

# Nouvelles Bonnes pratiques de préparation

# Nouvelles BPP

## Contexte et objectif



Inspection générale  
des affaires sociales

### ◆ **Rapport IGAS : *Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique* (janvier 2015)**

40 recommandations dont :

- ▶ 23 concernent l'environnement de production
- ▶ 5 sont directement liées aux BPP

### ◆ **Bonnes pratiques 1<sup>ère</sup> version publiée : 2007**

Evaluation des pratiques en matière de  
nutrition parentérale pédiatrique

RAPPORT DEFINITIF



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Bonnes pratiques de préparation

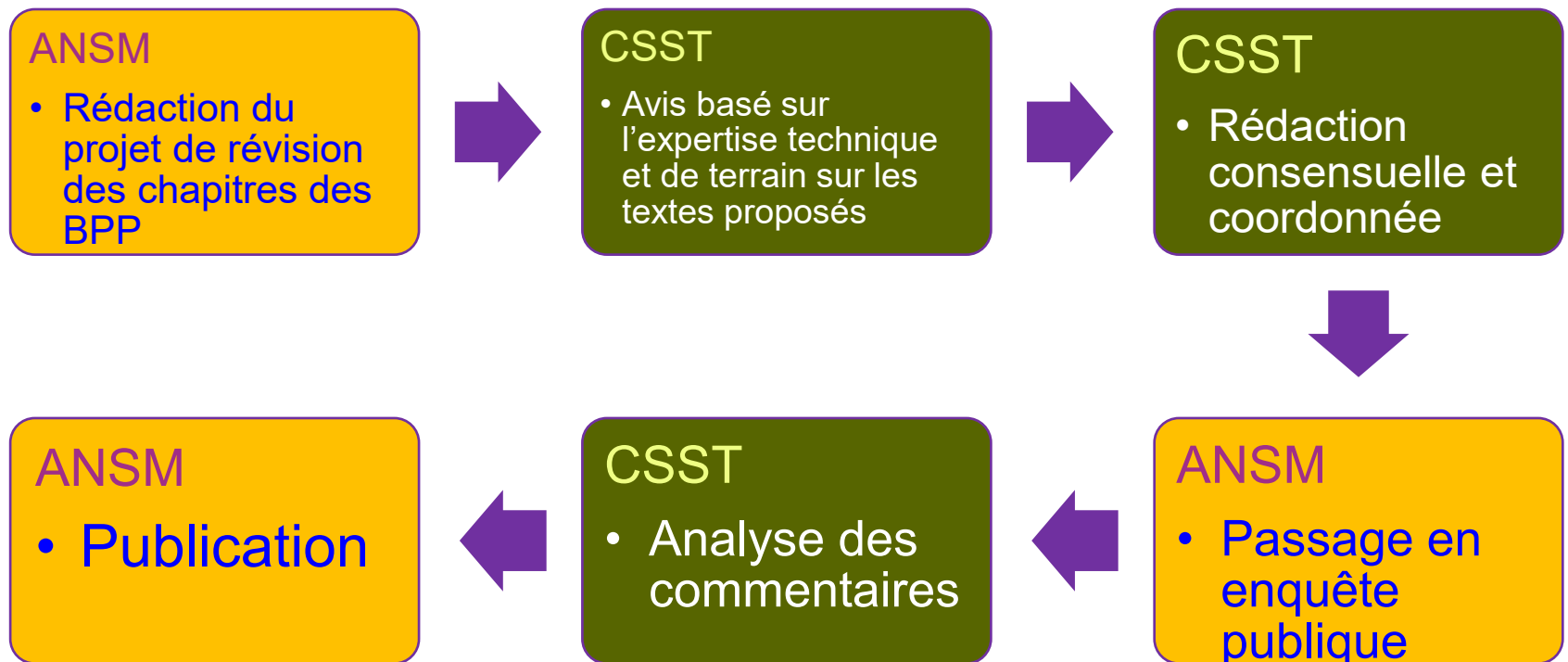
### ◆ Objectifs :

- Révision du texte dans le sens des recommandations de l'IGAS
- Garantie de la qualité et la sécurité des préparations pharmaceutiques
- Analyse de risques et exigences adaptées
- Donner des outils pratiques d'aide à la décision

ansm

# Méthode

- Conduite des travaux au sein d'un Comité scientifique spécialisé temporaire à l'ANSM (pharmaciens hospitaliers, officinaux, inspecteurs des ARS et universitaires) + experts externes auditionnés



# Membres du CSST « Bonnes Pratiques de Préparation »



## Officinaux :

Fabien BRUNO (Phcie DELPECH) \*  
Alain DELGUTTE (CNOP, Phcie DELGUTTE) \*  
Vincent VIEL (CNOP) \*



## Pharmaciens inspecteurs :

Valérie GODINOT (IDF)  
J-Philippe POULET (AuRA)



## Hospitaliers :

M-Laure BRANDELY-PIAT (APHP) \*  
Thomas STORME (APHP)  
Philippe BENOIT (CHU Reims) \*



## Universitaires :

Odile CHAMBRIN (U. Dijon)  
Sylvie CRAUSTE MANCIET (U. Bordeaux)

## Experts ponctuels :

### Sur LD3 « Radiopharmaceutiques » :

Nathalie RIZZO-PADOUIN (CHU Martinique) \*  
Frédéric DEBORDEAUX (CHU Bordeaux) \*

### Sur LD4 « Essais Cliniques » :

Fabrice PIROT (HCL) \*  
Bernard DO (AP-HP) \*



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

Valérie SALOMON  
Brigitte ROGEAU \*  
Pascal VACONSIN \*



\* Ces personnes n'ont pas participé au CSST sur toute la période

# Sommaire des BPP

- ◆ **PREAMBULE**
- ◆ **CHAPITRE 1 : MANAGEMENT DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE**
- ◆ **CHAPITRE 2 : PERSONNEL**
- ◆ **CHAPITRE 3 : LOCAUX ET MATÉRIEL**
- ◆ **CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION**
- ◆ **CHAPITRE 5 : OPERATIONS CONDUISANT A LA REALISATION D'UNE PREPARATION**
- ◆ **CHAPITRE 6 : CONTRÔLE DE LA QUALITÉ PHARMACEUTIQUE**
- ◆ **CHAPITRE 7 : ACTIVITES EXTERNALISEES : ACTIVITES DE SOUS-TRAITANCE**
- ◆ **CHAPITRE 8 : RECLAMATIONS ET RAPPELS DE PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**
- ◆ **CHAPITRE 9 : AUTO-INSPECTION**
- ◆ **GLOSSAIRE**
- ◆ **ANNEXES**
  - **aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire de la prescription d'une préparation pharmaceutique**
  - **exemple de dossier de préparation**
  - **catégories de préparations pharmaceutiques : exemple de démarche d'évaluation des risques**
  - **points de Vigilance sur l'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées**
- ◆ **LD1 : PREPARATION DE MEDICAMENTS STERILES**
- ◆ **LD2 : PREPARATION DE MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES POUVANT PRESENTER UN RISQUE POUR LA SANTE ET L'ENVIRONNEMENT**

# Points d'attention

- ◆ Démarche de Gestion des risques
- ◆ Sécurité informatique
- ◆ Sous-traitances et responsabilités
- ◆ Contrôles de la qualité, dont Matières premières
- ◆ LD1 : Locaux
- ◆ LD2 : Danger intrinsèque à la substances et expositions
- ◆ La décision de réaliser une préparation
- ◆ La date de péremption d'une préparation terminée
- ◆ Nombre d'unités par lot
- ◆ Libération d'un lot

# Calendrier et passage en enquête publique

- **CHAPITRES GENERAUX et GLOSSAIRE :**
  - Enquête publique : Juillet 2019 – prêts
- **LD1 : PREPARATION DE MEDICAMENTS STERILES :**
  - Juillet 2019 – prête
- **LD2 : PREPARATION DE MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES POUVANT PRESENTER UN RISQUE POUR LA SANTE ET L'ENVIRONNEMENT**
  - Juin 2020 - prête
- **LD3 : PREPARATIONS RENDUES NECESSAIRES PAR LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**
  - Début 2022 – enquête publique va bientôt débiter
- **LD4 : PREPARATIONS DE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES**
  - Décembre 2020 – en cours d'analyse

# Préparation magistrale et hospitalière : quand ?

## ◆ Désormais les définitions se rejoignent :

Absence de spécialité pharmaceutique **adaptée** ou **disponible** y compris **du fait de l'absence de commercialisation effective** (AMM, autorisation d'accès précoce, d'accès compassionnel ou autorisation d'importation dans le cadre d'une rupture de stock)



# Préparation hospitalière spéciale

- ◆ **Crise COVID et médicaments :**
  - ◆ **Consommation inédite, forte tension des approvisionnements**
  - ◆ **Achat de spécialités par l'Etat et régulation nationale des approvisionnements**
  - ◆ **Achat par l'Etat via l'AGEPS de ces substances actives qui a sécurisé ainsi un stock dans l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP.**
- ◆ **Objectif : Mise en place d'une solution alternative de production pour des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (cisatracurium, atracurium, rocuronium, propofol, midazolam) en rupture ou en tension d'approvisionnement.**
- ◆ **Mobilisation d'un réseau d'équipes de pharmacotechnie de 6 PUI volontaires (Lille, Lyon, Nîmes, Toulouse, Rennes, Bordeaux) et l'AGEPS. Association de Clermont-Ferrand et AP-HM pour les contrôles**
- ◆ **Production de lots pilotes dans ces PUI :**
  - ◆ **Elaboration des protocoles de fabrication et de contrôle (monographies) :**  
Pancuronium, Cisatracurium, Atracurium, Rocuronium, Midazolam, Kétamine
  - ◆ **Différents lots témoins ont été fabriqués :**  
Pancuronium (Lyon), Cisatracurium (Lille, Lyon, Bordeaux, Nîmes, Toulouse), atracurium (Nîmes), Rocuronium (Bordeaux), Midazolam (Lille), Ketamine (Rennes)

# Préparation hospitalière spéciale

- ◆ **Etude de stabilité** : l'enjeu est l'augmentation des durées de conservation (seringue : 6 mois)
- ◆ **Réalisation des contrôles et contrôles croisés entre PUI** + double contrôle par ANSM mais l'ANSM ne valide pas les lots, les PUI en ont la responsabilité.  
stérilité, endotoxines, particules teneurs, impuretés, volume extractible, pH
- ◆ **Utilisation en lien avec le contexte local des productions** à Lille, Nîmes et Toulouse
- ◆ **Panel** de conditionnements différents et concentration et quantité pour une meilleure adaptation au contexte local.
  - **Disponibilité des conditionnements flacon en verre (4000 flacons/18000 €)**
  - **Prêt à l'emploi : seringue (Nîmes)**

Préparation	concentration	Conditionnement volume	Quantités totales
Cisatracurium	5mg /mL	Flacon de 30mL	150mg
Cisatracurium	5mg /mL	Seringue de 50mL	250mg
Cisatracurium	10mg/mL	Ampoule de 5mL	50 mg
Cisatracurium	10mg/mL	Flacon de 10mL	100mg

# Préparation hospitalière spéciale

Le changement d'échelle : *scale up Cisatracurium*

- ◆ **Partenariat entre l'AGEPS (donneur d'ordre) et un établissement pharmaceutique privé, pour la production, pour le compte de l'AGEPS, de préparations hospitalières**
- ◆ **Go en mai 2021 : Intérêt de l'utilisation pour la fin de la 4 eme vague pour les gros centres et permettre la reconstitution des stocks des exploitants : « CISATRACURIUM, solution injectable 50mg-5mL (10 mg/mL)» en lien avec l'expérience du CHU de Lille.**
- ➔ **Accompagnement des CHU de Lille et Lyon pour la production et les contrôles + réalisation des contrôles analytiques**
- ➔ **Mise à disposition d'environ 200 000 ampoules de cisatracurium à 50mg**
- ◆ **L'Etablissement pharmaceutique de Santé publique France a acquis l'ensemble des lots de CISATRACURIUM afin de les mettre à disposition des PUI des établissements de santé (utilisation 4 et 5eme vague).**

**Interet de poursuivre cette démarche de production en urgence de médicaments sous forme de préparations hospitalières par un maillage de PUI (R et D) puis scale up via un établissement pharmaceutique type EP-HP pour pouvoir transposer à des façonniers en sous-traitance.**

# Préparation hospitalière spéciale

**Loi de financement de la sécurité sociale du 23 décembre 2021:**

**Préparation hospitalière spéciale  
(code de la santé publique - article L. 5121-1)**

**« 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 PUI ou dans des établissements pharmaceutiques des établissements de santé ou de l'Agence nationale de santé publique, dans les conditions qu'il détermine, par le ministre chargé de la santé ou sous leur responsabilité dans les conditions prévues au 4° de l'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'ANSM, 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**

# En conclusion

- ◆ Une nouvelle mesure pour aider à la gestion des pénuries
- ◆ L'inscription dans la volonté nationale de relocalisation, même si de dernier recours
- ◆ Une démarche collaborative, adaptative et innovante très « COVID » !

*Un grand **merci** pour leur engagement à Pascal, Fabrice, Claude, Samira, Camille, Sylvie, Ian, Zoubair, Arnaud, Damien, Marie-Antoinette, Christine, Philipp, Fabienne, Yvan, Natacha, Paraina, Agnès, Martine et François !*

« Ils ne savaient pas que c'était impossible alors ils l'ont fait »,  
Marc Twain

The background of the slide is a solid teal color. A white diamond shape is positioned on the left side, partially overlapping the teal area. The diamond is tilted and has a thin white outline.

### Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.



**RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



**Nouvelles Bonnes Pratiques de Préparation :**

**La vision des ARS**

**1ères journées francophones de la préparation pharmaceutique,  
Paris, 10 mars 2022**

DVSS, département QSPharMBio  
Valérie Godinot responsable du département

# Fondement réglementaire des Bonnes pratiques de préparation

## 1. Code de la santé publique article L5121-5 CSP

*article qui dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).*

## 2. Décision de l'ANSM :

Décision 5 novembre 2007  
publication de la décision accompagnée de son annexe au BO 2007/7bis

Décision qui définit le champs d'application :  
officine et PUI



# Les acteurs

## 1. Les professionnels de santé :

Les BPP encadrent les activités de préparation (préparation magistrale - préparation officinale - préparation hospitalière - préparation hospitalière spéciale) des pharmacies d'officine et Pharmacie à usage intérieur (PUI) .

Les BPP orientent les pharmaciens dans leur exercice.

Les BPP s'appliquent donc aux professionnels de santé avec un même niveau d'exigence (volume d'activité, statut DO S/T) .

## 2. Les tutelles :

Les BPP s'adressent aussi aux ARS dont les missions sont :

- vérification de l'application des BPP lors des missions d'inspection contrôle,
- évaluation du respect des BPP lors de l'octroi des autorisations d'activité de préparation.

# Les BPP – un référentiel pour les PS

## 1. Pour garantir la qualité et la sécurité des préparations pharmaceutiques :

- Appréhender l'organisation mise en place
- Appréhender la qualité de la préparation
- Organisation des locaux (sécurisation, flux matières/personnels/déchets, maîtrise de l'environnement de travail
- Contrôles (préparations, locaux , équipements) / entretien / maintenances
- Formation initiale et continue / habilitations
- Existence d'un système d'assurance de la qualité

## 2. Pour améliorer les pratiques afin de sécuriser les actes pharmaceutiques

Pour prévenir les EIG

Pour acquérir une meilleure organisation du travail

Pour servir de référence permanente et éviter les dérives dues à la routine

Pour créer une homogénéité de l'acte pharmaceutique

# Obsolescence des BPP de 2007

## 1. Evolution contextuelle

- des évolutions scientifiques : apparition de nouveaux médicaments (MTI).
- des évolutions réglementaires prises par d'autre agence impactant les BPP.

exple : Arrêté du 16 janvier 2015 portant homologation de la décision n° 2014-DC-0463 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 23 octobre 2014 relative aux règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance auxquelles doivent répondre les installations de médecine nucléaire in vivo.

- des recommandations de la mission IGAS 2014-168R sur l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique.

## 2. Constat de terrain

- des BPP 2007 lacunaires sur les aspects comme : locaux/matériels; système informatique, personnel, organisation d'une ZAC.

(Lacunes compensées par l'existence de normes et les publications de sociétés savantes)

- des lacunes majeures pouvant complexifier les relations tutelles /administrés ou pharmacien/décideur interne alors que l'activité de préparation s'est beaucoup restructurée depuis plusieurs années (Cf. nombreux dossiers de demande de modification des locaux PUI : création unité de pharmacotechnie).

# Nouvelles BPP- vision de l'ARS IDF

**1. Points saillants : sont adaptées à la réalité actuelle avec un côté didactique mais une temporalité de mise en œuvre tardive**

**Prise en compte des nouveaux médicaments et par voie de conséquence des enjeux thérapeutiques et de la PECM des patients dans des conditions de qualité et de sécurité.**

**Abordent l'ensemble des conditions environnementales et opérationnelles c'est à dire les moyens en locaux, équipements, personnel comme cela est demandé par la réglementation notamment lors de l'octroi d'une autorisation.**

**Définition des responsabilités des acteurs intervenant dans la chaîne des préparations pharmaceutiques (décision de réaliser, analyse de la pertinence, libération etc).**

**Sous-traitance/coopération: réponse aux enjeux de coopération définis par les nouveaux textes sur les PUI et aussi aux organisations déjà existantes en officines (notion de coopération entre deux structures et notion de sous-traitance au sein d'une structure – cas des contrôles environnementaux ).**

**Des BPP avec des cas concrets qui donnent des orientations dans la pratique quotidienne.**

## 2. Pour aller plus loin - Une aide technique des Professionnels de santé sur des points soulevés au quotidien comme par exemple :

- La description des responsabilités (organigramme – fiches de postes)/ le droit de retrait
- Les locaux et l'organisation des ZAC ( dont SAS)
- La définition d'équipements critiques et leur qualification
- Contrôle des matières premières en fonction de leur origine,
- Contrôles de la préparation terminée
- Recommandations de surveillance microbiologique etc
- La date de péremption d'une préparation terminée quand la réflexion sur la stabilité n'est pas possible
- Le nombre d'unités par lot\*
- La réattribution de préparation pharmaceutique terminée
- La sous-traitance dont les référentiels applicables selon les acteurs ( BPP/BPF)

## 3. Des BPP avec des annexes qui se présentent sous forme d'exemples qui aident à la mise en œuvre de ces bonnes pratiques:

→ Mise à disposition de fiche type ou check liste intéressantes pour les PS de l'officine : des fiches claires et précises

- Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire de la prescription d'une préparation pharmaceutique
- Aide à la pertinence
- Exemple de dossier de préparation
- Contrôle et assurance qualité
- Fiche de contrôle pour la libération d'une préparation

*\* Le nombre maximal d'unités par lot pouvant être réalisé garantit un impact limité en terme de durée de traitement et de nombre de patients traités par ce lot au regard de la posologie journalière usuelle. Le nombre de patients potentiellement traités ne dépasse pas 250 pour une durée de traitement de 28 jours*

# Les difficultés prévisibles

1. Temps d'appropriation des nouvelles BPP pour les pharmaciens et les ARS : gymnastique de l'esprit entre chapitres généraux et LD spécifiques .
2. Une vision similaire pour tous les PS pharmacien : officinal ou hospitalier
3. Vive attente des PS pour cette nouvelle version des BPP qui ne doit pas se traduire par une crainte, un découragement avant d'essayer ( rédaction d'un dossier de préparation dont le but est l'obtention de toute les informations pertinentes permettant la réalisation et le contrôle d'une préparation)
4. Temporalité de mise en œuvre

## 5. Nouvelle démarche :

Une démarche d'analyse de risque\* dont la finalité est de maîtriser le risque patient : cette analyse s'inscrivant dans une démarche plus globale de gestion des risques

Notion pas nouvelle pour les PS mais clairement explicitée à divers niveaux : décision de mise en œuvre d'une préparation, validation technico-réglementaire d'une préparation, contrôles de la qualité de la préparation, la protection du personnel, réattribution, choix des locaux et équipements , contrôle environnementaux, risques biologique et chimique

→ Accepter les risques et assumer les responsabilités

*\*Glossaire BPP : L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. L'analyse de risque s'inscrit dans une démarche plus globale de gestion des risques (voir définition «gestion des risques »).*

## Questions en attente de réponse

1. Délai d'application/opposabilité des nouvelles BPP ( 6 mois , 1 an après leur publication?)
2. Quel délai en cas de publication séquentielle?
3. Prévision par ANSM d'une FAQ?
4. Programme national de vérification de mise en œuvre des BPP?
5. Formation des PS à la notion à l'analyse de risques ( sociétés savantes, ...)
6. Une version 3 des BPP dans un délai plus court