

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° 21 / 46

**Séance du 25 janvier 2022**  
**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 16 décembre 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
<b>Membres</b>			
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
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"/>
<b>ANSM</b>			
LE An	ANSM Déléguée scientifique DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - DMS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 16 décembre 2021

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

## III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

Avant de débiter l'étude des commentaires reçus concernant la LD4 des bonnes pratiques de préparation (BPP), les experts manifestent leur étonnement sur le fait que les chapitres généraux des BPP et les LD1 (préparation des médicaments stériles) et LD2 (préparations des médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et pour l'environnement) ne sont toujours pas publiés alors que leur travail de relecture est terminé depuis plus de 4 mois.

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

### Equipements

#### **Enceintes blindées de préparation**

**Point 29.** « Des gants sont fixés sur les supports prévus sur l'enceinte blindée. Ils font l'objet d'un entretien régulier et défini pour garantir leur fonctionnalité. Leur étanchéité est régulièrement vérifiée et leur changement est assuré selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité, des résultats des contrôles microbiologiques et en cas de nécessité. Ils sont régulièrement contrôlés d'un point de vue radiologique pendant la journée d'activité. »

Les tests d'étanchéité, difficiles à mettre en place, sont plutôt réalisés annuellement par les fournisseurs d'enceintes blindées de préparation, ils ne sont donc pas réalisés sur les gants tous les jours. En pratique, à chaque début de session, un contrôle visuel des gants et l'étanchéité de l'enceinte tout au long de la production sont effectués. Les gants sont également contrôlés indirectement étant donné qu'une contamination du gant augmente le bruit de fond sur l'activimètre.

Les membres du CSST s'accordent sur le fait qu'il n'est pas nécessaire de préciser les modalités du contrôle d'un point de vue radiologique, chaque radiopharmacien doit mettre en place un protocole adapté à son service pour garantir la fonctionnalité des gants en fonction de l'activité de la radiopharmacie. Ce contrôle n'est jamais réalisé à l'intérieur de l'enceinte.

Le point 29 est ainsi modifié :

« Des gants sont fixés sur les supports prévus sur l'enceinte blindée. Ils font l'objet d'un entretien régulier et défini pour garantir leur fonctionnalité. **A chaque début de session, un contrôle visuel des gants est effectué** ~~Leur étanchéité est régulièrement vérifiée et leur changement est assuré selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité, des résultats des contrôles microbiologiques et en cas de nécessité.~~ **rupture d'intégrité.** Ils sont régulièrement contrôlés d'un point de vue radiologique pendant la journée d'activité. ».

#### **Automate de radiosynthèse**

##### Points 31 et 32 :

**Point 31.** « Les composants électroniques des automates de radiosynthèse sont résistants à des niveaux élevés de radiation. »

**Point 32.** « Les composants des automates de radiosynthèse qui entrent en contact avec les matières premières et le produit radiopharmaceutique final sont chimiquement inertes et conçus de manière à ne pas se dégrader et ne pas libérer d'impuretés avec le temps. »

Les points 31 et 32 ont suscité de nombreux commentaires suite à l'enquête publique notamment sur le fait que :

- la liste des composants électroniques résistants à des niveaux élevés de radiation n'est pas connue ;
- les radiopharmaciens n'ont pas de connaissances particulières sur la conception des systèmes électroniques exposés à des rayonnements ;

- la liste des composants inertes et conçus de manière à ne pas se dégrader et ne pas libérer d'impuretés au cours du temps et leur évaluation qui ne sont connues.

Les points 31 et 32 sont issus du chapitre 5.19 « préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques » de la Pharmacopée européenne qui est publié à titre d'information.

Les automates de radiosynthèse sont conçus par des fabricants qui fabriquent ces automates pour la radiopharmacie qui par conception résistent à des niveaux élevés de radiation avec des blindages renforcés sur certains éléments. Ce sont les fabricants qui s'assurent des éléments mentionnés aux points 31 et 32.

Ces informations sont à demander lors d'un appel d'offre pour choisir du matériel et dans le cahier des charges correspondant.

Les membres du CSST ne souhaitent pas imposer aux radiopharmaciens la vérification des éléments mentionnés dans les points 31 et 32, ces deux points sont supprimés.

**Point 33.** « *Tout au long du processus de préparation, les automates de radiosynthèse assurent le contrôle des principaux paramètres des étapes critiques de préparation, à l'aide d'appareils de mesure (volumes, température de réaction, détecteurs de radioactivité étalonnés...) avec production d'un rapport de synthèse.* »

Les appareils ne mesurent pas à proprement parler le volume mais estime le volume par rapport à un déplacement de piston, c'est une mesure indirecte. Dans ce cas, le fait d'avoir indiqué « à l'aide d'appareils de mesure (volumes...) » porte à confusion, ce point est donc supprimé. Les paramètres critiques à contrôler sont conservés (volumes, température de réaction), par contre le terme « détecteurs de radioactivité étalonnés » est remplacé par « activité », terme définit dans le glossaire associé à cette ligne directrice.

Le point 33 est ainsi modifié :

« *Tout au long du processus de préparation, les automates de radiosynthèse assurent le contrôle des principaux paramètres des étapes critiques de préparation, à l'aide d'appareils de mesure (volumes, température de réaction, **activité** détecteurs de radioactivité étalonnés...) avec production d'un rapport de synthèse.* »

### **Automates de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques**

**Point 36.** « *Ils assurent le contrôle des principales étapes à l'aide d'appareils de mesure du volume, de détecteur de bulles d'air, d'activimètres correctement étalonnés.* »

Comme pour les points 31 et 32, ce sont les fabricants qui assurent les contrôles cités en point 36 et non le radiopharmacien à l'exception du contrôle de l'activimètre. Pour l'activimètre, le point 44 indique déjà cette obligation : « *L'activimètre fait l'objet de contrôles de qualité effectués, conformément aux textes en vigueur, sous la responsabilité du physicien médical, en liaison avec le radiopharmacien* ».

Le point 36 est supprimé.

**Point 38.** « *Les automates et leurs consommables sont conçus de manière à garantir la sécurité du patient, notamment par la présence de valves anti-retour, de filtrations stérilisantes aux étapes critiques et terminales. Les filtres utilisés sont adaptés à une utilisation directe chez l'homme.* »

Actuellement il n'existe, a priori, pas d'automate fonctionnant en système clos. Une filtration stérilisante est donc nécessaire notamment en cas de libération de particules. Les filtres à utiliser sont connus et ne sont pas précisés dans cette phrase. La phrase « *Les filtres utilisés sont adaptés à une utilisation directe chez l'homme* » pouvant porter à confusion par rapport à une utilisation directe/indirecte chez l'homme est supprimée.

La phrase est ainsi modifiée :

« *Les automates et leurs consommables sont conçus de manière à garantir la sécurité du patient, notamment par la présence de valves anti-retour, de filtrations stérilisantes aux étapes critiques et terminales. ~~Les filtres utilisés sont adaptés à une utilisation directe chez l'homme.~~* »

**Point 39.** « *Les manipulations des automates mobiles en amont de l'administration (chargement des flacons de médicaments radiopharmaceutiques, mise en place des systèmes de transfert, retrait, gestion des incidents...) sont interdites dans les circulations. Elles doivent se faire dans un local ou à défaut une zone dédiée pour éviter toute contamination radioactive ou microbiologique.* »

Malgré les contraintes en termes de locaux, les manipulations des automates mobiles en amont de l'administration doivent, a minima, s'effectuer dans une zone dédiée.

Les manipulations sont interdites dans les zones de circulation afin de ne pas contaminer les patients, le personnel et les couloirs. En effet, il existe un risque de contamination, par exemple lorsqu'on ouvre l'automate pour le recharger, le débit de dose est beaucoup plus important, les patients ne doivent pas se tenir à proximité à ce moment-là.

Un local spécifique pour ces manipulations n'est pas obligatoire. Tous ces points sont également mentionnés dans les référentiels de l'Autorité de sûreté nucléaire.

Le point 39 est modifié :

« *Les manipulations des automates mobiles en amont de l'administration (chargement des flacons de médicaments radiopharmaceutiques, mise en place des systèmes de transfert, retrait, gestion des incidents...) sont interdites dans les **zones de circulation**. Elles doivent se faire dans un local ou à défaut une zone dédiée, **et selon des pratiques qui réduisent les risques de** ~~pour éviter toute~~ contamination radioactive ou microbiologique.* »

**Point 40.** « *Afin de maintenir la classification de la ZAC, les automates mobiles ne doivent pas pénétrer au sein du local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques* ».

Après discussion, les membres s'accordent sur le fait que les automates mobiles ne doivent pas pénétrer dans la ZAC du local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques afin notamment de maintenir la qualité microbiologique de celle-ci. La ZAC est impactée par les allers/retours de ces appareils.

Certains automates mobiles (avec roulettes) peuvent rester à demeure dans la ZAC. L'automate qui reste à demeure dans la ZAC n'est pas concerné par ce point. Afin de différencier les automates mobiles qui sont effectivement déplacés en cours de journée et les automates mobiles (qui ont des roulettes) mais qui restent à demeure dans la ZAC, le terme « les automates mobiles » est remplacé par « les automates à usage mobile ».

Le point 40 est ainsi modifié :

« *Afin de maintenir la classification de la ZAC, les automates à **usage mobile** ne doivent pas pénétrer au sein du local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.* »

## Qualification et maintenance

### **Pour les enceintes blindées de préparation :**

Test d'étanchéité : L'enceinte blindée de préparation assure le confinement, les tests d'étanchéité doivent donc pouvoir être effectués selon la norme ISO 10648-2. Ce test est conservé.

### **Pour les automates de radiosynthèse et les automates de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques :**

« *Qualification de performance adaptée en fonction de l'automate* »

La qualification de performance n'est pas un test comme ceux décrit dans le tableau. Plusieurs tests doivent être effectués afin de répondre à cette qualification. Ces tests sont nombreux et sont différents entre un automate de radiosynthèse et un automate de préparation, ils ne peuvent pas être cités dans le tableau.

La phrase est ainsi modifiée : « ~~Qualification~~ **Tests de qualification de performance adaptés en fonction de l'automate** »

## Matériels

**Point 43.** « *Le bon fonctionnement du matériel utilisé pour la préparation (bain-marie, agitateur...) est régulièrement vérifié.* »

Le terme « bain marie » est remplacé par « bloc chauffant » qui est plus approprié.

Les agitateurs étant de moins en moins utilisés, les membres ne souhaitent pas conserver cet exemple dans la parenthèse.

Le point 43 est ainsi modifié :

«*Le bon fonctionnement du matériel utilisé pour la préparation (~~bain-marie~~ **bloc-chauffant**, agitateur...) est régulièrement vérifié.*»

**Point 44.** « *L'activimètre fait l'objet de contrôles de qualité effectués, conformément aux textes en vigueur, sous la responsabilité du physicien médical, en liaison avec le radiopharmacien. Tout écart aux spécificités attendues, par exemple des modifications de la constance ou des changements inattendus dans les mesures du bruit de fond, est consigné et étudié. Avant toute mesure d'activité, le choix du radionucléide au niveau de l'activimètre et la forme pharmaceutique sélectionnée (flacon, seringue, gélule) sont vérifiés.* »

Avant un mesure de l'activité, c'est plutôt la géométrie de comptage (par exemple, pour un même radionucléide, la calibration n'est pas la même selon le volume contenu dans une seringue) qui est vérifiée et calibrée au niveau de l'activimètre. Le terme « forme pharmaceutique » est donc remplacé par « géométrie de comptage ».



Le point 44 est ainsi modifié :

*« L'activimètre fait l'objet de contrôles de qualité effectués, conformément aux textes en vigueur, sous la responsabilité du physicien médical, en liaison avec le radiopharmacien. Tout écart aux spécificités attendues, par exemple des modifications de la constance ou des changements inattendus dans les mesures du bruit de fond, est consigné et étudié. Avant toute mesure d'activité, le choix du radionucléide **et la géométrie de comptage et la forme pharmaceutique sélectionnée** (flacon, seringue, gélule) sont vérifiés **au niveau de l'activimètre.** »*

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