

Saint-Denis, le **05 JUIN 2009**

Direction de l'Inspection et des Etablissements

Dossier suivi par : Stéphane DESPINIS

Tél. +33 (0) 1 55 87 39 91

Fax +33 (0) 1 55 87 39 72

E-mail : stephane.despinis@afssaps.sante.fr

Le Directeur Général

à

Monsieur le Directeur Régional des
Affaires Sanitaires et Sociales

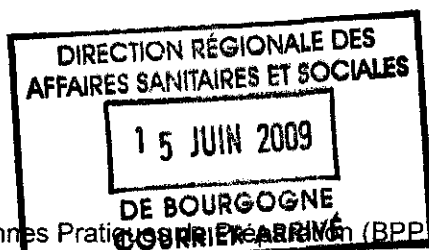
DRASS Bourgogne

Inspection Régionale de la Pharmacie

A l'attention du Pharmacien Inspecteur
Régional

2, place des Savoirs

21000 DIJON



Objet : Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) – Questions diverses

P.J. : 1 dossier de questions / réponses

Vous voudrez bien trouver ci-joint, à titre d'information, un dossier regroupant les questions diverses relatives aux BPP reçues à l'Afssaps, accompagnées des réponses apportées. Ce dossier vient en complément de ceux transmis aux inspections régionales de la pharmacie le 02 juin 2008, le 29 octobre 2008 et le 12 février 2009.

Adjoint au Directeur de l'Inspection et des
Etablissements



Xavier CORNIL

**MATIERES PREMIERES A USAGE
PHARMACEUTIQUE**

Stephane DESPINIS - RE: Rép. : Préparations officinales homéopathiques : traitement isothérapeutique

De :

Destinataire :

Date : Mer, Avr 15, 2009 17:42

Objet : RE: Rép. : Préparations officinales homéopathiques : traitement isothérapeutique

Bonjour,

Merci pour votre réponse.

Bonne journée.

Aissam AIMEUR
Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

*Direction Régionale et Départementale des
Affaires Sanitaires et Sociales de
Champagne-Ardenne et de la Marne
BP 30505
51005 Châlons en Champagne Cedex*

Tél : 03.26.66.49.84.

Secrétariat : 03.26.66.78.96

Télécopie : 03.26.65.38.49.

Courriel : aissam.aimeur@sante.gouv.fr

De : Stephane DESPINIS [mailto:Stephane.DESPINIS@afssaps.sante.fr]

Envoyé : mercredi 15 avril 2009 17:03

À : AIMEUR, Aïssameddine

Cc : Francois BRUNEAUX; Xavier CORNIL; DRD51-INSPECTION-PHARMA-REG

Objet : Rép. : Préparations officinales homéopathiques : traitement isothérapeutique

Bonjour,

Suite à votre demande, voici nos éléments de réponse:

La mise en oeuvre de matières premières à usage pharmaceutique par un pharmacien quel que soit son secteur d'activité est encadrée par l'article L. 5138-3 du CSP et les BPP. Les dilutions homéopathiques fournies doivent donc être fabriquées conformément aux BPF partie II (Décision du DG de l'Afssaps du 6 juillet 2007).

Autre point, les fournisseurs doivent prouver l'innocuité des dilutions à base d'anticancéreux distribuées, sinon on se trouve dans le cas des préparations contenant des substances dangereuses (chapitre 7 des BPP) avec toutes les contraintes que cela suppose: autorisation spécifique, locaux dédiés...

Boiron a le statut d'établissement pharmaceutique, ainsi que le laboratoire Rocal. Il reste à vérifier par l'officine le statut concernant UNDA, sachant que DOLISOS a été racheté en France par Boiron il y a quelques années.

Par ailleurs, il semble curieux de voir des dilutions à base de cytostatiques fournies par le Laboratoire Rocal, dont l'autorisation d'ouverture ne prévoit actuellement pas la manipulation de produits anti-

cancéreux) et une dilution fournie par une filiale de Dolisos qui n'existe peut-être plus semble-t-il, suite à la fusion avec Boiron. Seraient-ce des vieux reliquats ou "rossignols" qui traineraient sur les rayons de cette officine?

Bonne fin de journée et bien cordialement,

Stéphane DESPINIS
Pharmacien inspecteur
AFSSAPS/DIE/Unité inspection des médicaments chimiques

>>> <Aissam.AIMEUR@sante.gouv.fr> 04/01/09 12:42 >>>

Bonjour,

Une officine de pharmacie de notre région (Pharmacie des Archers, 47 rue Saint Thilbault à Epernay - 51200, dont le titulaire est Laurent RISPAL) , spécialisée dans la sous-traitance de préparations homéopathiques, réalise des préparations selon la technique dite des "dilutions homéopathiques isothérapeutiques" à partir de matières premières anticancéreuses suivantes :

- Dilution de 5 FU (4 CH) fournie par le laboratoire BOIRON,
- Dilution d'Epirubicine (4 CH) fournie par le laboratoire UNDA (Filiale Belge de DOLISOS selon le titulaire),
- Dilution de Cyclophosphamide (4 CH) fournie par le laboratoire ROCAL.

Je vous remercie de bien vouloir me préciser si, au regard des textes en vigueur, cette pratique est régulière.

Bien cordialement.

Aissam AIMEUR
Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

*Direction Régionale et Départementale des
Affaires Sanitaires et Sociales de
Champagne-Ardenne et de la Marne
BP 30505
51005 Châlons en Champagne Cedex*

Tél : 03.26.66.49.84.
Secrétariat : 03.26.66.78.96
Télécopie : 03.26.65.38.49.
Courriel : aissam.aimour@sante.gouv.fr

Compléments à la réponse du 15 avril 2009 à l'IRP Champagne-Ardenne :

L'inspection réalisée par l'Afssaps le 22 avril 2009 au sein de l'établissement pharmaceutique « Homéopathie Rocal » de Paris 13° a montré qu'aucune distribution des dilutions évoquées dans la question de l'IRP Champagne-Ardenne n'a été faite depuis 2 ans, suite à l'inspection précédente.

Les stocks de dilutions constatés par l'IRP Champagne-Ardenne seraient-ils de vieux reliquats ou alors d'achats plus récents (d'où transmission des factures à l'Afssaps dans ce cas) ?

Stephane DESPINIS - Rép. : BPP fournisseur MP

De : Stephane DESPINIS
Destinataire : Elisabeth.BARDET@sante.gouv.fr
Date : Mar, Mars 31, 2009 15:28
Objet : Rép. : BPP fournisseur MP
CC : BRUNEAUX, Francois; CORNIL, Xavier; michel.portenart@sante.gouv.fr

Bonjour Elisabeth,

Merci pour tes nouvelles et peut-être nous verrons-nous vendredi (je suis en formation). Pour en revenir à ta question, voici les informations dont nous disposons:

La société Fagron France (située à Colombes-92) est connue de l'Afssaps en tant qu'importateur et distributeur de MPUP. C'est une société d'origine belge implantée aux Pays-Bas, en France, en Allemagne, en Espagne et en Angleterre.

La société Fagron France n'est pas établissement pharmaceutique et ne dispose pas de structure de stockage ou de production propre en France. Fagron France est également géré par le responsable de Fagron Belgique d'où partent les produits. L'ensemble du personnel (hors forces de vente) travaille sur le site belge.

La production est réalisée sur le site néerlandais pour l'activité produits chimiques et en Belgique pour l'activité matières premières à base de plantes. Il s'agit d'activité de reconditionnement, de réétiquetage et de contrôle de la qualité. Le site néerlandais a fait l'objet d'une inspection par les autorités néerlandaises et a été certifié suite à une inspection en novembre 2004. Le site a été réinspecté en novembre 2007 et l'autorité de santé néerlandaise a délivré le certificat BPF (partie II) correspondant.

Pour appliquer les BPP à ton cas, c'est au pharmacien qu'il appartient de vérifier l'origine de ses MPUP, impliquant les contrôles à effectuer (BPP 2.3.2.2) :

- si les MPUP proviennent du site néerlandais (certifié BPF partie II), accompagnées d'un certificat d'analyse valide et d'un contenant inviolable, le pharmacien devra vérifier la cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fournis ;
- si les MPUP proviennent d'autres sites du groupe non certifiés BPF, le pharmacien devra faire un prélèvement des contenants pour un contrôle complet.

Le pharmacien peut éventuellement comme tu le suggères verrouiller les sources d'approvisionnement par un contrat avec le fournisseur habituel et il doit appliquer les dispositions prévues à l'article L. 5138-3 du CSP.

Autre point, la norme ISO 15378 relative aux matériaux d'emballage primaire pour les médicaments prend en considération les BPF. C'est une norme qui s'applique aux fabricants des matériaux pour articles d'emballage primaire destinés aux industriels pharmaceutiques (et non aux officines et aux PUI).

Bonne fin de journée et à bientôt.

Stéphane.

>>> <Elisabeth.BARDET@sante.gouv.fr> 03/30/09 5:30 >>>

Bonjour Stéphane,
 Je suis en train de terminer mon rapport sur 1 pharmacie d'officine qui réalise pas mal de préparations en sous-traitance (env 700 phies clientes).

Connais-tu le fabricant de MP Fagron ? J'ai vu qu'ils avaient 6 établissements en Europe mais on ne sait pas s'ils sont tous EP. Le certificat GMP scanné sur le site est celui de l'établissement hollandais mais on ne sait rien pour les autres. Lorsque le pharmacien commande 1 MP, elle peut venir de n'importe quel site donc je trouve qu'il serait normal de prévoir ça ds un contrat. Tu ne penses pas ?

Autre question : la norme Iso 15378 est-elle applicable aux BPP ? (je pense surtout aux PUI)

J'espère que tu vas bien, je vais peut-être passer à l'agence vendredi en fin d'aprem mais ce n'est pas sur.

Bises. Elisabeth

Elisabeth Bardet
Pharmacien Inspecteur
IRP/DRASS Aquitaine
103 bis, rue Belleville
33063 Bordeaux Cedex

05 57 01 96 29
elisabeth.bardet@sante.gouv.fr

Compléments à la réponse du 31 mars 2009 à l'IRP Aquitaine :

Le certificat BPF délivré par l'autorité de santé néerlandaise à la société Fagron, par rapport aux BPF partie II, concerne les substances actives.

Stephane DESPINIS - RE: Rép. : BPPH et contrôle de l'hygrométrie dans les zones de stockage PUI

De : Stephane DESPINIS
Destinataire : Daniel.CHEVALIER@sante.gouv.fr
Date : Ven, Mars 13, 2009 13:11
Objet : RE: Rép. : BPPH et contrôle de l'hygrométrie dans les zones de stockage PUI
CC : BRUNEAUX, Francois; CORNIL, Xavier

Re-bonjour Daniel,

Concernant les zones de stockage des médicaments, ce sont leurs AMM qui vont définir ou non s'il y a des contraintes relatives au taux d'humidité. Cela ne devrait pas poser de problèmes sous nos latitudes où les études de stabilité déposées dans les dossiers se font à +25°C/60%HR selon les normes ICH. Celles-ci prévoient des cas particuliers pour les études concernant des spécialités destinées à des contrées tropicales. Comme je te l'ai dit précédemment, la problématique pour la PUI se pose essentiellement au niveau des MPUP ou des éléments de mise en forme assimilés du type gélule. Dans ces cas, les fournisseurs précisent les spécifications pour les conditions de stockage.

Espérant t'avoir été utile et bien cordialement,

Stéphane.

Bonjour Stéphane,

juste une précision : pour ce qui concerne les zones de stockage de médicaments, aucune indication particulière ?

Bien cordialement

Daniel Chevalier

De : Stephane DESPINIS [mailto:Stephane.DESPINIS@afssaps.sante.fr]
Envoyé : vendredi 13 mars 2009 11:13
À : CHEVALIER, Daniel
Cc : Francois BRUNEAUX; Xavier CORNIL
Objet : Rép. : BPPH et contrôle de l'hygrométrie dans les zones de stockage PUI

Bonjour Daniel,

Suite à ta demande, effectivement les points 3.2 des BPPH et 1.1.10 des BPP prévoient que les locaux et matériels soient adaptés sans autre précision.

Il est évident que si l'on se trouve devant une matière première à usage pharmaceutique particulièrement hygroscopique, il convient que l'étude de faisabilité, prévue au point 3.1.2 des BPP, soit effectuée au préalable pour en évaluer la possibilité de réalisation technique, permettant au pharmacien de justifier sa décision de réalisation ou non de la préparation.

N.B.: Une PUI n'a pas vocation à réaliser toutes les préparations demandées, c'est pourquoi une évaluation de la faisabilité sur la base des 5 critères principaux décrits dans le texte des BPP doit être effectuée. Il s'agit d'un problème galénique et doit être évalué au cas par cas.

Je te souhaite une bonne journée et bien cordialement,

Stéphane DESPINIS
Pharmacien inspecteur
AFSSAPS/DIE/Unité inspection des médicaments chimiques

>>> <Daniel.CHEVALIER@sante.gouv.fr> 03/10/09 3:44 >>>
Bonjour,

je suis questionné par un CHU pour savoir quelles sont les conditions d'hygrométrie à respecter pour répondre à la demande du point 3.2 des BPPH.

Cette information sera transmise aux candidats retenus pour l'appel d'offre concernant la construction d'une PUI

En vous remerciant d'avance,

Cordiales salutations

Daniel CHEVALIER
Pharmacien Inspecteur Régional
DRASS Poitou-Charentes
Avenue de Northampton
BP 559
86020 - POITIERS Cedex

Téléphone : 05 49 42 30 39
Télécopie : 05 49 44 27 23

Compléments à la réponse du 13 mars 2009 à l'IRP Poitou-Charentes :

Dans le cas évoqué lors de la réponse du 13 mars 2009 à l'IRP Poitou-Charentes, l'étude de faisabilité de la préparation à partir une matière première à usage pharmaceutique (très) hygroscopique, prend tout son sens.

PREPARATIONS STERILES

Stephane DESPINIS - Rép. : phaseal

De : Stephane DESPINIS
Destinataire : Loic.PHILIPPE@sante.gouv.fr
Date : Mar, Mars 31, 2009 15:20
Objet : Rép. : phaseal
CC : BRUNEAUX, Francois; CORNIL, Xavier; Philippe.PANOUILLOT@sante.gouv.fr; pierre.labesse@sante.gouv.fr

Bonjour Loïc,

Pour faire suite à ta demande, voici nos éléments de réponse:

Il ne faut pas confondre l'utilisation de dispositifs de transfert du type « Phaseal » et les exigences en locaux et matériel pour les préparations contenant des substances dangereuses.
 Il est bien précisé dans les BPP (chapitre 7) :

- au point 7.3, les exigences concernant les locaux : locaux dédiés ou fabrications par campagne ;
- au point 7.4, les exigences concernant le matériel : PSM ou isolateurs.

Le point 7.5 (préparation) auquel tu fais référence donne des indications concernant la méthode de préparation, donc les exigences de ce chapitre sont en complément des points 7.3 et 7.4. Il faut comprendre la phrase : « Un système de protection adapté est utilisé : PSM vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement », dans le sens où on peut compléter l'utilisation du matériel de base (PSM ou isolateur) par des dispositifs de transfert dans la procédure de préparation et en aucun cas remplacer un PSM ou un isolateur par un dispositif de transfert seul. Il faut savoir que la société Carmel Pharma essaie de vendre son concept de dispositif aux pharmaciens hospitaliers en arguant que l'on pourrait effectuer les reconstitutions seulement en utilisant leur système et en se passant d'un environnement opératoire maîtrisé avec PSM ou isolateur.

Les utilisateurs devraient lire l'intégralité de ce chapitre 7.5 où au paragraphe suivant il est évoqué l'utilisation possible de dispositifs de transfert quand ils sont disponibles, donc en complément des locaux et matériels assurant les conditions environnementales opératoires adéquates. Ces mêmes utilisateurs doivent également se référer au chapitre 6.5.3, puisque l'utilisation de ce type de dispositif n'est évoquée que pour le cas des isolateurs en surpression (point 6.5.3), pour diminuer le risque de dissémination de particules eu égard à la conception ancienne de ce type d'isolateur dont l'étanchéité est plus difficilement maîtrisable (notamment en cas de défaut de maintenance).

De plus, contrairement aux allégations des fabricants de dispositifs de transfert, aucun n'est complètement étanche. Ils sont utilisés en complément dans un protocole de préparation pour diminuer les risques de dissémination de contaminants et doivent être manipulés sous atmosphère contrôlée.

Concernant le courrier de réponse envoyé à la Drass Nord Pas de Calais le 15 décembre 2008, notre position reste valable et est complémentaire du courrier du 26 mai 2008. Les PUI n'ont pas vocation à prendre en charge toutes les reconstitutions qui peuvent être envisagées au niveau des services de soins (pour les molécules peu ou pas toxiques), à condition que leurs locaux et équipements le permettent. C'est en inspection sur site qu'il convient d'apprécier les solutions à retenir pour l'établissement de santé.

Bien cordialement,

Stéphane.

Stephane DESPINIS - RE: Rép. : isolateur destiné à la préparation des anticorps monoclonaux

De :

Destinataire :

Date : Lun, Mars 16, 2009 08:27

Objet : RE: Rép. : isolateur destiné à la préparation des anticorps monoclonaux

Tous mes remerciements pour votre réponse.

Cordialement

M.P. Barbier

De : Stephane DESPINIS [mailto:Stephane.DESPINIS@afssaps.sante.fr]
Envoyé : vendredi 13 mars 2009 11:04
À : BARBIER, Marie-Pascale
Cc : Francois BRUNEAUX; Xavier CORNIL; BERTOLINO, Pierre
Objet : Rép. : isolateur destiné à la préparation des anticorps monoclonaux

Bonjour,

Suite à votre demande concernant les isolateurs d'une URC:

- le projet présenté par la PUI est cohérent, avec une pièce placée en surpression par rapport à l'environnement extérieur et les 2 isolateurs en dépression (celui pour les cytotoxiques et celui pour les ATM). C'est cette disposition qui assurera le mieux la maîtrise du risque de contaminations croisées, par le confinement des deux matériels placés dans le même environnement.
- le placement de l'isolateur destiné aux préparations des ATM en surpression est théoriquement possible, à condition que la pression de l'air environnant évite la dissémination de particules émanant de cet appareil. Cette disposition est plus risquée en termes de sécurité de préparation. C'est pourquoi, la solution qui vous est proposée par la PUI est tout à fait acceptable.

Je vous souhaite une bonne journée et bien cordialement.

Stéphane DESPINIS
Pharmacien inspecteur
AFSSAPS/DIE/Unité inspection des médicaments chimiques

>>> <Marie-Pascale.BARBIER@sante.gouv.fr> 03/03/09 5:49 >>>

Bonsoir,

Je souhaiterais connaître votre avis sur le cas suivant.

Dans le cadre de la création d'une unité de préparation centralisée des chimiothérapies, une pharmacie à usage intérieur va installer au sein de la même pièce deux isolateurs, l'un destiné à la préparation des anticancéreux cytotoxiques, l'autre à la préparation des anticorps monoclonaux. Cette pièce sera en surpression par rapport à l'environnement extérieur. L'établissement pense mettre les deux isolateurs en dépression. Les bonnes pratiques ne mentionnent les isolateurs en dépression que dans le cas de préparations comportant des substances dangereuses. Faut-il donc mieux placer l'isolateur destiné aux anticorps monoclonaux en surpression ou peut-on le mettre en dépression ?

Je vous remercie par avance de votre réponse.

Cordialement

M.P. Barbier

Pharmacien inspecteur

DRASS Nord Pas-de-Calais

>>> <Loic.PHILIPPE@sante.gouv.fr> 03/27/09 4:08 >>>

Bonjour Stéphane,

Pour te préparer à un bon week end, je soumetts à l'AFSSAPS par ton intermédiaire, une interrogation soulevée par des professionnels de la région :

La dernière phrase du dernier alinéa de la page 60 des BPP précisant : "un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement", peut-on en conclure qu'un système de transfert étanche type PHASEAL répond à la dernière catégorie de système et dans ce cas puisse remplacer l'utilisation d'une hotte ou d'un isolateur **pour les préparations et reconstitutions des substances à risques (ou non) par la PUI** et/ou les services de soins (dans ce dernier cas pour les reconstitutions) ?

Une question dans le même sens a été posée par la DRASS Nord-Pas-de-Calais en novembre 2008 mais il me semble que la réponse consistait à admettre que la PUI n'avait pas en prendre en charge toutes les **reconstitutions** et qu'en conséquence les services pouvaient effectuer en leur sein des **reconstitutions non toxiques**.

Merci de ta réponse et bon week end quand même !

DRASS de Franche-Comté
Inspection régionale de la pharmacie

Loïc PHILIPPE

Pharmacien inspecteur de santé publique

La city - 3 av. L. Michel 25044 Besançon cedex

Tel. : 03 81 47 88 08

Fax : 03 81 47 88 82

✉: loic.philippe@sante.gouv.fr