

Juin 2008

AFSSAPS

CHAMP D'APPLICATION DES BPP

Stephane DESPINIS - Rép. : A propos des préparations hospitalières

De : Stephane DESPINIS
Destinataire : falaye.traore
Objet : Rép. : A propos des préparations hospitalières
CC : BRUNEAUX, Francois; CORNIL, Xavier

Bonjour,

Suite à votre demande, je vous confirme que si les lots de préparations hospitalières que vous fabriquez dépassent le seuil des 300 unités galéniques par lot, ce sont les BPF industrielles qui s'appliquent à votre activité et d'autre part une réflexion devra être entreprise pour faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour les préparations concernées.

Le texte des BPP dans son préambule page 5 est sans ambiguïté à ce sujet.

Bien cordialement,

Stéphane DESPINIS
Pharmacien inspecteur
AFSSAPS / DIE / Unité médicaments chimiques

>>> "falaye.traore" <falaye.traore@jfr.aphp.fr> 02/12/08 5:02 >>>

Monsieur,

J'ai su par l'AFSSAPS que vous êtes responsable de la réglementation en matière de Bonnes Pratiques de Préparation. Quant à moi, je suis pharmacien assistant associé à la pharmacie de l'hôpital Joffre-Dupuytren à DRAVEIL. Je m'occupe des préparations hospitalières.

En effet, dans mon hôpital, nous fabriquons des préparations hospitalières non stériles qui sont essentiellement des unidoses de solutions buvables de neuroleptiques et de divers psychotropes conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation. Cependant nous avons un soucis par rapport au 5ème paragraphe du préambule des BPP version 2007 qui dit que le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries est fixé à 300 unités galéniques par lot. Ma question est donc de savoir si on peut fabriquer des lots de plus de 300 unités? et dans quelles conditions?

Je vous remercie par avance pour votre réponse.

Avec mes salutations distinguées

Falaye Traoré
Pharmacien Assistant Associé
Hôpital Joffre-Dupuytren
1 rue Eugène Delacroix
91210 DRAVEIL
Tél.: 01 69 83 62 66
Fax.: 01 69 83 62 68

PREPARATIONS DE MEDICAMENTS STERILES

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le

26 MAI 2008

**Direction de l'Inspection et des
Etablissements**

Le Directeur Général

à

Dossier suivi par : Stéphane DESPINIS
/François BRUNEAUX
Tél. +33 (0) 1 55 87 39 71
Fax +33 (0) 1 55 87 39 72
E-mail : stephane.despinis@afssaps.sante.frMonsieur François MOREL
Cabinet MOREL
2, rue Jean Jaurès
78100 Saint-Germain-en-Laye**Objet :** Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)

Monsieur,

Par courrier en date du 30 janvier 2008, après étude du guide de Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), vous m'interrogez sur le fonctionnement des postes de sécurité microbiologique et notamment sur la notion d'évacuation extérieure appropriée à la protection de l'environnement.

Le paragraphe 7.4 des BPP dispose que : « Les postes de sécurité microbiologique (PSM) sont de type vertical, adaptés à la fabrication des produits à risque avec une évacuation extérieure appropriée à la protection de l'environnement et sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement ou de l'officine ». Ce principe général ayant pour but la protection, d'une part, de l'environnement et, d'autre part, la prévention des contaminations croisées par des substances dangereuses, laisse néanmoins le choix des moyens à l'établissement pour répondre à ces objectifs.

Il est par ailleurs, toujours au même paragraphe 7.4, renvoyé au chapitre 6 « Préparation des médicaments stériles », en spécifiant que : « Les PSM sont dans un environnement adapté pour la réalisation de préparations stériles ». Ainsi, au paragraphe 6.5.3 « Préparation aseptique et filtration stérilisante pour les substances dangereuses », il est précisé que : « Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement ». Ce choix peut être guidé par la norme NF EN 12469 (datant de juillet 2000) relative aux critères de performance pour les PSM.

Ainsi, ce point rejoint votre analyse dans le cas de protections appropriées pour un recyclage de l'air sans contaminer l'environnement et le réseau d'air ambiant.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Directeur de l'Inspection et des Etablissements
par intérim
Xavier CORNIL



MONSIEUR LE DIRECTEUR
AFSSAPS
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
93285 SAINT DENIS CEDEX



Réf : Guide des Bonnes Pratiques de Préparation 3 décembre 2007
Saint Germain-en-Laye le : 30 janvier 2008

A l'attention de Monsieur Xavier Cornil,
Direction Inspection des Etablissements

COURRIER ARRIVÉ LE 01 FEB. 2008

À LA DIRECTION GÉNÉRALE

N° 298

TRANSMIS À : D.I.E

Monsieur le Directeur,

29/01/08

A la lecture du Guide des Bonnes Pratiques de Préparation édité le 3 décembre 2007, nous pouvons lire au paragraphe 7.4 (page 60) concernant les postes de sécurité microbiologiques (PSM) : « Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical, adaptés à la fabrication des produits à risque avec une évacuation extérieure appropriée à la protection de l'environnement et sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement ou de l'officine »

Selon son principe de fonctionnement, le PSM a un débit variable suivant les situations de travail. Si l'air n'est pas recyclé, l'apport d'air neuf doit être adapté à la variation de débit d'extraction du PSM ou à son arrêt. Ceci implique une régulation particulièrement sophistiquée sur l'apport d'air neuf afin de maintenir les gradients de pression ($\Delta P = 10$ à 15 Pa) de la salle par rapport à son environnement.

La détermination d'une protection appropriée au rejet dans l'environnement suppose une analyse de risques. Les conclusions de cette analyse peuvent également nous permettre de déterminer les protections appropriées pour un recyclage sans contaminer l'environnement et le réseau d'air ambiant.

Pouvez-vous introduire la possibilité de cette alternative de recyclage dans votre texte ?

Veuillez agréer, monsieur, nos sincères salutations.

François Morel,

Cabinet MOREL

Stephane DESPINIS - Rép. : BPP

De : Stephane DESPINIS
 Destinataire : Florence.PEYRONNARD@sante.gouv.fr
 Objet : Rép. : BPP
 CC : BRUNEAUX, Francois; CORNIL, Xavier; patrick.becu@sante.gouv.fr

Bonjour Florence,

En réponse à ta demande, je te donne ci-dessous une réponse que nous avons faite à la Drass Nord Pas de Calais qui rejoint ta problématique de systèmes étanches :

L'isolateur est défini comme : « un équipement clos... Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. » Le transfert de substances vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire. Les isolateurs sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites.

C'est pourquoi, il est prévu au chapitre 6.5.3. page 55, en cas d'utilisation d'un isolateur en surpression, l'emploi « d'un système de transfert étanche », afin de permettre à la fois de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques. Cette terminologie, générale, n'a pas pour objet de contraindre l'utilisateur quant aux moyens à mettre en œuvre qui relèvent de la procédure et non des bonnes pratiques. Par exemple, le transfert étanche peut être obtenu par tout dispositif répondant à la définition du système clos page 48, où il est par ailleurs mentionné que : « L'utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent doit être préférée ». D'autre part, il est clairement indiqué au chapitre 6.5.3 page 55 que : « Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement. »

Concernant la précision demandée page 59 où il est indiqué que : « La zone est en dépression par rapport à l'environnement extérieur, sauf en cas d'emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de la ZAC placée en surpression », il faut toujours se référer au tableau du chapitre 6.5.3 page 55, ce qui correspond au cas de l'isolateur en surpression, puisque page 50, il est défini que : « Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées ».

Pour info, ces questions/réponses vont être diffusées à l'ensemble des Pharmaciens inspecteurs régionaux par l'intermédiaire de la DGS, suite à la conférence de la semaine dernière.

Bien cordialement,

Stéphane DESPINIS

>>> <Florence.PEYRONNARD@sante.gouv.fr> 02/14/08 11:58 >>>

Bonjour,

Tu m'avais dit lors du stage statutaire de ne pas hésiter à te poser des questions sur les BPP. En voilà donc une :

Le point 7.3 des BPP indique : « la **zone** est en dépression par rapport à l'environnement extérieur sauf en cas d'emploi **d'un système de transfert étanche** à l'intérieur de la ZAC placée en surpression ». Compte tenu que :

- les BPP ne définissent pas ce qu'est un système de transfert étanche ;
- la version précédente employait dans cette phrase le terme « transfert en système clos ».

Peux tu me préciser ce que désignent :

- ce système de transfert étanche : l'isolateur ou le matériel (flacons, tubulures, aiguilles,...) ?
- la zone (isolateur ou la pièce) ?

En effet, les conséquences qui en découlent divergent dans le cas de la préparation de collyre cytotoxique avec une phase de transfert en flacon ouvert.

En te remerciant, et à bientôt peut-être

Florence PEYRONNARD

Pharmacien inspecteur de santé publique

Direction régionale des affaires sanitaires et sociales

Inspection régionale de la pharmacie

107 rue Servient

69418 Lyon Cedex 03

tel : 04 72 34 31 74

Fax : 04 72 34 31 11



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le **17 DEC. 2007**

**Direction de l'Inspection et des
Etablissements**

Le Directeur Général

à

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

Monsieur le Directeur Régional des Affaires
Sanitaires et Sociales
Inspection Régionale de la Pharmacie
62, boulevard de Belfort - BP 605
59024 LILLE CEDEX

Objet : Bonnes Pratiques de Préparation
V/Réf : IRP/MP/MP/BPP

Par courrier en date du 03 décembre 2007, après étude du guide de Bonnes Pratiques de Préparation, vous m'interrogez sur la notion de « système de transfert étanche » à l'intérieur de l'isolateur (p. 55) ou à l'intérieur de la ZAC (p. 59).

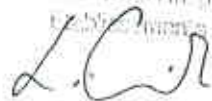
L'isolateur est défini comme : « un équipement clos... Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. » Le transfert de substances vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination. D'une manière générale, les manipulations à haut risque se déroulent à l'intérieur de l'isolateur, bien qu'il soit admis que les postes de travail de ces dispositifs ne soient pas toujours sous flux d'air laminaire. Les isolateurs sont construits à partir de matériaux divers plus ou moins sujets à la perforation et aux fuites.

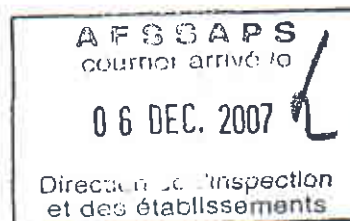
C'est pourquoi, il est prévu au chapitre 6.5.3 page 55, en cas d'utilisation d'un isolateur en surpression, l'emploi « d'un système de transfert étanche », afin de permettre à la fois de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques. Cette terminologie, générale, n'a pas pour objet de contraindre l'utilisateur quant aux moyens à mettre en œuvre qui relèvent de la procédure et non des bonnes pratiques. Par exemple, le transfert étanche peut être obtenu par tout dispositif répondant à la définition du système clos page 48, où il est par ailleurs mentionné que : « L'utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent doit être préférée ». D'autre part, il est clairement indiqué au chapitre 6.5.3 page 55 que : « Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement. »

Concernant la précision demandée page 59 où il est indiqué que : « La zone est en dépression par rapport à l'environnement extérieur, sauf en cas d'emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de la ZAC placée en surpression », il faut toujours se référer au tableau du chapitre 6.5.3 page 55, ce qui correspond au cas de l'isolateur en surpression, puisque page 50, il est défini que : « Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulaires sont maîtrisées ».

Enfin je vous rappelle les termes de nos échanges des 08 et 28 juin 2007 où ces questions ont déjà été débattues.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé


Xavier CORNIL



→ PDR / SDE
→ copix

PREFECTURE DE LA REGION
NORD - PAS-DE-CALAIS

DIRECTION REGIONALE
DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES
DU NORD - PAS-DE-CALAIS

Lille, le - 3 DEC. 2007

INSPECTION REGIONALE DE LA PHARMACIE

☎ 03.20.62.66.55
Fax : 03.20.62.67.73
Références à rappeler :
IRP/MP/MP/BPP
Affaire suivie par Mme PANDOLFO

Le Directeur Régional
des Affaires Sanitaires et Sociales
à

Monsieur le Directeur Général
Agence française de sécurité sanitaire des
produits de santé
Direction de l'Inspection et des
Etablissements
143/147, boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS Cedex

Objet : Bonnes pratiques de préparation.

Les pharmaciens inspecteur de santé publique ont été destinataires, en avant première, du guide des Bonnes Pratiques de Préparation.

L'étude de ce guide qui présente de petites modifications par rapport au dernier projet du 7 mai 2007 notamment dans le chapitre 6 – préparations de médicaments stériles et dans le chapitre 7 – Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement nous amène à nous interroger sur une notion nouvelle qui est celle de « système de transfert étanche » à l'intérieur de l'isolateur (p. 55) ou à l'intérieur de la ZAC (p.59).

1°) Est-ce que le système clos tel qu'il est défini à la p. 48 pour la préparation aseptique correspond au système de transfert étanche à mettre en œuvre pour une préparation présentant un risque pour le personnel et l'environnement ?

Dans ce cas même un transfert d'une solution à partir d'un flacon muni d'un bouchon en élastomère percutable vers un autre contenant à l'aide d'une seringue et d'une aiguille pourrait convenir.

2°) Est-ce que le système de transfert étanche est un dispositif spécifique type PhaSeal® ou Codan Chemoprotect® Spike permettant un transfert étanche entre contenants, et assurant une protection supplémentaire de l'environnement et du personnel contre des risques de contamination toxique.

De l'interprétation que l'on peut faire du système de transfert étanche dépendent les conditions de fonctionnement de l'isolateur (dépression ou surpression) et le classement du local dans lequel il est installé ainsi que le classement du local dans lequel est installée une hotte à flux laminaire.

S'il n'est pas prévu de distinction entre système clos et système de transfert étanche pourquoi avoir fait apparaître cette distinction dans le tableau du point 6.5.3 de la p.55 :

Il est en effet prévu, d'une part, le cas des préparations comportant des substances dangereuses pour le manipulateur et l'environnement et de plus présentant un risque de contamination microbiologique faible, donc sous-entendu réparties en système clos, manipulées dans une hotte à flux laminaire placée dans un local en classe C, et d'autre part, le cas des préparations réparties à l'aide d'un système de transfert étanche à l'intérieur d'un isolateur en surpression.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir me faire connaître comment cette notion de « système de transfert étanche » doit être interprétée.

 Jean-Claude WESTERMANN

RECONSTITUTION



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le 26 MAI 2008

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 Rhône-Alpes
Inspection Régionale de la Pharmacie
A l'attention du Pharmacien Inspecteur
Régional
107 rue Servient
69418 LYON CEDEX 03

Objet : préparation des médicaments anti-cancéreux

Par courrier en date du 12 mars 2008 vous appelez mon attention sur la reconstitution des médicaments anti-cancéreux et l'application des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) qui en résulte.

Comme vous le précisez, tous les anticancéreux ne sont pas toxiques au sens de l'article L. 5132-2 du code de la santé publique ; en particulier, il ne nous semble pas que ce soit le cas des anticorps monoclonaux (cf. mécanisme d'action).

Il y aura nécessité de préparer ces anticorps monoclonaux dans les mêmes conditions que les cytotoxiques s'il s'agit de préparations injectables avec une reconstitution non décrite par le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ce qui nécessite l'intervention de la PUI dans ce cas (cf. glossaire des BPP « Reconstitution »), dans les conditions du chapitre 6 de ces BPP.

Ainsi, afin d'éviter tout risque de contamination croisée avec les médicaments cytotoxiques, ces préparations réalisées au sein d'une PUI, à partir de spécialités non cytotoxiques et/ou de spécialités correspondant à des traitements associés, n'entrent pas dans l'exception que vous mentionnez et doivent donc être préparés dans des locaux séparés (en cas d'utilisation de hottes à flux laminaire) ou dans des isolateurs différents dédiés en fonction du risque de cytotoxicité.

Il n'y a pas lieu de mentionner ce cas dans les BPP qui nous paraît entrer dans le cas général des préparations injectables, ou alors il faudrait établir une liste pour tous les médicaments (ce qui serait à terme limitatif).

Le Directeur de l'Inspection et des Etablissements
par intérim



Xavier CORNÏL

2 → FBR/SDE

A.F.S.S.A.P.S.
Région Rhône-Alpes
17 MARS 2008

Préfecture de la région Rhône-Alpes

Direction régionale
des affaires sanitaires et sociales

Affaire suivie par :
Inspection régionale de la pharmacie
Philippe MORIN & P. VALENCON
IRP/PhM/08/n° 334
Téléphone : 04 72 34 31 74
Télécopie : 04 72 34 31 11
Mél : dr69-inspec-region-pharma@sante.gouv.fr
D:\Documents and Settings\phimorin\Mes documents\en cours\lettre
afssaps-urcc.doc

REÇU LE
18 MARS 2008
Département d'Inspection
des Produits Chimiques

Lyon, le 12 MARS 2008
Le pharmacien inspecteur régional

à
Monsieur le directeur général de l'A.F.S.S.a.P.S.
143/147, boulevard Anatole FRANCE
93285 SAINT-DENIS Cedex

A l'attention de monsieur DESPINIS, pharmacien
inspecteur de santé publique

COURRIER ARRIVÉ LE 17 MARS 2008

À LA DIRECTION GÉNÉRALE

N° 773 Du (X) Gmél +
TRANSMIS À :
+ copie Demub (A.R.)

21 H/03

Objet : préparation des médicaments anti-cancéreux

Réf : Bonnes Pratiques de Préparations (B.P.P.) – Ch. 7 § 7.3.

Un plan pluriannuel d'inspection des activités de reconstitution des médicaments anticancéreux a été réalisé en région Rhône-Alpes. Ce plan a eu pour objet de vérifier les conditions sanitaires dans lesquelles ces reconstitutions étaient effectuées, d'une part, et de s'assurer de la centralisation de la préparation des médicaments anticancéreux sous la responsabilité du pharmacien, d'autre part, dans le cadre de la mise en œuvre des contrats de bon usage des médicaments (décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale).

Lors de ces inspections, les pharmaciens inspecteurs de santé publique ont constaté à plusieurs reprises que les locaux et les équipements affectés à cette activité servaient à la reconstitution de plusieurs catégories de médicaments utilisés dans le traitement des cancers :

- les spécialités présentant des propriétés cytotoxiques pour lesquelles l'autorisation de mise sur le marché comporte une rubrique « modalités de manipulation » dans laquelle est inséré un message de prudence concernant la protection de l'environnement et du personnel qui manipule ces produits ;
- les spécialités non cytotoxiques pour lesquelles, n'apparaît pas de message relatif à la protection de l'environnement et du manipulateur. Il s'agit principalement des anticorps monoclonaux (Erbix®, Mabthéra®, Herceptin®, Avastin® notamment), et des traitements modificateurs de la réponse immunitaire (Immucyst® en particulier) ;
- les traitements associés (anti-émétiques, stimulants de l'hématopoïèse,...).

Or, le chapitre 7 des B.P.P. relatif aux « préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » indique que les locaux dans lesquels sont préparés de tels médicaments (cas des unités centralisées de reconstitution des médicaments anticancéreux) sont dédiés à cette activité, sauf exception justifiée.

Compte tenu des enjeux financiers et sanitaires attachés à cette question, il nous serait utile de savoir si les médicaments anticancéreux non cytotoxiques comme les anticorps monoclonaux ou l'Immucyst® doivent être préparés dans d'autres locaux que ceux où sont reconstitués les médicaments cytotoxiques, où, s'il peuvent au titre de l'exception justifiée mentionnée au § 7.3. des B.P.P., être manipulés dans les mêmes locaux.

Dans cette dernière hypothèse, je vous saurai gré de bien vouloir nous indiquer si l'installation dans le même local d'un équipement (hotte ou isolateur) réservé à la manipulation des médicaments « cytotoxiques » et d'un autre équipement analogue pour les médicaments « non cytotoxique » est nécessaire.

Une réponse rapide nous serait utile.

Le pharmacien inspecteur régional



Patrick BECU



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le 26 MAI 2008

**Direction de l'Inspection et des
Etablissements**

Le Directeur Général

à

Dossier suivi par : Stéphane DESPINIS
/François BRUNEAUX
Tél. +33 (0) 1 55 87 39 71
Fax. +33 (0) 1 55 87 39 72
E-mail : stephane.despinis@afssaps.sante.fr

Monsieur le Professeur Olivier MUNDLER
Président de la SFMN
Centre Antoine Béclère
45 rue des Saints Pères
75270 PARIS Cedex 06

Objet : Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) – Note explicative sur la notion de reconstitution

Monsieur,

Par courrier en date du 11 avril 2008, après étude du guide de Bonnes Pratiques de Préparation, vous m'interrogez sur l'interprétation de ce texte, notamment en ce qui concerne la notion de reconstitution de spécialités radiopharmaceutiques.

Le préambule (page 14) des BPP dispose que : « La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale. La reconstitution peut être effectuée dans des unités de soins selon le RCP ou le protocole de la recherche (...). Dès lors qu'elle est réalisée dans une PUI, sa réalisation doit suivre les présentes bonnes pratiques (...). En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévus par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions du présent guide. »

En résumé :

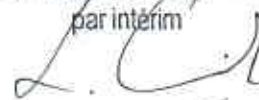
- si l'opération de mélange est strictement conforme au RCP, celle-ci est une reconstitution et peut être effectuée au sein d'un service de soins par le personnel compétent y travaillant (ce qui ne rentre donc pas dans le champ des BPP) ;
- si l'opération de mélange est strictement conforme au RCP mais effectuée au sein d'une PUI, il s'agit toujours d'une reconstitution, mais soumise aux règles des BPP : dans ce cas, le principe d'organisation générale de la radiopharmacie exposé aux points 9.3.1 et 9.3.2 des BPP s'applique ;
- si l'opération de mélange comporte un protocole non prévu par le RCP, celui-ci doit être effectué au sein des locaux de la PUI et donc selon les règles des BPP et notamment le chapitre 9. En effet, dès lors que la stabilité du mélange reconstitué peut être mise en jeu, la reconstitution doit être effectuée au sein de la PUI.

Si ces explications vous paraissent claires, nous envisageons de les introduire sur le site internet de l'Agence.

Restant à votre disposition pour toute précision complémentaire, je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Copie : Monsieur Philippe LECHAT, Directeur de la DEMEB à l'AFSSAPS

Le Directeur de l'Inspection et des Etablissements
par intérim


Xavier CORNIL

Société Française de Médecine Nucléaire
et Imagerie Moléculaire

Centre Antoine Bécère

45 rue des Saints Pères - 75270 PARIS Cedex 06

Tél : (33) 01 42 86 03 77 - Fax : (33) 01 42 86 02 78

www.sfmn.org / secretariat@sfmn.org

REÇU LE :

21 AVR 2008

11h 12

Inspection des Produits

Contrôle

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

de médicaments

de produits

Paris, le 11 avril 2008

le résumé de données, à laquelle correspond

le produit. Ne pas se laisser emporter par

Objet : Note explicative des Services Juridiques sur le Guide des Bonnes Pratiques de Préparations en radiopharmacie

Monsieur le Directeur Général,

L'AFSSaPS a rédigé et publié en date du 3/12/2007 le « Guide des Bonnes Pratiques de Préparations Hospitalières », texte opposable dont le chapitre 9 est consacré aux préparations des radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire.

Au cours de l'enquête publique réalisée par l'AFSSaPS, notre Société avait fait plusieurs remarques, en particulier sur l'ambiguïté de ce texte (préparation ou reconstitution) et sur ses conséquences pratiques.

Les professeurs Gilles Karcher et Alain Prigent, représentant notre Société, que vous avez reçus le 25 janvier 2008 vous avaient fait part de l'étonnement et de l'inquiétude des médecins nucléaires devant :

- la nature des réponses faites par l'AFSSaPS aux questions que notre Société avait posées pendant l'enquête publique (cf pièce jointe)
- l'attitude de certains radiopharmaciens et Inspecteurs de la Pharmacie qui « interprétaient » le texte, avant même la parution du « Guide », considérant que, même si le résumé des caractéristiques du produit mentionnait une « reconstitution », il ne pouvait s'agir, selon eux, que de « préparations ».

Votre réponse avait été : « en tant qu'auteur de ce texte, c'est à l'AFSSaPS de préciser l'interprétation qu'il convient d'en faire ».

Or aujourd'hui, certains radiopharmaciens et Inspecteurs de la Pharmacie exigent au nom de ce guide, entre autres choses, le recrutement de préparateurs en pharmacie, des modifications lourdes de locaux (sas, classe d'empoussièrement, gradients de pressions, pièce séparée pour le contrôle de qualité,...) dans des services de Médecine Nucléaire aux activités ne nécessitant que l'utilisation des « reconstitutions ».

Il nous apparaît donc très urgent qu'une note explicative soit rapidement publiée pour éviter de telles dérives aux incidences financières particulièrement lourdes, et sans gain sécuritaire démontré.

Dans l'attente des propositions de l'AFSSaPS, veuillez croire, Monsieur le Directeur Général, à l'assurance de ma considération distinguée



Professeur Olivier MUNDLER

Président de la SFMN et imagerie Moléculaire

Stephane DESPINIS - TR: Rép. : anticorps monoclonaux

De : PEAUDECERF Amélie & CAZE Ange-Marie
Destinataire :
Date : Mar, Mars 11, 2008 17:18
Objet : TR: Rép. : anticorps monoclonaux

Monsieur,

Je vous remercie pour l'ensemble de ces précisions qui apportent réponses à nos questions.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération.

A.-M. CAZE
 DIRECTEUR-ADJOINT
*Chargé de la Communication,
 de la Qualité et de la Formation,
 Centre Hospitalier de Saint-Quentin*
 Tél. : 03.23.06.73.67

De : Stephane DESPINIS [mailto:Stephane.DESPINIS@afssaps.sante.fr]
Envoyé : mardi 11 mars 2008 16:28
À : PEAUDECERF Amélie & CAZE Ange-Marie
Cc : Francois BRUNEAUX; Sofia DICHOU; Xavier CORNIL
Objet : Rép. : anticorps monoclonaux

Madame,

Suite à votre demande, vous trouverez ci-dessous nos éléments de réponse à votre problématique:

Tous les anticancéreux ne sont pas toxiques au sens de l'article L. 5132-2 du code de la santé publique: en particulier, il ne nous semble pas que ce soit le cas des anticorps monoclonaux (cf mécanisme d'action).

Il y aura nécessité de préparer ces anticorps monoclonaux dans les mêmes conditions que les cytotoxiques s'il s'agit de préparations injectables avec une reconstitution hors RCP (d'où intervention de la PUI dans ce cas, voir glossaire des Bonnes Pratiques de Préparation: "Reconstitution", dans les conditions du chapitre 6 de ces BPP).

Il n'y a pas lieu de mentionner ce cas dans les BPP qui nous paraît entrer dans le cas général des préparations injectables, ou alors il faudrait établir une liste pour tous les médicaments (ce qui serait à terme limitatif).

Espérant avoir répondu à votre interrogation et bien cordialement,

Stéphane DESPINIS
 Pharmacien inspecteur
 AFSSAPS / DIE / Unité inspection des Médicaments Chimiques
 Tél: 01 55 87 39 91

>>> PEAUDECERF Amélie & CAZE Ange-Marie <a.peaudecerf@ch-stquentin.fr> 03/11/08 4:06 >>>
 Monsieur,

Suite à ma conversation ce jour avec Mme DICHOU dans le cadre de la préparation d'anticorps monoclonaux au sein de notre établissement, vous serait-il possible de me préciser si ces anticorps monoclonaux peuvent être préparés sans risque au sein des services par les infirmières ou si ces anticorps doivent être élaborés au sein d'une unité centralisée nécessitant des installations particulières.

Vous remerciant par avance pour votre réponse,

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération.

A.-M. CAZE

DIRECTEUR-ADJOINT

*Chargé de la Communication,
de la Qualité et de la Formation,
Centre Hospitalier de Saint-Quentin*

Tél. : 03.23.06.73.67

De : <Catherine.OGE@sante.gouv.fr>
À : <Stephane.DESPINIS@afssaps.sante.fr>
Date : 08/01/2008 17:27:48
Objet : RE: Rép. : Interrogations sur des préparations de médicaments

Je vous remercie

Catherine OGE

-----Message d'origine-----

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

Envoyé : mardi 8 janvier 2008 11:10

À : OGE, Catherine

Cc : Francois BRUNEAUX; Joelle HATTCHOUEL; Xavier CORNIL

Objet : Rép. : Interrogations sur des préparations de médicaments

Bonjour,

Tout d'abord, permettez-moi de vous présenter mes meilleurs vœux pour cette nouvelle année 2008.

Voici nos réponses à vos deux interrogations:

1) Concernant la reconstitution "simple" dans le cadre d'un essai clinique, votre interprétation est tout à fait juste.

2) Concernant l'importation de médicaments expérimentaux, il y a deux choses:

- En premier lieu, il y a l'autorisation d'activité d'importation pharmaceutique pour les PUI, prévue à l'article R. 5126-9 CSP, à mettre en œuvre selon les dispositions des articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 CSP (donc selon les Bonnes pratiques en vigueur),

- D'autre part, il ya les autorisations d'importation territoriales (barrière douanière) pour les médicaments expérimentaux octroyées au cas par cas: dans ce cas, l'autorisation d'essai clinique délivrée par l'Afssaps vaut pour autorisation d'importation. En cas d'importation avant l'octroi de l'autorisation, une attestation pour importation sera délivrée par l'Afssaps.

- Pour avoir plus d'informations sur les critères de gestion des autorisation d'importation des médicaments par l'Afssaps, je vous conseille de vous rapprocher de Madame Nathalie HEDO responsable de l'unité importation à la DEMEB (Téléphone : 01 55 87 36 36).

Espérant avoir répondu à vos interrogations et bien cordialement,

Stéphane DESPINIS

Pharmacien inspecteur

AFSSAPS/DIE/Unité médicaments chimiques

Tél: 01 55 87 39 91

>>> <Catherine.OGE@sante.gouv.fr> 26/12/2007 17:39 >>>

Bonjour,

Je vous fais part ci après de quelques points d'interrogations sur les préparations de médicaments, notamment anticancéreux au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI), pour lesquels je souhaiterais si possible avoir votre avis où quelques pistes de réponses.

Le glossaire des BPP définit la "reconstitution" comme une opération de mélange simple...selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de recherche biomédicale... En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévues par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions du présent guide.

Dans ce contexte, la reconstitution simple, dans le cadre d'un essai clinique nécessite elle une

autorisation d'activité optionnelle spécifique ou non suivant l'article R 5126-9 1°) ou 2°) du CSP (décret n° 2007-1428 du 03 octobre 2007-J.O. du 5/10/07) ? J'ai tendance à penser que si la reconstitution est faite pour un essai clinique selon le protocole prévu dans l'essai, il faut bien une autorisation de l'AFSSAPS pour l'essai en question, mais pas d'autorisation de l'ARH d'activité optionnelle de la PUI pour une préparation rendue nécessaire dans le cadre d'essai clinique, est ce exact ?

Par ailleurs, l'importation de médicaments expérimentaux nécessite une autorisation d'activité optionnelle pour les PUI selon le même article R 5126-9 6°) du CSP. Les dossiers doivent faire l'objet d'un avis du DRASS et de l'Ordre des pharmaciens en vue d'une décision des ARH. Comment cela s'articule-il avec la gestion des autorisations d'importation des médicaments par l'AFSSAPS ? Suivant quels critères ?

Ces questions nous sont de plus en plus fréquemment posées. Elles concernent plutôt les médicaments anticancéreux dispensés dans les PUI des établissements de santé.

En vous remerciant de l'attention que vous pourrez accorder à ma demande, je vous souhaite une excellente année 2008

Catherine Ogé
Pharmacien Inspecteur Régional
DRASS des Pays de la Loire
tél. : 02 40 12 87 53

DOCUMENTATION



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le 30 MAI 2008

**Direction de l'Inspection et des
Etablissements**

Dossier suivi par : Stéphane DESPINIS
Tél. +33 (0) 1 55 87 39 71
Fax +33 (0) 1 55 87 39 72
E-mail : stephane.despinis@afssaps.sante.fr

Le Directeur Général

à

Monsieur le Professeur Philippe ARNAUD
Président du SNPHPU
Hôpital BICHAT
Service Pharmacie
46, rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18

Objet : Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) – Durée d'archivage des documents

Monsieur le Président,

Suite à votre courrier du 13 mai 2008 concernant les dispositions prévues par le décret n° 2006-6 du 4 janvier 2006 (JO du 5 janvier 2006), vous remarquerez que ce décret, inséré dans le code de la santé publique, concerne les modalités d'hébergement et d'archivage de données de santé à caractère personnel.

Le document du 3 janvier 2007 émanant de la Direction des Archives de France, que vous présentez, confirme qu'il s'agit bien de données à caractère personnel, en particulier des dossiers médicaux.

De plus, il est précisé que l'arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières est caduc sur ces aspects à compter de l'entrée en vigueur du décret du 4 janvier 2006 précité. Il résulte de ce qui précède que les documents ne comportant pas de données de santé à caractère personnel doivent toujours suivre les dispositions de cet arrêté du 11 mars 1968.

Quant aux ordonnanciers, ils sont régis par les articles R. 5125-45 et R. 5132-10 du code de la santé publique, rappelés au chapitre 3.5 des BPP, et ne sont pas inclus dans les éléments du dossier médical constitué pour chaque patient et défini à l'article R. 1112-2 du code de la santé publique.

Espérant avoir répondu à vos attentes, je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Le Directeur de l'Inspection et des Etablissements
par interim

Xavier CORNILL



20 MAI 2008

BICHAT - CLAUDE BERNARD

Département d'Inspection
des Produits Chimiques

16 MAI 2008

Direction de l'inspection
et des établissements

Paris, le 13 mai 2008

Monsieur Xavier CORNIL
Adjoint au directeur de la DIE
A.F.S.S.A.P.S.

143-147, boulevard Anatole-France
93285 SAINT-DENIS CEDEX

c/c Monsieur Jean MARIMBERT
Directeur Général de l'A.F.S.S.A.P.S.
143-147, boulevard Anatole-France
93285 SAINT-DENIS CEDEX



GROUPE HOSPITALIER
BICHAT - CLAUDE BERNARD

46, rue Henri-Huchard
75877 PARIS Cedex 18
Tél. : 01 40 25 80 80

de l'étranger, composez le :
33 1 et les 8 derniers chiffres

SERVICE DE PHARMACIE
CLINIQUE
ET DES BIOMATERIAUX
E-MAIL : soc.pharm@bch.aphp.fr

Chef de Service :
Philippe ARNAUD (*)
Praticiens Hospitaliers :
Xavier ARRAULT (*)
Agnès CERTAIN (*)
Laurent MASSIAS (*)
Gilles PEYTAVIN (*)
Damien TALON (*)
Assistants :
Sabrina HASSOUN (*)
Emmanuelle PAPY (*)
Axèle REBERGA (*)
Julie ROUPRET (*)
Chloé TESMOINGT (*)
Praticiens attachés :
Faouzia BOUZIANE (*)
Farid CHENICHENE (*)
Catherine FARINOTTI (*)
Béatrice MENNEGLIER (*)

Emmanuelle ORRU-BRAVO (*)
Mahamadou TANDIA (*)
Secrétariat (accueil)
Ligne directe : 01-40-25-80-05
Télécopie : 01-42-63-58-25

Cadres :
Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique :
Corinne ROELANTS (poste : 58014)

Pharmacie :
Volande COURSIER (*) (poste : 58024)

Pharmacies Satellites :
Patricia PONGE (*) (poste : 53057)

Stérilisation Centrale :
Danièle PINTO (poste : 53050)

Officine des Dispositifs Médicaux Stériles :
Thierry SAINT-LOUIS (poste : 58032)

OFFICINE
01-40-25-80-08

UNITE DE PRODUCTION
01-40-25-80-05 (poste : 53044)

LABORATOIRE de TOXICOLOGIE
et PHARMACOCINETIQUE
Toxicologie : 01-40-25-80-07
Antirétroviraux : 01-40-25-84-54

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
(Poste : 58094)

PHARMACOVIGILANCE
Chloé TESMOINGT (*)

MATERIOVIGILANCE
Xavier ARRAULT (*)

PROTOCOLES-ESSAIS CLINIQUES
Médicaments (Poste : 58096)

Dispositifs médicaux stériles (Poste : 58077 ou Bip 5207)

(*) prénom.nom@bch.aphp.fr

Cher Xavier,

Dans le texte concernant les Bonnes Pratiques de Préparation et notamment les durées d'archivage des documents, il semble qu'il y ait eu un certain nombre d'évolutions, notamment le décret n°2006-6 du 4 janvier 2006.

Peux-tu me confirmer que c'est ce dernier document qui fait aujourd'hui foi ?

Très amicalement.

Professeur Ph. ARNAUD

P.J. : Décret et document de la Directrice des Archives de France

Stephane DESPINIS - Rép. : BPP

De : Stephane DESPINIS
Destinataire : dominique.lalle@sante.gouv.fr
Objet : Rép. : BPP
CC : BRUNEAUX, Francois; CORNIL, Xavier; jean-claude.defosse@sante.gouv.fr

Bonjour Dominique,

Suite à ta demande, en fait il faut tous les registres décrits dans les BPP et au niveau réglementaire. Concernant le registre des préparations, celui-ci va permettre d'établir l'historique de l'activité de préparation d'une officine (et notamment des préparations en séries qui seront ensuite dispensées patient par patient et là c'est l'ordonnancier qui intervient au niveau traçabilité). De plus, en cas de sous-traitance, ce registre des préparations permet de faire le lien entre donneur d'ordre et sous-traitant. Quoiqu'il en soit, la réconciliation des données doit se faire par l'attribution d'un numéro de lot et les données brutes de l'acte de préparation sont conservées dans le dossier de lot.

Espérant avoir répondu à ta question et bien cordialement,

Stéphane DESPINIS
Pharmacien inspecteur
AFSSAPS / DIE / Unité inspection des médicaments chimiques
tél: 01 55 87 39 91

>>> <dominique.lalle@sante.gouv.fr> 03/21/08 11:38 >>>

Bonjour Stéphane,

Une nouvelle fois, je te sollicite au sujet des BPP

Ma question concerne les registres.

Dans l'annexe A 8, on parle du registre des préparations qui doit être différent de l'ordonnancier destiné à l'enregistrement des dispensations... et puis il y a l'article R.5124-45 du CSP qui explique que toute délivrance ou réalisation par un pharmacien d'une préparation Mag ou Off doit être enregistrée sur un registre... et puis il y a la fiche de fabrication... et puis il y a le registre pour les substances vénéneuses etc, etc...

Je ne trouve plus cela très clair... que faut-il ?

Pour moi, il y a les fiches de fabrication avec tickets de pesée etc... qui sont soit archivées dans un classeur ou bien sont pré-imprimées sur un cahier relié à remplir au fur et à mesure (avec une partie pour la sous-traitance)... et puis le registre réglementaire R5125-45 qui peut être informatique... mais qui impose des retranscriptions...

Bref, je ne sais plus quoi dire aux pharmaciens.

Peux-tu STP me donner ton avis sur la question

Avec tous mes remerciements

Dominique Lalle
PHISP
DRASS Auvergne
04.73.74.49.42

SOUS-TRAITANCE

De Stephane DESPINIS
À : oallo
Objet : Rép. : question

Bonjour Monsieur,

Tout d'abord permettez-moi de vous remercier pour votre accueil lors du congrès ANFPP de jeudi dernier.

Concernant votre point sur la sous-traitance, la réponse se trouve au chapitre 5.1 au niveau du paragraphe sur l'annexe technique au contrat de sous-traitance. Il est bien spécifié que cette annexe définit les formes pharmaceutiques qui sont sous-traitées. Donc, un pharmacien peut réaliser une forme galénique X et faire sous-traiter une autre forme Y. Par ailleurs, je vous rappelle, conformément au chapitre 5.2, que la sous-traitance de la préparation est totale, y compris le conditionnement primaire.

Espérant avoir répondu à votre interrogation et bien cordialement,

Stéphane DESPINIS
Pharmacien inspecteur
AFSSAPS / DIE / Unité médicaments chimiques

>>> "oallo" <oallo@cfa-pharma-sante.com> 11/02/2008 08:40 >>>
Bonjour Messieurs

Déjà une question sur la sous-traitance que nous n'avons pas évoquée :

Un officinal peut pratiquer de la sous-traitance « partielle » ?

Par exemple, il fait des gélules en respectant les BPP, mais n'est pas suffisamment équipé pour réaliser des suppositoires qu'il décide de sous-traiter.

Est-ce possible ?

Très cordialement

Olivier ALLO

Coordonnateur pédagogique

oallo@cfa-pharma-sante.com

Institut de Formation Pharmacie Santé de la Côte d'Azur

120 Boulevard du Point du Jour

06700 St Laurent du Var

Tel : 04 93 31 49 69

Fax : 04 93 14 47 31

www.cfa-pharma-sante.com <<http://www.cfa-pharma-sante.com/>>

MATIERES PREMIERES



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Inspection et des Etablissements

Unité Inspection des Médicaments Chimiques

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

N/Réf.

Centre Hospitalier de Fontenay-le-Comte
Monsieur Pierre-Jean Aragon
Service Pharmacie
B.P. 39 - 40, rue Rabelais
85201 FONTENAY LE COMTE Cedex

Saint-Denis, le 28 JAN. 2008

Objet Demande de précisions concernant les Bonnes Pratiques de Préparation

Monsieur,

Par courrier en date du 09 janvier 2008, vous sollicitez mon avis quant à l'interprétation des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et notamment le paragraphe 1.2.1 relatif à l'approvisionnement des matières premières à usage pharmaceutique.

Vous posez la question de savoir si, à la lecture des BPP, le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques en vue de la réalisation d'une préparation magistrale est autorisé à l'officine.

Je vous rappelle que, l'article R. 5132-8 du code de la santé publique dispose que : « Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale ». Les BPP n'ont pas vocation à remplacer les dispositions d'un texte réglementaire de norme supérieure. Elles précisent uniquement les conditions, d'un point de vue qualité pharmaceutique et à titre exceptionnel, dans lesquelles il est envisagé le déconditionnement de spécialités pharmaceutiques permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique (ce sont les cas rencontrés en pédiatrie et en gériatrie principalement). A titre informatif, des réflexions sont en cours au niveau de la Direction Générale de la Santé pour faire évoluer la réglementation sur ce point.

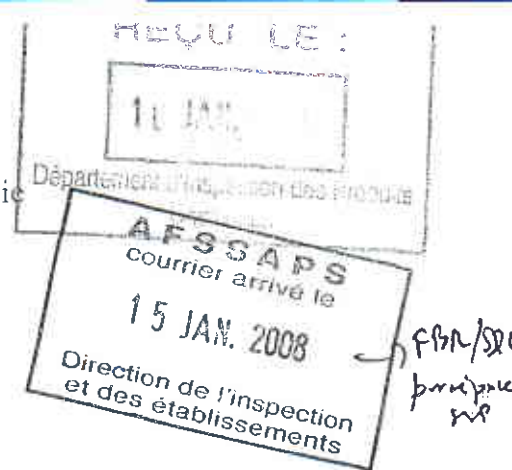
En aucun cas un pharmacien d'officine ne peut réaliser une préparation magistrale provenant d'une prescription nécessitant le déconditionnement de spécialités pharmaceutiques relevant de la réglementation des substances vénéneuses. Il incombe dans ce cas au pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur de l'établissement hospitalier de pourvoir à la dispensation du traitement nécessaire au patient, notamment lors des sorties de l'hôpital.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Agent du Directeur de l'Inspection et des
Etablissements

Xavier CORNIL

Mr Pierre-Jean Aragon
Centre Hospitalier – Service Pharmacie
40 rue Rabelais
85201 Fontenay-le Comte cedex



Fontenay le Comte, le 9 janvier 2008

Objet : demande de précisions concernant les Bonnes Pratiques de Préparation publiées en décembre 2007

Madame, Monsieur,

L'AFSSAPS a publié en décembre 2007 les Bonnes Pratiques de Préparation. Dans le préambule (pages 6-7), il est clairement énoncé que ces Bonnes Pratiques s'appliquent aux PUI et aux officines de pharmacie. Le paragraphe 1.2.1 (pages 20-21) expose les différentes possibilités d'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique et le paragraphe d) précise que « Lorsque la matière première en vrac n'est pas disponible et sous réserve d'une étude de faisabilité le pharmacien peut utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques définies à l'article L.5111-2 du CSP ».

Doit-on en déduire que le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques en vue de la réalisation d'une préparation magistrale est autorisé à l'officine ?

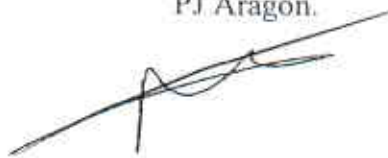
voir règlement

Dés lors, les PUI peuvent-elles ou doivent-elles réorienter les patients concernés par ces préparations vers l'officine ? Le patient peut-il choisir indifféremment de se faire approvisionner par une PUI ou par une officine ?

*NON!
NON!*

Vous remerciant par avance pour votre réponse, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

PJ Aragon.



Dr P. J. ARAGON
Pharmacien N° 126025 H

De Lionel VIORNERY
À : DESPINIS, Stephane
Date 17/01/2008 16:48:31
Objet : Rép. : Contrôle des matières premières en PUI et officine

Merci Stéphane.

>>> Stephane DESPINIS 17/01/2008 14:41 >>>
Bonjour,

Suite à votre demande de précisions sur le paragraphe 2.3.2.2 des BPP, la nature des contrôles à exiger pour les matières premières à usage pharmaceutique et en conséquence la classification des établissements réalisant leur approvisionnement repose sur l'option du « tout ou rien ». En conséquence, vous pouvez lire qu'il y a :

- soit des établissements pharmaceutiques autorisés fournissant les mêmes matières premières que celle rentrant dans la composition de leurs spécialités ;
- soit des établissements fabricants de matières premières (fabrication partielle ou totale) et déclarés ou autorisés selon les réglementations des Etats membres de l'UE (avec certificat de conformité de l'autorité compétente);
- soit des distributeurs ayant une activité de reconditionnement et d'étiquetage et déclarés ou autorisés selon les réglementations des Etats membres de l'UE (avec certificat de conformité de l'autorité compétente). Il s'agit là aussi d'une opération de fabrication.

A ces prérequis de statut d'établissement, s'ajoutent les exigences de contenants inviolables et de certificat d'analyse fournis.

Donc, si toutes les conditions (**établissement + inviolabilité + certificat d'analyse**) sont réunies, il n'y a pas d'exigence de contrôle qualité. En l'absence **d'un ou de tous ces éléments**, il faut demander un contrôle complet de la matière première. Ce n'est pas l'existence ou non d'une activité de reconditionnement et de réétiquetage qui implique le contrôle ou non de la matière première comme vous l'avez interprété dans votre message.

Bien cordialement,

Stéphane DESPINIS

>>> <Stephane.DROULERS@sante.gouv.fr> 17/01/2008 11:42 >>>
bonjour, Stéphane

au niveau des bonnes pratiques de préparation, j'ai une interrogation au niveau du § 2.3.2.2, contrôle des matières premières

à la lecture de ce paragraphe, je comprends que la seule différence qui impose ou non un contrôle complet, pour une matière première venant d'un distributeur déclaré à l'afssaps, c'est qu'il réalise ou non une activité de reconditionnement et de réétiquetage.

contrairement à ce qu'on pourrait attendre, c'est quand il fait une opération de reconditionnement et de réétiquetage que le contrôle complet n'est pas obligatoire

la mention "ou" fait que ce contrôle complet est obligatoire, même s'il y a un système d'invocabilité de l'ouverture, et même s'il y a un certificat d'analyse

je m'interroge donc sur le pourquoi de cette position, sachant que si l'établissement est déclaré à l'Afssaps, il est soumis à ses inspections, qu'il reconditionne et/ou réétiquette ou pas

merci d'avance pour votre éclairage

stéphane droulers

PREPARATIONS HOMEOPATHIQUES

afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le **30 MAI 2008**

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 Rhône-Alpes
Inspection Régionale de la Pharmacie
A l'attention du Pharmacien Inspecteur
Régional
107 rue Servient
69418 LYON CEDEX 03

Objet : préparations homéopathiques à l'officine

V/Réf : lettres IRP/PhM/07 n° 507 du 4 mai 2007, IRP/PhM/07 n° 984 du 6 août 2007 et IRP/PhM/08 n° 550 du 19 mai 2008

P.J. : note du 30 mai 2008 adressée en interne à la DEMEB et au SAJE

Par courriers en date du 4 mai 2007, 6 août 2007 et 19 mai 2008 vous appelez mon attention sur les conséquences de la modification de la définition de la préparation officinale intervenue en janvier 2007, sur l'enregistrement des préparations homéopathiques unitaires et complexes, réalisées en série et à l'avance par un certain nombre de pharmaciens d'officine.

Compte tenu du nouveau contexte législatif ouvert par la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008, qui a déjà pris en compte partiellement la situation évoquée, j'ai saisi la Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques, ainsi que le Service des Affaires Juridiques et Européennes de l'Afssaps à ce sujet par notes d'octobre 2007 et mai 2008 (cf. pièce jointe).

Dans l'attente de leur réponse, j'attire votre attention sur les conséquences d'une obligation de cesser la production de ces préparations par l'officine et l'incertitude sur leur reprise par un établissement pharmaceutique autorisé. Cette situation doit être évaluée en l'absence de problème avéré de sécurité sanitaire sur ces produits réalisés parfois de longue date, compte tenu des attentes de certains patients d'officines à l'égard de ces produits.

Par ailleurs, une première réponse à votre courrier du 4 mai 2007 vous avait été apportée le 22 juin 2007, accompagnée d'une note de la DLC sur les monographies de souches pour préparations homéopathiques.

Le Directeur de l'Inspection et des Etablissements
par intérim


Xavier CORNIL



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'inspection
Et des établissements**

La direction

Téléphone : 01 55 87 39 15

Télécopie : 01 55 87 39 12

Saint-Denis, le **30 MAI 2008**

NOTE
POUR MONSIEUR PHILIPPE LECHAT
DIRECTEUR DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS
ET DES PRODUITS BIOLOGIQUES
A L'ATTENTION DU DEPARTEMENT DE L'EVALUATION DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE
CELLULE HOMEOPATHIE

ET POUR MADAME ELISABETH HERAIL
CHEF DU SERVICE DES AFFAIRES JURIDIQUES

Objet : préparations homéopathiques à l'officine

P.J. : - copie du courrier Drass Rhône-Alpes du 19 mai 2008
- copie de la note DIE du 24 octobre 2007

Par notes en date du 4 mai 2007, du 6 août 2007 et du 19 mai 2008, le pharmacien inspecteur régional de Rhône-Alpes m'interroge sur le statut des préparations homéopathiques réalisées à l'avance et en série dans des officines de sa région.

Il met en avant la modification législative intervenue en 2007 de la définition de la préparation officinale et en déduit qu'en l'absence de description à la pharmacopée comme au formulaire national de telles préparations, ces dernières ne peuvent plus être considérées comme préparations officinales. Ce raisonnement valant pour des « préparations homéopathiques » unitaires comme complexes (contenant plusieurs souches), qui correspondent à la définition du médicament homéopathique mentionnée à l'article L. 5121-1-11° du CSP.

Il résulte de cette situation que les « préparations homéopathiques » ne peuvent plus être ainsi produites à l'avance et en séries sans faire l'objet de l'enregistrement prévu à l'article L.5121-13 du CSP, ni être produites en officine puisque seules des préparations et non des spécialités peuvent être produites dans ces lieux. Leur fabrication relèverait donc d'établissements pharmaceutiques autorisés. Cette possibilité vient d'être ouverte par la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 (Article 9 modifiant les articles R. 5125-1 et R. 5125-32 du CSP), qui nécessite un décret d'application actuellement en cours de validation au SAJE.

Je vous avais déjà interrogés à ce sujet par note du 24 octobre 2007 dont je vous rappelle ci-après les termes (cf. copie de la note en annexe) :

« Je me propose de répondre dans les termes ci-dessous ; toutefois, je souhaite connaître l'avis du SAJE sur le raisonnement juridique tenu ainsi que l'avis de la DEMEB sur la pertinence de ce projet de réponse, cette direction étant en charge de la politique d'évaluation et de régularisation des médicaments homéopathiques (préparations,

médicaments enregistrés, médicaments avec AMM) produits notamment par les laboratoires pharmaceutiques. J'appelle en particulier votre attention sur le fait que certains de ces laboratoires (BOIRON, WELEDA) réalisent en série et à l'avance de telles préparations homéopathiques non enregistrées à l'agence, comme l'ont confirmé les inspections répétées de ces sites.

Une autre piste pourrait être de clarifier cette situation dans la définition du médicament homéopathique, qui ne fait pas de distinction sur les lieux de fabrication, ainsi que dans les conditions d'enregistrement prévu à l'article L. 5121-13 du CSP.

Eléments de réponse au pharmacien inspecteur régional de Rhône-Alpes :

L'analyse juridique exposée quant au statut de telles préparations est pertinente : ces préparations ne répondent ni à la définition de préparation officinale pour les raisons exposées, ni à celle de préparation magistrale a fortiori car non extemporanée.

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) fixent le seuil maximal de production des préparations hospitalières et officinales réalisées en petites séries.

En tout état de cause, les conséquences d'une telle déqualification (obligation de cesser la production de ces préparations par l'officine et incertitude sur la reprise de ces productions par un laboratoire pharmaceutique) doivent être soigneusement évaluées en l'absence de problème avéré de sécurité sanitaire sur ces produits réalisés parfois de longue date, compte tenu des attentes de certains clients d'officines à l'égard de ces produits.

A minima, un délai d'adaptation aux nouveaux termes de la législation (définition des préparations officinales) devrait légitimement être laissé aux opérateurs concernés, qu'ils soient officinaux ou industriels. »

Afin de pouvoir apporter une réponse à la DRASS Rhône-Alpes et dans le cadre du nouveau contexte législatif, vos éclaircissements sur l'enregistrement obligatoire ou non de ces « préparations homéopathiques » nous seront utiles le plus rapidement possible.

Le Directeur de l'Inspection et des Etablissements
par intérim



Xavier CORNIL

Copie : Mr Marimbert, Directeur Général de l'Afssaps

CS NS + XC

Cette question concerne
le DENEB : il me semble
d'ailleurs que nous
avons répondu à ces
demandes !! 27/5/08



COURRIER ARRIVÉ LE 22 MAI 2008
À LA DIRECTION GÉNÉRALE

N° 1460

Préfecture de la région Rhône-Alpes

TRANSMIS À :

ME

+ copie Sec

Il se regrette que nous
n'ayons pas répondu au
avant de vous demander

Direction régionale
des affaires sanitaires et sociales

Affaire suivie par :
inspection régionale de la pharmacie
Ph. MORIN & P. VALENÇON
IRP/PhM/08/n° 550
Téléphone : 04 72 34 31 74
Télécopie : 04 72 34 31 11

Mel : drf@inspec-region-pharmacie-sante.arv.fr
D:\Documents and Settings\pharmacie\My Documents\documents\officine\divers\lettre affsaps homéo3.doc

28 MAI 2008

Département d'inspection des Produits
Chimiques

AFSSAPS	
Courrier arrivé à la DIE	
le 22 MAI 2008	
Attribution : A	
Copie : C	
Information : I	
Directeur	
DA	
DE	
DRPPC	
Essais / PV	
Enq	
Inf	
LES	
Qualité	
Sanitaire	
Immunitaire	
Echecance signale	

Lyon, le 19 MAI 2008

Le pharmacien inspecteur régional

à

Veuillez noter que une
réponse doit être faite

Monsieur le directeur général de l'A.F.S.S.a.P.S
143/147, boulevard Anatole FRANCE un mois
93285 SAINT-DENIS Cedex

A l'attention de M. le directeur de l'inspection
et des établissements

Objet : préparations homéopathiques à l'officine.

N/Réf : lettres IRP/PhM/07 n°507 du 4 mai 2007 et IRP/PhM/07 n°984 du 6 août 2007

Par deux lettres visées en référence, je vous ai interrogé sur les conséquences de la modification de la définition de la préparation officinale intervenue en janvier 2007, sur l'enregistrement des préparations homéopathiques unitaires (contenant une seule souche) et complexes (contenant plusieurs souches), réalisées en série et à l'avance par un certain nombre de pharmaciens d'officine.

En particulier, je souhaitais savoir si la position adoptée en région Rhône-Alpes, à savoir que les préparations homéopathiques unitaires et complexes réalisées à l'avance et en série à l'officine devaient faire l'objet de l'enregistrement prévu à l'article L.5121-13 du code de la santé publique et ne pouvaient donc plus y être préparées, était conforme au regard de la nouvelle définition de la préparation officinale de l'article L.5121-1 du code de la santé publique.

N'ayant pas obtenu de réponse explicite à mes deux courriers visés en référence, je vous informe que cette position sera définitivement adoptée en région Rhône-Alpes, sauf interprétation jurisprudentielle contraire des tribunaux et de la chambre de discipline du conseil régional de l'ordre des pharmaciens. En effet, ces deux juridictions auront prochainement à se prononcer sur ce point dans le cadre de deux affaires actuellement en cours concernant des pharmaciens d'officine réalisant ce type de préparations.

Je ne manquerai pas de vous faire part des décisions rendues par ces deux juridictions.

Le pharmacien inspecteur régional,

Patrick BECU



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Saint-Denis, le **22 JUIN 2007**

Direction de l'Inspection et des Etablissements

Dossier suivi par : Xavier CORNIL

Tél. +33 (0) 1 55 87 39 16

Fax +33 (0) 1 55 87 39 12

E-mail : xavier.cornil@afssaps.sante.fr

Le Directeur Général

à

Monsieur le Directeur Régional des
Affaires Sanitaires et Sociales
DRASS Rhône-Alpes
A l'attention du Pharmacien Inspecteur
Régional
107 rue Servient
69418 LYON CEDEX 03

Objet : préparations homéopathiques à l'officine.
P.J. : 1

Suite à votre demande en date du 04 mai 2007 relative aux préparations homéopathiques à l'officine préparées à l'avance et en série, la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) de l'Afssaps (unité Pharmacopée) a été consultée pour avis.

Vous voudrez bien trouver ci-joint la réponse de la DLC à votre requête.

Adjoint au Directeur de l'Inspection et des
Etablissements


Xavier CORNIL

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santéDIRECTION DES LABORATOIRES
ET DES CONTRÔLES

UNITÉ PHARMACOPÉE

A G E N C E
FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTÉCourrier
arrivé le

14 JUIN 2007

SAINT DENIS, le 13 JUIN 2007

143-147, bd Anatole France
93285 SAINT DENIS-CEDEX

Dossier suivi :

- An LÉ / Corinne SAINT REQUIER -

Tél. : 01.55.87.41.36 / 41.41

Fax : 01.55.87.41.32

N/Réf.-DLC-PH.-/Anf/2007/13 - 06/495

NOTE pour Monsieur Laurent MOCHÉ*Directeur de l'Inspection et des Etablissements**A l'attention de Monsieur CORNIL, adjoint au Directeur***OBJET : Préparations homéopathiques à l'officine.**

Dans la note datée du 4 Mai 2007 que vous m'avez transmise, l'Afssaps est interrogée sur la portée des monographies de souches homéopathiques au regard de la nouvelle rédaction de l'article L. 5121-1 qui définit la « *préparation officinale comme tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie* ».

La Pharmacopée française contient en effet 312 monographies de souches pour préparations homéopathiques. Selon la monographie générale de la Pharmacopée européenne « **PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES (1038)** », « *Les souches sont des substances, produits ou préparations utilisés comme matières premières pour la fabrication des préparations homéopathiques* ». Ces souches, au même titre que la majorité des substances inscrites à la Pharmacopée sont donc bien des matières premières et leur inscription à la Pharmacopée ne leur confère pas le statut de préparation officinale.

Je partage donc tout à fait l'analyse proposée par M. l'Inspecteur régional ^{Patrice} Pascal BECU.



Marie-Hélène TISSIER
Directrice des Laboratoires
et des Contrôles

200 / XC / 1998

Courrier
actif le

15 MAI 2005

Préfecture de la région Rhône-Alpes

D.I.F.

143-147, bd Anatole France
93285 SAINT DENIS-CEDEX

COURRIER ARRIVÉ LE
À LA DIRECTION GÉNÉRALE

APRES C1398 (Sage)
TRANSMIS A : Daniel : F. L. S. L. L. L.
A Sage

Direction régionale
des affaires sanitaires et sociales

Affaire suivie par :
inspection régionale de la pharmacie
Ph. MORIN & P. VALENCON

IRP/PhM/07/п° 307

Téléphone : 04 72 34 31 74

Télécopie : 04 72 34 31 11

Mel : dr69-inspec-region-pharma@sante.gouv.fr Chimiques

Dames documents/en cours/lettres affaires homeo doc

Department d'Inspection des Produits

Chimiques

Lyon, le 4 MAI 2007

Le pharmacien inspecteur régional

and

Monsieur le directeur général de l'A.F.S.S.a.P.S
143/147, boulevard Anatole FRANCE
93285 SAINT-DENIS Cedex

la question pour ce parti des
thèmes de la Cii récente
et risque - quelle pour de se
regarder pour d'autres
proposition actuellement
réalisées ?

Vn 14/55

Objet : préparations homéopathiques à l'officine.

Dans le cadre de l'enquête relative aux préparations à l'officine, réalisée en décembre 2006 et janvier 2007, l'inspection régionale de la pharmacie a constaté que certains pharmaciens réalisent à l'avance et en série, des préparations homéopathiques unitaires (contenant une seule souche) ou complexes (comprenant plusieurs souches), présentées le plus souvent sous forme de tubes granules, de doses globules ou de gouttes buvables et qui ne portent pas d'indications thérapeutiques particulières sur leurs conditionnements. Les souches incorporées sont inscrites à la pharmacopée. Les pharmaciens inspecteurs de santé publique de la région Rhône-Alpes ont considéré que ces préparations pouvaient être assimilées à des préparations officinales.

Depuis ces inspections, l'article L.5121-1 du code de la santé publique a été modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. La préparation officinale est désormais définie comme « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».

Or, aucune des préparations réalisées n'est inscrite à la pharmacopée ou au formulaire national. En effet, seules les monographies des souches entrant dans leur composition figurent dans le premier de ces deux ouvrages.

Aussi, il nous apparaît que l'inscription à la pharmacopée de ces seules souches ne suffit plus pour les qualifier de préparations officinales telles que définies à l'article L.5121-1 précité. Par conséquent, elles doivent faire l'objet de l'enregistrement prévu à l'article L.5121-13 du code de la santé publique et, ne peuvent plus être préparées qu'au sein d'un établissement pharmaceutique dûment autorisé.