

Direction : Direction des métiers scientifiques

Pôle : Pharmacopée, qualité pharmaceutique des médicaments chimiques, homéopathiques, à base de plantes et préparations

Personnes en charge : Valérie Salomon - Alain Richard - Muriel Pasco - Brigitte Rogeau

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 20 / 45

Séance du 16 décembre 2021
de 14h00 à 17h00, en visioconférence

ORDRE DU JOUR

Points	Sujets abordés	Pour audition, information, adoption ou discussion
I.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Tour de table
II.	Approbation du compte-rendu de la séance du 25 novembre 2021	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Ligne directrice n° 4 et Glossaire Préparations de médicaments radiopharmaceutiques	Pour discussion

PARTICIPANTS

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BENOIT Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMBIN Odile	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GODINOT Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POULET Jean-Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STORME Thomas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIEL Vincent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Autres			
DEBORDEAUX Frédéric	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIZZO-PADOUIN Nathalie	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACOEUILLE Franck	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEUXE-OLIVIER Charlotte	Invitée ASN	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
LE An	ANSM Déléguée scientifique DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PASCO Muriel	ANSM Cheffe de Pôle - DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Evalueur réglementaire - DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Le secrétaire du CSST, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

 Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts externes ponctuels					
Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

II. Approbation du compte-rendu de la séance du 25 novembre 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

IV. Ligne Directrice n°4 (LD4) (Préparations de médicaments radiopharmaceutiques) et Glossaire

Le projet de Ligne Directrice n°4 (LD4) préparations de médicaments radiopharmaceutiques des Bonnes pratiques de préparation et son glossaire ont fait l'objet d'une enquête publique du 1^{er} décembre 2020 au 28 février 2021.

Les commentaires reçus lors de cette consultation publique sont étudiés par le Comité scientifique spécialisé temporaire.

L'encadré mentionné en début de la LD4 est harmonisé par rapport aux intitulés de la LD1 et LD2 et est ainsi modifié :

Cette ligne directrice (LD) précise des règles supplémentaires pour la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

L'ensemble des dispositions des chapitres 1 à 9 des présentes bonnes pratiques est applicable aux préparations des médicaments radiopharmaceutiques.

Certaines préparations sont concernées par plusieurs LD des présentes bonnes pratiques qui s'appliquent alors simultanément (par exemple la préparation de médicaments radiopharmaceutiques injectables suit les chapitres généraux, la LD1, la LD2 et la LD4).

Principes

Les opérations de préparation nécessaires à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques sont précisées entre parenthèse dans la phrase suivante :

« On entend par préparation de médicaments radiopharmaceutique toutes les opérations de préparation (**synthèse, marquage, reconstitution**) et de conditionnement, y compris le conditionnement en dose unitaire permettant l'administration du médicament au patient. »

Afin d'éviter une redondance par rapport à ce qui est mentionné en début de phrase, le dernier item de cette phrase est supprimé :

« La préparation des médicaments radiopharmaceutiques est conforme aux exigences des textes en vigueur relatifs à la protection sanitaire de la population et des travailleurs et à la protection de l'environnement, d'une part, et des personnes exposées à des fins médicales, d'autre part, contre les dangers résultant des rayonnements ionisants, ~~ainsi qu'aux dispositions nationales qui s'y rapportent.~~ »

Il est ajouté en fin de phrase une mention spécifique sur la radioprotection :

« L'organisation du système qualité relatif aux préparations radiopharmaceutiques est cohérente et complémentaire avec celui des autres activités de la pharmacie et de l'activité de médecine nucléaire dans l'établissement. Ce système qualité est conforme à la réglementation spécifique des médicaments radiopharmaceutiques en vigueur **ainsi qu'aux exigences d'assurance de la qualité en matière de radioprotection.** »

Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques pouvant être administrées par d'autres voies que la voie injectable (par exemple pour l'Iode-131 en gélule), il est décidé d'ajouter « principalement » devant « par voie injectable ». De plus, il n'existe pas d'exigence particulière par rapport aux autres préparations en termes d'hygiène, le terme « particulière » est donc supprimé.

La phrase est ainsi modifiée :

« Compte tenu que les médicaments radiopharmaceutiques sont destinés à être administrés **principalement** par voie injectable, leur préparation impose des exigences **particulières** en termes d'hygiène, en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulière et pyrogène (se reporter aux dispositions énoncées dans la LD1 "Préparation des médicaments stériles"). »

Locaux et équipements

Principes

Point 2. « Ces locaux, implantés dans ou à proximité immédiate d'un service de médecine nucléaire, répondent également aux exigences des textes en vigueur relatifs aux installations utilisant des radionucléides en sources non scellées. Ils sont soumis, comme l'ensemble de l'installation de médecine nucléaire in vivo, à l'autorisation préalable de l'Autorité de Sécurité Nucléaire délivrée au responsable de l'activité nucléaire. »

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique propose de supprimer « délivrée au responsable de l'activité nucléaire » étant donné que l'autorisation peut être délivrée à une personne physique ou morale.

Les membres du CSST ne souhaitent pas modifier la phrase, le terme « responsable de l'activité nucléaire » est celui cité dans l'article L1333-8 du CSP et comprend aussi bien une personne morale que physique.

Point 4. Un commentaire reçu lors de l'enquête publique propose de remplacer le terme « radiopharmacien » par « radiopharmacien responsable » ou « radiopharmacien responsable de l'activité ». Le terme « radiopharmacien » est conservé, c'est celui utilisé dans certains articles du CSP.

Le même intitulé que le point 3.48 des chapitres généraux des BPP est repris :

*« Le radiopharmacien prend la décision finale de qualification **des matériels et des installations des locaux et équipements**. Pour cela, il tient compte des références normatives et peut recourir à une évaluation du risque. Il définit les conditions de requalification et leur périodicité. »*

Organisation générale

Point 5. « L'unité de radiopharmacie dispose de locaux techniques permettant la livraison des trousseaux, précurseurs et générateurs, leur réception, leur stockage, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, leur stockage en attente d'expédition et reprise et la gestion des déchets radioactifs. Elle comprend également les utilités (local de stockage des consommables, local d'entretien...) et un local destiné à la documentation se rapportant à son activité, notamment les registres réglementaires, procédures, modes opératoires, etc. »

Il est proposé d'ajouter la mention d'une zone de supervision au niveau de la parenthèse décrivant certaines utilités. Comme d'une part, il existe peu d'unités possédant des zones de supervision et que d'autre part, toutes les utilités ne sont pas citées dans la parenthèse (« ... »), la mention de la zone de supervision n'est pas ajoutée.

Il est également proposé d'ajouter qu'il existe un plan avec cotations, systèmes de ventilation (y compris des enceintes), cascades de pression, épaisseur des murs, portes et matériaux, évacuation des eaux usées. Ces éléments, trop précis, ne rentrent pas dans le cadre des BPP.

Point 6. Il est décidé de préciser le terme « produit » et d'ajouter entre parenthèse « matières premières, produits finis, déchets » :

*« Ces locaux respectent, pour des raisons d'hygiène et de radioprotection, des règles d'aménagement, d'équipement et d'organisation spécifiques. Leur disposition tient compte de l'objectif de maîtrise des contaminations (particulaires, microbiologiques, radioactives) liées aux flux de personnel, de matériel et de produits (**matières premières, produits finis, déchets**) et permet de minimiser les risques de contamination croisée et de substitution. Ils sont identifiés par une signalisation appropriée d'hygiène et de radioprotection. Leur accès est sécurisé et limité aux personnes autorisées par le radiopharmacien. »*

Le point 52 « Pour faciliter la communication verbale entre les différentes zones, un système de communication est opérationnel » est remplacé par le point 101 de la LD1 « Un système de communication fonctionnel est installé pour faciliter la communication verbale entre les différentes zones » et est déplacé derrière le point 6.

Le terme « communication » est conservé, il permet de couvrir tout type de situations (interphones, DECT, téléphones portables....) mises en place quelques soient les contraintes architecturales des locaux existants.

Locaux

Locaux de livraison / réception / reprise / expédition

Point 10. « Le local où s'effectuent les livraisons permet d'assurer la mise en sécurité jusqu'à prise en charge des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits, y compris lorsque leur livraison a lieu en dehors des heures d'ouverture. »

Il est nécessaire d'assurer en permanence la sécurité des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits, l'intitulé « jusqu'à prise en charge » est supprimé.

Le fait d'ajouter une notion sur la radioprotection dans ce paragraphe est discuté. Cette radioprotection concerne les travailleurs qui vont manipuler les produits livrés mais également le public qui circule à proximité. Après discussion les membres du CSST considèrent que les textes publiés par l'ASN sont suffisamment précis sur ce point et que cette notion de radioprotection n'a pas à être mentionnée dans ce point des BPP qui se rapporte plus au vol et à la malveillance.

Les notions de « sureté » et « sécurité » sont discutées : dans les textes publiés par l'ASN, le local est fermé, son accès est sécurisé et permet d'assurer la sureté d'entreposage des radionucléides. Les membres du CSST souhaitent reprendre ces deux notions de sureté (radioactivité du produit) et sécurité (vol du produit) dans le point 10.

Le cas des trousseaux qui sont livrés dans des colis réfrigérés et qui ne sont pas stockés dans le local de livraison mais directement à la PUI est abordé. Ce circuit est possible, le point 10 mentionnent uniquement que, dès lors qu'un produit est stocké dans le local de livraison, les règles de sureté et de sécurité s'appliquent au local. Cela ne sous-entend pas que tout est livré dans ce local de livraison.

Le point 10 est ainsi modifié :

« Le local où s'effectuent les livraisons permet d'assurer la mise en **sûreté et la sécurité jusqu'à prise en charge** des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits, y compris lorsque leur livraison a lieu en dehors des heures d'ouverture. »

Point 11. Il est proposé d'indiquer que le local permettant les contrôles des colis peut être le même que le local de livraison. Cet item est déjà indiqué dans le point 13 et n'est donc pas ajouté à ce niveau.

Le point 11 n'est pas modifié : « Un local permet les contrôles des colis à réception, le décartonnage et la réception des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits. »

Point 12. Afin d'insister sur le fait que les sources radioactives, après utilisation, sont stockées temporairement, le terme « entreposage » est introduit dans la phrase.

Pour faire le parallèle avec le point 10, l'intitulé « en dehors de ses heures d'ouverture » est remplacé par « en dehors des heures d'ouverture »

« Le local où s'effectue **l'entreposage** (le stockage temporaire) des sources radioactives après utilisation (générateurs, sources scellées...) et des emballages vides recyclés, avant reprise par le fournisseur, permet d'assurer la mise en sécurité jusqu'à prise en charge/expédition des produits, y compris lorsque leur reprise a lieu en dehors **des heures d'ouverture**. ~~de ses heures d'ouverture.~~ »

Point 13. Il est précisé « en cas de mutualisation de ces locaux entre eux » afin de renforcer l'idée que la mutualisation n'est pas réalisée avec des locaux hors radiopharmacie.

« Les locaux sont de taille et en nombre suffisants pour permettre un déroulement logique et cohérent des opérations et une séparation appropriée des activités. Le principe de « marche en avant » est à privilégier. En cas ~~de d'une~~ mutualisation de ces locaux **entre eux**, la destination des locaux et de leurs différentes zones distinctes sont clairement identifiées. Les zones sont suffisamment spacieuses **et sont agencées de manière** à ~~pour permettre~~ d'éviter les confusions, les contaminations croisées et permettre la réalisation des contrôles radiologiques des colis dans de bonnes conditions. »

Locaux de préparation de médicaments radiopharmaceutiques

Point 14. Un point sur la maintenance des locaux est ajouté au point 14 et la phrase est modifiée afin que l'intitulé soit le même que celui de la LD1 :

« Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) et leurs caractéristiques sont conformes à celles des ZAC décrites dans la LD1. Les qualités microbiologique et particulaire de ces locaux de préparation sont maîtrisées. ~~et Ces locaux sont initialement et régulièrement~~ **qualifiés et leur maintenance est assurée.** »

Point 16. Afin de prendre en compte les différentes configurations des couloirs/sas/locaux de préparation existants et de laisser plus de souplesse par rapport aux différents gradients à appliquer, il est décidé d'indiquer que les locaux de préparation et leur sas sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur mais pas forcément en surpression par rapport aux locaux adjacents.

Les gradients mis en place permettent la protection du personnel, de l'environnement et des préparations.

~~« Ils~~ **Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques et leur sas d'accès sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur aux locaux adjacents.** »

Le point 18 « Les préparations radiopharmaceutiques d'éléments figurés du sang à visée diagnostique sont réalisées dans un local de préparation uniquement dédié à cette activité » est discuté. Les membres du CSST ne souhaitent pas modifier cette phrase, il est important qu'un local soit dédié à la manipulation de ces produits biologiques que ce soit via un système clos ou un système ouvert.

Local de contrôle

Point 20. Le local de contrôle peut se situer dans la ZAC ou en dehors de la ZAC. Lorsque ce local est dans la ZAC, la présence d'un sas transmurale n'est pas obligatoire.

Différents locaux peuvent être utilisés pour réaliser les contrôles des préparations radiopharmaceutiques. Dans certains cas ces locaux peuvent ne pas être à proximité « immédiate » du local de préparation. Afin de prendre en compte toutes les situations, le terme « immédiat » est supprimé.

Une question est posée sur la différenciation des locaux utilisés pour effectuer le contrôle des échantillons et des produits finis des préparations radiopharmaceutiques. Les membres du CSST s'accordent sur le fait qu'il n'est pas souhaitable de le préciser dans les BPP. Bien que certains contrôles (comme le pH, l'aspect de la solution...) sont directement effectués dans l'enceinte blindée, la phrase n'est pas modifiée pour ce point.

Afin de prendre en compte ces points, la phrase est ainsi modifiée :

Point 20. « Les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local dédié, situé à proximité ~~immédiate~~ du local de préparation. **Lorsque le local de contrôle ne fait pas partie de la ZAC et si la conception des locaux le permet, un sas transmurale fait communiquer ce local de contrôle avec le local de préparation.** »

Local de manipulation des automates mobiles de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques

Point 21. Durant l'enquête publique, la question d'imposer un environnement de classe D pour ce local a été posée. Les membres du CSST considèrent que la mise en place d'une classe D est tout à fait possible, le texte ne l'interdit pas. Au vu des pratiques actuelles et afin d'être en accord avec les textes de l'ASN aucune classe n'est imposée. Il est important d'éviter, pour des raisons de radioprotection et d'hygiène, que ces automates soient positionnés, par exemple, dans un couloir de passage. La phrase n'est pas modifiée.

« Un local, ou à défaut une zone dédiée, permet les manipulations des automates mobiles en amont de l'administration (chargement des flacons de médicaments radiopharmaceutiques, mise en place des systèmes de transfert ...), pour éviter toute contamination radioactive ou microbiologique. »

Local de stockage des déchets radioactifs

Le terme « stockage » est remplacé par « entreposage » dans le titre du paragraphe afin d'utiliser le même intitulé que celui utilisé dans les textes de l'ASN et ainsi préciser que l'on parle d'un stockage temporaire/transitoire.

Le titre est ainsi modifié : *Local de ~~stockage~~ **d'entreposage** des déchets radioactifs*

La suite des commentaires reçus lors de l'enquête publique sera étudiée lors de la prochaine séance du CSST.