

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° 23 / 48

**Séance du 17 mars 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 10 février 2022	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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.

<input checked="" type="checkbox"/> 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 10 février 2022

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

La suite des commentaires reçus lors de l'enquête publique sont étudiés.

**Point 70.** « Des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination (particulaire, microbiologique, radioactive) croisée et toute confusion. »

Afin de prendre en compte tout type de contamination, le point 70 est ainsi modifié :

« Des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination particulaire, microbiologique, radioactive, **toute contamination** croisée et toute confusion. »

**Point 71.** « Toute préparation est effectuée conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou de la Pharmacopée européenne et selon les procédures validées par le

*radiopharmacien. »*

Suite à un commentaire reçu lors de l'enquête publique, pour plus de précision, la phrase est ainsi modifiée :

Point 71 modifié. « ~~Toute préparation est~~ **Les préparations sont effectuées conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou de la Pharmacopée européenne et selon les procédures validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la Pharmacopée européenne quand elles existent.** »

**Point 73.** « *En raison du risque d'exposition, il est admis que l'étiquetage des contenants primaires soit effectué avant les opérations de préparation. Les mentions portées sur l'étiquetage de la préparation et de la dose à administrer permettent d'assurer la complète traçabilité du médicament.* »

L'étiquetage du conditionnement primaire n'est pas toujours réalisé avant les opérations de préparation (première phrase du point 73) dans les unités de radiopharmacie des établissements de santé. Cela concerne plutôt des établissements pharmaceutiques ou les centres de production de tomographie par émission de positons (TEP). Afin d'éviter toute confusion, la phrase est supprimée.

Les éléments de la seconde phrase du point 73 sont déjà indiqués dans les chapitres généraux des BPP, ils ne sont pas spécifiques aux médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

Le point 73 est supprimé.

#### Préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos

**Point 75.** « Les étapes de préparation aseptique, selon un procédé de transfert en système clos, de médicaments radiopharmaceutiques et/ou de doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques sont conduites dans une enceinte blindée de classe A, ventilée en dépression, et placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. Cette enceinte est équipée de sas, de préférence asservis. Le principe de « marche en avant » est à privilégier. »

Les Bonnes pratiques de préparation de 2007 actuellement en vigueur définissent que les opérations de préparations des MRP selon un procédé de transfert en système clos sont conduites dans une enceinte en dépression dans un environnement contrôlé au minimum de classe D.

Le texte mis en enquête publique a proposé, pour un procédé de transfert en système clos, que les exigences deviennent les mêmes que celles des préparations réalisées en système ouvert c'est-à-dire « conduite des opérations de préparation dans une enceinte en dépression ventilée de classe A placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C ».

Cette proposition a suscité de nombreux commentaires lors de l'enquête publique.

\* Ces commentaires ont notamment mis en avant que les connaissances scientifiques, les données de pharmacovigilance ou les publications n'ont pas montré un sur-risque de contamination en système clos dans une classe A dans D *versus* les préparations en système ouvert dans une classe C.

\* d'autres commentaires mettant en exergue certaines spécificités des préparations de MRP *versus*, par exemple, les préparations de nutrition parentérale ou de chimiothérapie ont été reçus et discutés : une utilisation extemporanée (de quelques minutes à quelques heures) pour les préparations de MRP *versus* une utilisation ou administration différée (de 24 ou 48 heures) pour d'autres types de

préparations ; les véhicules utilisés (NaCl 0.9%) pour les préparations en système clos sont de faibles volumes (inférieurs à 10 mL) pour les préparations de MRP *versus* des véhicules de reconstitution de type G5, qui sont plus propices que le NaCl 0,9 % à une prolifération bactérienne en cas de contamination, et en grand volume (plusieurs centaines de mL) pour les chimiothérapies ; des volumes injectés aux patients de l'ordre du mL pour les préparations de MRP *versus* des volumes injectés aux patients de l'ordre de plusieurs centaines de mL pour les préparations concernant les chimiothérapies.

\* Le passage d'une classe D en C nécessitera éventuellement de nombreuses modifications comme par exemple le changement de certaines centrales de traitement d'air (CTA) des radiopharmacies (moteurs, gaines de ventilation) associées aux contraintes architecturales des bâtiments.

Après discussion et prise en compte des points sus-cités, les membres du CSST s'accordent sur le fait que les étapes de préparation aseptique, selon un procédé de transfert en système clos, de MRP et/ou de doses unitaires de MRP peuvent être conduites dans une enceinte blindée de classe A, ventilée en dépression, et placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe D.

Maintien d'une classe A au repos et en activité dans l'enceinte blindée :

- Les spécificités (notamment pas de système de stérilisation pour l'entrée du matériel ; présence de petits matériels de radioprotection (pots plombés, flacons plombés, protèges seringues, plomb) ; usure des plans de travail par le poids ; chocs liés à la manipulation du matériel de radioprotection générateurs de particules ; entrée/sortie fréquentes des seringues pour une injection immédiate aux patients au fur et à mesure de leur préparation) des enceintes blindées sont discutées.

Les membres du CSST s'accordent sur le fait que malgré les contraintes liées à la préparation des MRP mentionnées ci-dessus, tout doit être mis en œuvre afin que la classe A soit maintenue.

Le point 75 est ainsi modifié :

*« Les étapes de préparation aseptique, selon un procédé de transfert en système clos, de médicaments radiopharmaceutiques et/ou de doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques sont conduites dans une enceinte blindée de classe A, ventilée en dépression, et placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C-D. Cette enceinte est équipée de sas, de préférence asservis. Le principe de « marche en avant » est à privilégier. »*

#### Filtration stérilisante terminale

Le point 80 est modifié afin de reprendre le même intitulé que celui de la LD1.

Point 80 modifié. *« L'intégrité des filtres est à vérifier après usage, **quand la conception du filtre le permet, en prenant des mesures de radioprotection adaptées.** »*

#### Préparation à partir d'un automate de radiosynthèse

**Point 83.** *« Des médicaments radiopharmaceutiques différents peuvent être préparés sur un même automate de radiosynthèse. Des mesures appropriées sont prises pour éviter une contamination croisée. L'efficacité du nettoyage et le « vide de chaîne » entre deux préparations sont évalués. L'utilisation de cassettes à usage unique est recommandée. »*

La dernière phrase pouvant porter à confusion du fait de l'existence de cassettes permettant 2 voire 4 radiosynthèses consécutives d'un même médicament radiopharmaceutique, celle-ci est supprimée.

Point 83 modifié. « Des médicaments radiopharmaceutiques différents peuvent être préparés sur un même automate de radiosynthèse. Des mesures appropriées sont prises pour éviter une contamination croisée. L'efficacité du nettoyage et le « vide de chaîne » entre deux préparations sont évalués. ~~L'utilisation de cassettes à usage unique est recommandée.~~ »

#### Préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique selon un procédé aseptique

**Point 85.** « Les étapes de radiomarquage d'éléments figurés du sang sont conduites dans une enceinte blindée ou postes à flux d'air unidirectionnel, munie de dispositifs de radioprotection adaptés, de classe A, placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. L'absence de contamination microbienne, les risques d'erreurs d'identité avec substitution de sang ou de composants sanguins et le maintien de l'intégrité et de la viabilité des cellules après radiomarquage font l'objet d'une attention particulière. Des dispositions sont prises afin de protéger les opérateurs des risques liés à la manipulation de produits sanguins. »

La Préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique selon un procédé aseptique est réalisée dans une enceinte blindée ou un poste à flux d'air unidirectionnel, munie de dispositifs de radioprotection adaptés, de classe A, placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C.

A ce jour, le seul dispositif médical permettant la préparation radiopharmaceutique d'éléments figurés du sang à visée diagnostique selon un procédé aseptique n'est plus commercialisé. Afin d'éviter toute confusion si toutefois des dispositifs médicaux permettant de radiomarquer en système clos des éléments figurés du sang venaient à être commercialisés, il est ajouté "en système ouvert" dans la première phrase du point 85.

Point 85 modifié. « Les étapes de radiomarquage d'éléments figurés du sang **en système ouvert** sont conduites dans une enceinte blindée ou postes à flux d'air unidirectionnel, munie de dispositifs de radioprotection adaptés, de classe A, placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. L'absence de contamination microbienne, les risques d'erreurs d'identité avec substitution de sang ou de composants sanguins et le maintien de l'intégrité et de la viabilité des cellules après radiomarquage font l'objet d'une attention particulière. Des dispositions sont prises afin de protéger les opérateurs des risques liés à la manipulation de produits sanguins. »

## Conditionnement

**Point 88.** « L'étiquette des préparations radiopharmaceutiques comporte au minimum :

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- le numéro d'enregistrement ;
- l'activité de la préparation ;
- le volume ;
- la date et l'heure exacte de mesure à la fin de la préparation ;
- la date et l'heure limite exacte d'utilisation ;
- le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé»). »

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique indique qu'il serait souhaitable d'ajouter sur l'étiquette, le volume du radioélément artificiel (ce qui permet de s'assurer que le prélèvement a bien été fait dans le flacon prévu) et le « quantité suffisante pour » pour le volume final (ce qui permet aussi d'enregistrer des dilutions éventuelles).

Après discussion, les membres du CSST retiennent uniquement le « volume final de la préparation » à mentionner sur l'étiquette de la préparation. Il n'y a pas nécessité de préciser le volume du radionucléide utilisé sur l'étiquetage. Cette information est enregistrée dans le dossier de lot et est donc disponible lors de la libération de la préparation.

Le point 88 n'est pas modifié.

**Point 89.** « L'étiquette de la dose de médicament radiopharmaceutique à administrer au patient comporte au minimum :

- l'identité du patient ;
- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique et son numéro d'enregistrement ;
- la date et l'heure limite exacte d'utilisation de la préparation radiopharmaceutique ;
- l'activité de la dose ;
- la date et l'heure exacte à un moment défini (fin de la préparation de la dose ; heure théorique d'administration...);
- le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé»). »

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique demande d'ajouter l'activité prescrite pour permettre un dernier contrôle afin de vérifier l'adéquation entre l'activité prescrite et l'activité à l'heure d'administration.

Il n'est pas justifié d'ajouter l'activité prescrite sur l'étiquette de la dose car la correspondance entre l'activité à l'heure d'administration et l'activité prescrite est préalablement vérifiée lors de l'enregistrement de la dose délivrée au niveau du logiciel de radiopharmacie. Cette correspondance est également vérifiée lors de l'étape d'administration.

Le terme « moment » est remplacé par « instant ».

Point 89 modifié. « L'étiquette de la dose de médicament radiopharmaceutique à administrer au patient comporte au minimum :

- l'identité du patient ;
- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique et son numéro d'enregistrement ;
- la date et l'heure limite exacte d'utilisation de la préparation radiopharmaceutique ;
- l'activité de la dose ;
- la date et l'heure exacte à un ~~moment~~ **instant** défini (fin de la préparation de la dose ; heure théorique d'administration...);
- le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé»). »

### **Date et heure limite d'utilisation**

**Point 90.** « La préparation d'une dose à administrer est à réaliser le plus près possible de son heure d'administration au patient. L'heure limite d'utilisation d'une dose à administrer ne doit pas excéder 30

*min, sauf justification appropriée. »*

De nombreux commentaires sur l'heure limite d'une dose à administrer qui ne doit pas excéder 30 minutes ont été reçus suite à l'enquête publique.

Après revue de tous ces commentaires, les membres du CSST s'accordent sur le fait que le libellé initial permet de gérer toutes les situations :

- possibilité d'être à 15 minutes, 30 minutes étant la limite à ne pas dépasser ;
- possibilité éventuellement d'être supérieur à 30 minutes avec une justification appropriée.

Le point 90 n'est pas modifié.

## Contrôle de qualité

### Contrôle de la préparation terminée et stratégie libératoire

**Point 91.** « *Les contrôles de qualité sont réalisés, autant que possible, par une personne différente, de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique. Ils permettent de vérifier la conformité aux conditions de préparation dans le dossier de préparation. »*

Suite à un commentaire reçu lors de l'enquête publique, il est précisé que les contrôles de qualité sont réalisés par des personnes formées et habilitées sauf exception justifiée.

Point 91 modifié. « *Les contrôles de qualité sont réalisés, ~~autant que possible~~, par une personne **formée et habilitée** différente, **sauf exception justifiée**, de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique. Ils permettent de vérifier la conformité aux conditions de préparation dans le dossier de préparation. »*

### Surveillance de l'environnement

#### Surveillance microbiologique

**Point 102.** Les fréquences minimales de surveillance microbiologique décrites dans le tableau 3 sont données à titre de recommandations :

Dans le tableau 3, les fréquences concernant le programme de prélèvement d'air actif est modifié afin d'indiquer les mêmes fréquences que celles de la LD1.

Tableau 3. Fréquence et *surveillance microbiologique*

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant manipulateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé

Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toutes les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	Semestriel <b>Si classe B : mensuel</b> <b>Si classe C : trimestriel</b> <b>Si classe D : semestriel</b>

### Surveillance de routine

**Point 104.** « La surveillance des différences de pression est assurée à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire. Cette surveillance fait l'objet d'un relevé au minimum quotidien. »

Le point 104 est modifié afin qu'il soit identique au libellé de la LD1.

Point 104 modifié. « La surveillance des différences de pression est assurée à chaque début de session de production et aussi souvent que nécessaire. Cette surveillance fait l'objet d'un **enregistrement relevé** au minimum quotidien. »

## Dossier de lot de la préparation

**Point 109.** « Les informations suivantes sont enregistrées, pour chaque lot préparé, sur une fiche de préparation, une fiche d'étiquetage et une fiche de contrôle qui sont regroupées dans le dossier de lot de la préparation comportant les éléments décrits dans le dossier de préparation.

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- la date et l'heure de la préparation ;
- les matières premières utilisées (dénomination, numéro de lot, quantité ou activité) ;
- les résultats des contrôles (avant et après libération);
- les date et heure de libération de la préparation et le nom et la signature du radiopharmacien qui la libère.

*Des éléments complémentaires peuvent y être ajoutés. »*

Les matières premières utilisées lors de la préparation de médicaments radiopharmaceutiques sont des matières premières à usage pharmaceutique. Le terme « matière première » sera remplacé par « matière première à usage pharmaceutique » dans la LD4.

Les différents items à mentionner dans le dossier de lot de préparation seront revus lors de la prochaine séance ; ne seront conservés dans ce point 109 que les items spécifiques concernant les MRP et qui ne sont pas indiqués dans le dossier de préparation décrit dans les chapitres généraux.

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