré de la confidentialité adapté. »

Les membres abordent le sujet du lien entre les informations que doivent fournir les promoteurs et la confidentialité relative à la RIPH (propriété intellectuelle...). Le promoteur doit donner toutes les informations nécessaires notamment les éléments de faisabilité de la préparation pour évaluer le risque.

Les termes «degré» et «adapté» sont supprimés afin que la phrase ne reflète pas une gradation dans la confidentialité qui n'est pas réellement possible.

Au vu des discussions les deux paragraphes sont ainsi modifiés :

*« Les promoteurs de RIPH informent préalablement le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces recherches et des conditions éventuelles de réalisation des préparations destinées à ces recherches (articles L. 5126-7 et R.1123-70 du CSP). Le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à **l'estimation de la faisabilité et** à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires. Le promoteur a accès aux éléments du système qualité de la PUI relatifs à la préparation des médicaments expérimentaux. »*

« L'organisation de la recherche est conçue de façon à assurer et à maintenir un degré de la confidentialité adapté. »

GÉNÉRALITÉS

Point 1. « Une évaluation de la faisabilité technique de la préparation (Cf points 1.13 et 1.15 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques) est un préalable à toute réalisation de ces préparations et repose en partie sur les informations mises régulièrement à jour et transmises par le promoteur au pharmacien assurant la gérance de la PUI, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser une préparation selon les principes édictés au point 1.20 des chapitres généraux. »

Le terme « régulièrement » est supprimé afin de ne pas mettre en avant une obligation de moyen.

Point 1 modifié : « Une évaluation de la faisabilité technique de la préparation (Cf points 1.13 et 1.15 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques) est un préalable à toute réalisation de ces préparations et repose en partie sur les informations mises régulièrement à jour et transmises par le promoteur au pharmacien assurant la gérance de la PUI, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser une préparation selon les principes édictés au point 1.20 des chapitres généraux. »

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 préparation pharmaceutique (Cf. glossaire) du médicament couvert par l'autorisation de RIPH. »

Suite à un commentaire, il est précisé que la définition du "Dossier de préparation pharmaceutique" n'apparaît pas dans le glossaire de cette LD, il est déjà mentionné dans le glossaire des BPP qui viennent d'être publiées.

PERSONNEL

Point 3. « Le personnel appelé à collaborer à la réalisation des préparations rendues nécessaires par les RIPH est qualifié et reçoit si nécessaire une formation complémentaire accompagnée d'une évaluation. »

Les commentaires portent sur le type de "formation complémentaire" reçue (réglementaire, sur la préparation ...) et sur l'évaluation du personnel avant toute nouvelle préparation.

Les membres du CSST discutent des formations et des informations qui doivent être données au personnel selon le type de RIPH.

Selon les cas, le personnel peut être formé sur l'ensemble ou une partie du protocole qu'il doit réaliser (par rapport à la spécificité du protocole de la RIPH...) ou une formation peut ne pas être nécessaire (par exemple si la RIPH porte sur une molécule/forme pharmaceutique qui est déjà utilisée en dehors de la RIPH, quand le personnel est déjà habilité sur son poste, pour des opérations réalisées en routine...).

Le point 2.16 des bonnes pratiques de préparation qui mentionne : « Une formation spécifique est réalisée pour adapter les connaissances et les compétences du personnel affecté aux tâches le nécessitant, comme par exemple, la réalisation de préparations homéopathiques ou à base de plantes, la réalisation de préparations stériles, la manipulation de produits à risque, le contrôle et la maintenance (y compris le nettoyage). » est cité.

Le « si nécessaire » de la phrase est conservé car il permet de moduler le niveau d'exigence souhaité et d'expliquer, avec un argumentaire, le choix ou non d'une formation.

Au vu de ces discussions, le point 3 est ainsi modifié : « *Le personnel appelé à collaborer à la réalisation des préparations rendues nécessaires par les RIPH est qualifié et reçoit ~~si nécessaire~~ une formation **spécifique** complémentaire **si nécessaire**, ~~accompagnée d'une évaluation.~~ »*

Point 4. « *Le personnel est informé des dispositions particulières de toute RIPH tels que des éléments relatifs au protocole (mise en insu...).* »

Il a été proposé de préciser que le personnel est informé « par le promoteur » des dispositions particulières de toute RIPH. Le personnel peut également être informé par le pharmacien de dispositions particulières de la RIPH. La phrase n'est pas modifiée.

LOCAUX

Point 5. « *Les préparations rendues nécessaires par la RIPH sont stockées dans une zone identifiée et dédiée aux activités de la RIPH.* »

Point 6. « *Le stockage doit permettre d'identifier clairement les unités thérapeutiques d'une RIPH donnée et éviter tout risque de confusion. Il existe un emplacement spécifique pour chaque produit de santé expérimental rangé par RIPH, par dosage et par conditionnement (si applicable).* »

Le point 5 se rapporte aux préparations rendues nécessaires par la RIPH et le point 6 aux produits de santé expérimental alors que ces deux points se réfèrent au stockage des mêmes produits. Ceux-ci doivent être individualisés et identifiés afin d'éviter d'une part le mélange entre le stock dédié à la RIPH et celui hors RIPH et d'autre part permettre la séparation distincte des stocks de produits de chaque RIPH.

Afin de prendre en compte les différentes situations, une zone identifiée et dédiée est conservée mais le fait de la dédier uniquement aux activités de la RIPH est supprimé.

Un commentaire reçu concerne les conditions de stockage des produits (<25°C, 2-8°C...) et demande à ce que la LD3 indique que le stockage doit permettre de conserver les médicaments expérimentaux dans les conditions requises afin d'éviter toute dégradation de produit. Ce commentaire n'est pas pris en compte car il est déjà mentionné au point 3.31 des chapitres généraux des BPP : « *Les locaux et zones de stockage sont conçus ou adaptés, de façon à garantir le respect des conditions de stockage requises. Les contrôles sont documentés (température et hygrométrie).* ».

Au vu des discussions, les points 5 et 6 sont ainsi modifiés :

Point 5 modifié. « **Les produits servant à la réalisation des préparations et les préparations rendues nécessaires par la RIPH sont stockées dans une zone identifiée et dédiée.** ~~aux activités de la RIPH.~~ »

Point 6 modifié. « **Le Ce stockage doit permettre d'identifier clairement les dits-produits les unités thérapeutiques d'une RIPH donnée afin d'et** éviter tout risque de confusion. Il existe un emplacement spécifique pour chaque produit ~~de santé expérimental~~ rangé par RIPH, par dosage et par conditionnement (si applicable). »

MATERIEL

Point 7. « *Dans le cas où le matériel est mis à disposition par le promoteur, la mise en service et la maintenance sont assurées par ce dernier.* »

Après analyse de différents exemples, les membres du CSST ne souhaitent pas apporter plus de précision à « la mise en service » du matériel et ne pas donner de règles générales sur la mise en œuvre de la qualification du matériel. Celle-ci peut comprendre les 4 phases de qualification définies dans le glossaire et être réalisée en tout ou partie par le promoteur.

Le point n'est pas modifié.

DOCUMENTATION

DOSSIER DE PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

Point 9. « *Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas, les éléments décrits au point 4.40 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques.* »

La phrase est modifiée, l'ensemble des éléments décrits au point 4.40 des BPP ne s'applique pas aux préparations terminées réalisées pour une RIPH.

Point 9 modifié « *Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas, les des éléments décrits au point 4.40 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques.* »

ARCHIVAGE

Point 10. « *Pour la PUI, les documents relatifs à chaque lot de préparations sont conservés 5 ans après la fin de la recherche y compris en cas d'arrêt anticipé de la dernière RIPH durant laquelle le lot a été utilisé, sans préjudice des obligations du promoteur concernant le dossier permanent de la RIPH.* »

Plusieurs commentaires ont été reçus concernant la durée d'archivage des documents relatifs à chaque lot de préparations (5 ans) qui n'est pas la même que celle des documents de l'étude.

Le délai de 5 ans est celle prévue dans la LD13 des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux.

Le règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 mentionne que les documents détenus par le promoteur et le centre investigateur doivent être conservés 25 ans.

La phrase n'est pas modifiée. Elle permet de distinguer ce qui est produit par la pharmacie et qui est conservé 5 ans après la fin de l'étude et ce qui est dans le dossier de l'étude (= dossier permanent de la RIPH), qui doit être conservé 25 ans.

PRÉPARATION ET CONDITIONNEMENT

Point 11. « *Avant toute modification de la préparation, le pharmacien doit s'assurer que le promoteur lui a fourni les données disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité...) prouvant que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.* »

Un commentaire a été reçu concernant la signification de "modification de la préparation".

Des modifications de la préparation peuvent intervenir au cours d'une RIPH, différents exemples sont étudiés (modification au niveau du procédé, de la nature intrinsèque des éléments mis en jeu, changement de la spécialité pharmaceutique suite à un changement de marché, changement de fournisseur de la substance active ...). Ces changements peuvent être ou non à l'initiative du promoteur.

Afin de prendre en compte toutes ses possibilités le point 11 est ainsi modifié :

Point 11 modifié. « *En cas de changement, à l'initiative ou avec l'accord du promoteur, pouvant impacter la préparation (par exemple : changement du fournisseur de MPUP ou du conditionnement primaire ...) Avant toute modification de la préparation, le pharmacien doit s'assurer que le promoteur lui a fourni les données disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité...) prouvant que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.* »

Point 12. « *La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine de la préparation peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, une date limite d'utilisation adéquate est alors définie et justifiée.* »

Un commentaire reçu indique que « certains promoteurs n'indiquent plus de date de péremption sur le conditionnement primaire ou secondaire. Ils utilisent les systèmes IWRS pour tracer les péremptions. »

L'article R. 5121-146-2 du code de santé publique mentionne que l'étiquetage du conditionnement primaire et s'il existe du conditionnement extérieur des préparations mentionne la date limite d'utilisation de la préparation. La phrase n'est pas modifiée.

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

Point 13. « *Un soin particulier est apporté à la manipulation des préparations durant et après toute opération de mise en insu. Lors de la mise en insu des préparations, 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.* »

Le numéro de lot attribué sur l'ordonnancier pour la réalisation de la préparation doit pouvoir être identifié avant la mise en place de l'étiquetage final comportant le numéro de lot de randomisation. Cette précision est mentionnée dans le point 13.

Point 13 modifié. « *Un soin particulier est apporté à la manipulation des préparations durant et après toute opération de mise en insu. Lors de la mise en insu des préparations, 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 **initiaux** avant l'opération de mise en insu.* »

La suite des commentaires reçus suite à l'enquête publique de la LD3 seront étudiés lors d'un prochain CSST.