

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° 28 / 53

**Séance du 17 octobre 2022**  
**de 13h00 à 16h00, 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 30 septembre 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
<b>Membres</b>			
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
DO Bernard	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIROT Fabrice	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
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 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"/>

## 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 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.

## PRÉPARATION ET CONDITIONNEMENT

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

**Point 15.** « Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide de la préparation en cas d'urgence. »

Un circuit permettant immédiatement d'identifier la préparation, par exemple en cas d'effet indésirable grave pour un patient, doit être mis en place avec le promoteur. Pour plus de clarté dans la phrase l'intitulé « nécessitant un levée de l'insu » est ajouté en fin de phrase.

Point 15 modifié. « Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide de la préparation en cas d'urgence **nécessitant une levée de l'insu** »

### CONDITIONNEMENT

**Point 17.** « Les préparations sont conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à la RIPH. 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 ont été utilisées à chaque étape des opérations décrites précédemment. »

Dans certains cas, comme celui d'une préparation magistrale injectable, aucun échantillon n'est conservé. L'ajout de « si applicable » dans la phrase permet de prendre en compte ces situations.

La phrase « Les préparations sont conditionnées individuellement pour chaque personne » pourrait laisser penser que l'on doit réaliser, par exemple, des blisters individuels pour chaque patient alors que le traitement pour la RIPH est pour un patient pour une période donnée. Le terme « individuellement » est supprimé.

Point 17 modifié. « Les préparations sont conditionnées ~~individuellement~~ pour chaque personne qui se prête à la RIPH. 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, **si applicable**, du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi pour s'assurer que les bonnes quantités d'unités ont été utilisées à chaque étape des opérations décrites précédemment. »

## LIBÉRATION

### LIBÉRATION DE LOT PAR LE PHARMACIEN

**Point 21.** « Cette procédure de libération de lot s'effectue sans préjudice de l'autorisation donnée par le promoteur d'utiliser les médicaments expérimentaux dans le cadre de la RIPH 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. »

Le point 21 concerne uniquement le promoteur, il est supprimé.

**Point 22.** « Avant de délivrer les préparations réalisées, le pharmacien doit avoir été informé par le promoteur ou une personne dûment mandatée par lui que la RIPH est dûment autorisée. Cette information doit être formulée par écrit ou par tout moyen électronique (« feu vert réglementaire »). »

Les membres du CSST étudient différents cas dans le cadre d'une RIPH : réalisation de préparations magistrales ou de préparations hospitalières, préparations réalisées dans une PUI puis envoyées dans une autre PUI...

Les étapes de libération peuvent être différentes selon que les préparations sont délivrées pour un patient de l'hôpital ou pour un autre centre participant à la RIPH. Les deux étapes de libération (« libération pharmaceutique » et « libération par le pharmacien ») peuvent donc se dérouler différemment selon les cas.

Le point 22 est positionné après le point 19, les deux étapes de libération sont regroupées dans un même paragraphe renommé « LIBERATION PHARMACEUTIQUE » (au lieu de « LIBERATION ») ; les deux sous-paragraphe « LIBERATION PHARMACEUTIQUE » et « LIBÉRATION DE LOT PAR LE PHARMACIEN » sont supprimés.

Avec le déplacement du point 22, le point 20 se rapporte dorénavant aux points 19 et 20, la phrase est donc ainsi modifiée : « ~~Cette~~ Ces étapes de libération ~~est~~ sont consignées dans le dossier de lot de la préparation et la documentation correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur. »

**Point 23.** « Toutefois, en cas d'opérations portant uniquement sur le conditionnement ou l'étiquetage réalisées sous la surveillance du pharmacien de la PUI ou par le pharmacien d'un lieu de recherche 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, participe à la libération de chaque lot. 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. »

L'article L 1121-13 concerne les pharmaciens des lieux de recherche qui peuvent être par exemple amenés à réaliser du reconditionnement pour les besoins de la RIPH en dehors du cadre d'une PUI. Dans ce cas ce sont les Bonnes pratiques cliniques qui s'appliquent et non les BPP. La mention des pharmaciens d'un lieu de recherche autorisé en application de l'article L. 1121-13 du CSP est supprimée.

Point 23 modifié « Toutefois, en cas d'opérations portant uniquement sur le conditionnement ou l'étiquetage réalisées sous la surveillance du pharmacien de la PUI ~~ou par le pharmacien d'un lieu de recherche 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, participe à la libération de chaque lot. 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. »

Au final, le paragraphe concernant la libération pharmaceutique est ainsi rédigé avec une nouvelle numérotation étant donné la suppression du point 21 :

## LIBÉRATION PHARMACEUTIQUE

**Point 19.** « Avant leur mise à disposition à l'investigateur du lieu de recherche, les préparations 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 20.** « Avant de délivrer les préparations réalisées, le pharmacien doit avoir été informé par le promoteur ou une personne dûment mandatée par lui que la RIPH est dûment autorisée. Cette information doit être formulée par écrit ou par tout moyen électronique (« feu vert réglementaire »). »

**Point 21** modifié « ~~Cette~~ Ces étapes de libération ~~est~~ sont consignées dans le dossier de lot de la préparation et la documentation correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur. »

**Point 22** modifié « Toutefois, en cas d'opérations portant uniquement sur le conditionnement ou l'étiquetage réalisées sous la surveillance du pharmacien de la PUI ~~ou par le pharmacien d'un lieu de recherche 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, participe à la libération de chaque lot. 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. »

#### ÉCHANTILLOTHÈQUE

**Point 24.** « Pour l'échantillothèque des préparations, 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 de la RIPH 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. »

Il a été proposé d'ajouter « si applicable » dans la phrase afin de prendre en compte certaines situations pour lesquelles il n'est pas possible de conserver un échantillon de la préparation dans une échantillothèque. Les principes concernant l'échantillothèque des préparations pharmaceutiques sont énoncés dans les chapitres généraux. Ce commentaire n'est pas pris en compte.

#### RÉCLAMATION, RAPPELS, RETOURS ET DESTRUCTION

**Point 27.** « Les préparations non utilisées sont retournées dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites. »

**Point 28.** « La destruction des préparations non utilisées ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur. »

**Point 29.** « La destruction des préparations non utilisées est effectuée par lieu de recherche ou par période de la recherche après réconciliation entre les produits expédiés, les produits utilisés et ceux retournés et après que les écarts constatés entre les quantités des produits 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. »

**Point 30.** « Après la destruction des préparations, 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 RIPH concernée, ainsi que les quantités effectivement détruites. »

Suite à un commentaire, il est précisé que c'est le promoteur qui définit les modalités des retours et destructions des préparations pharmaceutiques, celles-ci peuvent être différentes d'une RIPH à l'autre.

La destruction doit être effectuée dans les conditions spécifiées par le promoteur. L'accord écrit du promoteur doit être formalisé. Les promoteurs peuvent également demander à ce que les préparations non utilisées leur soient retournées pour réconciliation.

Il ne semble pas envisageable de conserver, par exemple une poche de cytotoxique non administrée à un patient dans l'attente de l'accord du promoteur. Mais dans tous les cas, l'accord du promoteur est nécessaire pour la destruction d'une préparation. Les membres décident d'appliquer l'ensemble des points 27 à 30 (retours et destructions) aux médicaments expérimentaux comme c'est déjà le cas dans les BPP 2007.

Au vu des discussions, la destruction des médicaments expérimentaux est regroupée avec les retours de ces mêmes médicaments. Le point 28 est supprimé.

Un commentaire a été reçu afin d'ajouter en plus de la « destruction », la « mise en destruction » pour différencier une destruction réalisée par un sous-traitant d'une destruction réalisée par le pharmacien de la PUI. Dans tous les cas, le promoteur définit les modalités de destruction des préparations.

Le producteur d'un déchet est responsable de son élimination et a l'information de la destruction du déchet. La préparation peut être détruite selon le mode opératoire de la PUI.

Les chapitres généraux des BPP ne différencient pas ces deux termes, le terme « mise en destruction » n'est pas non plus mentionné dans les textes sur la production des déchets.

Ce commentaire n'est pas pris en compte.

Les points 27 à 30 sont ainsi modifiés :

**Point 27.** « **Les médicaments expérimentaux non utilisés** ~~Les préparations non utilisées sont retournés~~ **et/ou détruits** dans des conditions définies **et spécifiées** par le promoteur. ~~et spécifiées dans des procédures écrites.~~ »

**Point 28.** « ~~La destruction des préparations non utilisées ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur.~~ »

**Point 29.** « La destruction **des médicaments expérimentaux** ~~préparations non utilisés~~ est effectuée par lieu de recherche ou par période de la recherche après réconciliation entre les produits expédiés, les produits utilisés et ceux retournés et après que les écarts constatés entre les quantités des produits 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. »

**Point 30.** « Après la destruction **des médicaments expérimentaux** ~~préparations~~, 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 RIPH concernée, ainsi que les quantités effectivement détruites. »

## GLOSSAIRE

Aucune modification.

Votes	
Nombre de votants	7
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	1
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	
Conclusions	
Avec ces modifications, la LD3 Préparation rendue nécessaire par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparation de médicaments expérimentaux et son glossaire sont adoptés.	