

## PHARMACIE D'OFFICINE ET PUI

## Préparations : projet de bonnes pratiques

Qu'elles soient officinales, magistrales ou hospitalières, les préparations vont être soumises au respect d'un référentiel annoncé dans la décision de l'Afssaps<sup>1</sup>. Dans sa rédaction actuelle non encore publiée, le document fixe un certain nombre de règles qui devront être suivies en vue de garantir la qualité des préparations et de renforcer la sécurité sanitaire. Les conditions de la sous-traitance sont également précisées. Ces Bonnes pratiques de préparation devront être respectées après leur publication au *Bulletin officiel*.

**M**is en chantier depuis plus d'un an par l'Afssaps à la demande de Xavier Bertrand, alors ministre en charge de la santé, le projet de Bonnes pratiques de préparation vient d'être finalisé. Ce travail s'est inscrit dans le prolongement du rapport de l'IGAS remis au ministre en janvier 2006 (voir LNP n° 322, p. 4-5, LNP n° 328 p. 8). Son élaboration a fait l'objet de plusieurs étapes, dont une consultation publique qui a permis aux professionnels de communiquer leurs remarques à l'Afssaps (LNP n° 339, p. 14). Outre des généralités et des annexes, le référentiel de Bonnes pratiques de préparation est divisé en deux grandes parties : les lignes directrices particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur, et les lignes directrices spécifiques aux pharmacies à usage intérieur.

### Toutes les préparations

Quel que soit le type de préparations - magistrales, officinales, hospitalières -, l'application du nouveau texte s'impose à la fois aux officinaux et aux pharmaciens des PUI.

Le référentiel prévoit le cas des préparations réalisées en petites séries, à l'officine ou en PUI, et destinées à plusieurs malades en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament disposant d'une AMM ; un seuil maximal de production de 300 unités galéniques par lot a été fixé. Au-delà, la production est considérée comme industrielle,

donc soumise aux BPF (bonnes pratiques de fabrication).

Pour réaliser certaines préparations, l'obtention d'une autorisation préalable sera nécessaire :

- **Pour l'officine**, il s'agit des préparations stériles et préparations contenant des substances dangereuses, mentionnées à l'article L.5132-2 (ex : préparations mutagènes ou utilisant des substances toxiques).
- **Pour les PUI**, il s'agit des préparations de médicaments radiopharmaceutiques et des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris les préparations de médicaments expérimentaux (NB : ces préparations ne sont pas réalisables à l'officine).

Bien entendu, les dispositions relatives à la pharmacovigilance s'appliquent aux préparations.

### Sous-traitance des préparations

Depuis la loi du 26 février 2007 (l'article L.5121-1 du CSP), l'activité de sous-traitance des préparations est soumise à une autorisation préalable. La sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, y compris le conditionnement primaire (en contact avec la préparation).

Une officine peut recourir à ce service auprès d'une autre officine ou d'une PUI, pour les préparations magistrales.

Les PUI peuvent sous-traiter :

- auprès d'une officine ou d'une autre PUI pour les préparations magistrales,
- auprès d'une autre PUI pour les préparations hospitalières.

Dans tous les cas de sous-traitance, un contrat doit être signé entre les deux

### Contrat de sous-traitance : ce qu'il doit préciser

Les contrats de sous-traitance conclus entre deux officines, une PUI et une officine ou entre deux PUI doivent préciser :

- pour les préparations : les formes pharmaceutiques réalisables, les délais de réalisation, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots, les conditions et délais de conservation ;
- pour les contrôles réalisés : les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles ;
- pour les modalités de transport : le délai maximal d'acheminement, les conditions particulières et délais de conservation, les nom et adresse du prestataire effectuant le transport ;
- les procédures de toutes les étapes de préparation de contrôle ou de transport, connues et approuvées par les contractants.

Par ailleurs, le pharmacien donneur d'ordre veille à ce que son prestataire dispose d'un système d'assurance qualité. Le prestataire fournit la garantie de la mise en place d'un système d'assurance qualité.

1- Décision du 5 novembre 2007 (Journal officiel du 21 novembre 2007). Le texte intégral des Bonnes pratiques de préparations sera publié au Bulletin officiel du ministère de la santé (BO spécial, n° 2007-7 bis)

parties (voir encadré) et chaque commande doit être passée par écrit. Signalons que le décret encadrant les conditions de la sous-traitance prévu au L. 5121-1 n'est pas encore publié.

### Les locaux et contraintes techniques

Pour réaliser des préparations, l'officine ou la PUI doit disposer d'un espace dédié et exclusivement réservé à cette activité (l'exécution et le contrôle peuvent être effectués à des emplacements différents). Cela signifie par exemple qu'un préparatoire ne peut être utilisé pour le déballage des commandes ou d'autres opérations. Pour certaines préparations (stériles, dangereuses, etc.), des obligations supplémentaires sont imposées (un sas par exemple).

Dans tous les cas, les surfaces (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, etc.) doivent être adaptées au nettoyage et les surfaces de travail du préparatoire sont lisses, imperméables, sans fissures.

Enfin tous les appareillages ou instruments de mesure utilisés pour réaliser les préparations doivent être régulièrement contrôlés (exemple: balance étalonnée au moins une fois par an par un organisme agréé).

### Tout doit être écrit

En vue d'éviter les erreurs et les contaminations croisées, une seule préparation peut être réalisée à fois. De plus, le référentiel précise que la préparation doit être exécutée du début jusqu'à la fin par une même personne qualifiée (placée sous la responsabilité du pharmacien).

De façon générale, le respect des procédures et instructions écrites s'impose et l'ensemble des données utiles à garantir la qualité de la préparation sont consignées par écrit dans le dossier de lot. Par exemple, celui-ci comportera les noms des matières premières utilisées et les quantités mises en œuvre.

À noter que seul un pharmacien au sein de l'officine ou de la PUI est apte à procéder à la libération de la préparation.

### Matières premières: contrôle complet ou non

Pour les matières premières utilisées dans les préparations, différentes situa-

tions doivent être appréhendées. Selon le type de fournisseur, celles-ci nécessiteront ou non un contrôle complet en officine ou en PUI.

Quatre classes sont à envisager:

- ① Matières premières entrant dans la composition d'une spécialité fournie par le fabricant de cette spécialité et étant du même fournisseur et de la même qualité que celle présente dans ladite spécialité.
- ② Matières premières fabriquées en France ou dans l'Union européenne provenant d'établissements définis aux articles L.5138-1 et L.5138-2, ayant des activités de fabrication ou de distribution (activités de reconditionnement ou de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique, déclarées auprès de l'Afssaps ou auprès des autorités compétentes des pays de l'UE; et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par l'autorité compétente.
- ③ Matières premières provenant d'autres établissements autorisés ou provenant de distributeurs (sans activité de reconditionnement ou de réétiquetage) ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L.5138-1 et L.5138-2, déclarées auprès de l'Afssaps ou auprès des autorités compétentes des pays de l'UE.
- ④ Spécialité pharmaceutique lorsque la matière première en vrac n'est pas disponible et sous réserve d'une étude de faisabilité.

- Si le fournisseur relève des catégories ① et ②, si ce fournisseur a transmis un certificat d'analyse correspondant au lot fourni, si le contenant dispose d'un système d'inviolabilité, après vérification de la cohérence de l'ensemble par le pharmacien, un contrôle complet des matières premières n'est pas nécessaire.
- Dans tous les autres cas, chaque lot de matières premières fait l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet.

Les quantités commandées doivent être en rapport avec l'utilisation faite par la pharmacie.

Lors de la réalisation de la préparation, la nature de la matière première et sa quantité doivent être à nouveau vérifiées:

- soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant,
- soit par une seconde personne.

Le résultat de cette vérification est noté sur le dossier de lot.

Dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique indiquée dans la pathologie visée, la préparation d'une forme pharmaceutique appropriée après déconditionnement d'une spécialité peut être réalisée après avoir vérifié les conséquences sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité.

### Échantillothèques

Deux échantillothèques doivent être constituées:

- la première pour conserver un prélèvement de chaque lot de matière première lorsqu'il est fourni par un établissement ne relevant pas du ① ou du ② ou lorsque le fournisseur n'a pas présenté de certificat d'analyse de lot ou encore lorsque le contenant ne dispose pas de système d'inviolabilité. Et cela, pendant au moins un an après la date limite d'utilisation.
- La seconde pour conserver un échantillon – sauf exceptions justifiées – de chaque lot de préparations terminées, également pendant un an après la date limite d'utilisation. Toutefois, cette obligation ne s'applique pas aux préparations magistrales préparées pour un seul patient.

À côté de ces principales dispositions des Bonnes pratiques de préparation<sup>2</sup>, d'autres exigences concernent les articles de conditionnement, l'étiquetage, la gestion des anomalies, les conditions de stockage, la mise en quarantaine des matières premières endommagées ou en attente de contrôle, etc.

2- L'article L. 5121-5 du Code de la santé publique (suite à une modification introduite par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments.