

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° 24 / 49

Séance du 31 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 17 mars 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
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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 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.

<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 17 mars 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 (MRP)) et Glossaire

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

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 D. Cette enceinte est équipée de sas, de préférence asservis. Le principe de « marche en avant » est à privilégier. »

Ce point a été discuté lors de la dernière séance du Comité et modifié mais il introduit une différence entre la Ligne directrice 1 concernant les médicaments stériles et cette LD4.

En effet, dans la LD4, 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 alors que le point 81 de la LD1 mentionne que « La ZAC contenant un isolateur en dépression est toujours de classe C. ».

Les membres du CSST souhaitent modifier la phrase de la LD4 afin de clairement mentionner que, dans ce cas précis, une classe D peut être acceptée contrairement à ce qui est indiqué dans la LD1 pour d'autres préparations injectables stériles. Cette différence doit être justifiée après une analyse de risque.

Point 75 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 D. Cette enceinte est équipée de sas, de préférence asservis. Le principe de « marche en avant » est à privilégier. **Il est admis que par rapport aux exigences de la LD1, l'environnement de l'enceinte blindée en dépression lors de la réalisation de préparations en système clos soit de classe D au minimum. La classe C est recommandée.*** »

Contrôle de qualité

Contrôle de la préparation terminée et stratégie libératoire

Point 97. « *Le fait que certains produits soient expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. Dans ce cas une procédure écrite précise notamment, toutes les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner avant l'expédition. Une autre procédure décrit également les mesures à prendre si des résultats satisfaisants sont obtenus après l'expédition et/ou après la dispensation.* »

Le terme « produit » est remplacé par « préparations de MRP ».

Le terme « dispensation » est remplacé par « délivrance », l'action correspondant à la remise matérielle de la préparation.

Une procédure doit décrire les données nécessaires pour la libération d'un lot, cette procédure peut également décrire les actions à réaliser en cas de non-conformité.

Point 97 modifié. « *Le fait que certaines **préparations de MRP** produits soient **délivrées** expédiées avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. ~~Dans ce cas~~ Une procédure écrite précise notamment, toutes les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner ~~avant l'expédition~~ **pour la libération du lot.** ~~Une autre procédure décrit également~~ Les mesures à prendre **en cas** si des résultats **non conformes satisfaisants** sont obtenus après l'expédition et/ou après la **délivrance** ~~dispensation~~ **sont décrites dans le système documentaire.** »*

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 MPUP 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 différents items à mentionner dans le dossier de lot de préparation sont revus ; ne sont 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.

Une référence au dossier de préparation pharmaceutique mentionné dans les chapitres généraux est également ajoutée.

Point 109 modifié. « 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.~~ **Le dossier de préparation pharmaceutique comprend ou fait référence aux documents mentionnés aux points 4.30 à 4.35 des chapitres généraux des présentes bonnes pratiques ainsi que les informations suivantes :**

- ~~la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;~~
- **l'activité de la préparation accompagnée d'une date et d'une heure de mesure ;**
- ~~la date et l'heure de la préparation ;~~
- ~~les MPUP utilisées (dénomination, numéro de lot, quantité ou activité) ;~~
- **l'activité des MPUP radioactives utilisées accompagnée d'une date et d'une heure de mesure**
- ~~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. »

Stockage et transfert des préparations radiopharmaceutiques

Transfert des préparations radiopharmaceutiques

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique propose d'ajouter un point sur le transfert des échantillons pour les contrôles de la qualité. Ce commentaire est pris en compte, les membres souhaitent plutôt l'ajouter au niveau du « Contrôle de qualité »/ « Contrôle de la préparation terminée et stratégie libératoire ».

Un nouveau point 90 est ainsi rédigé « **Des mesures de radioprotection sont prises afin d'éviter toute dissémination de radioactivité et toute exposition lors de l'échantillonnage, du transfert des échantillons vers les zones de contrôles et de la réalisation des contrôles.** »

Point 113. « *Tout transfert au lieu d'administration est effectué dans une protection adéquate répondant aux normes d'asepsie et de radioprotection.* »

Le terme « asepsie » est remplacé par le terme "hygiène".

Point 113 modifié. « *Tout transfert au lieu d'administration est effectué dans une protection adéquate répondant aux normes d'asepsie d'hygiène et de radioprotection.* »

Rejets et Déchets (Gestion des déchets radioactifs)

Point 114. « *Tous les déchets radioactifs potentiellement radioactifs produits lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont triés puis entreposés dans le local réservé à cet effet, en attendant leur élimination selon les textes en vigueur. Tous les effluents radioactifs produits sont gérés selon les textes en vigueur.* »

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique propose d'ajouter "et lors du contrôle" après "produits lors de la préparation ». Des déchets peuvent être créés lors des contrôles, ce commentaire est pris en compte.

Les membres souhaitent différencier les « déchets » et les « effluents » : le circuit de leur élimination, la réglementation, leur local d'entreposage étant différents (tri, mise en cuve...).

Les intitulés « déchets potentiellement radioactif » et « effluents radioactifs » sont discutés. Les membres du CSST préfèrent la notion de « déchets contaminés par un radionucléide ou susceptibles de l'être » et « effluents contaminés par un radionucléide ou susceptible de l'être du fait d'une activité nucléaire », termes également utilisés dans certains textes de l'ASN et qui permettent de prendre en compte toutes les situations.

Afin de prendre en compte ces discussions, le titre et le point 114 sont ainsi modifiés :

Titre modifié « ~~Rejets et Déchets (Gestion des déchets radioactifs~~ **et effluents contaminés par un radionucléide ou susceptibles de l'être** »

Point 114 modifié. « *Tous les déchets **contaminés par un radionucléide** potentiellement radioactifs **ou susceptibles de l'être** produits lors de la préparation **et lors du contrôle** des médicaments radiopharmaceutiques sont triés puis entreposés dans le local réservé à cet effet, en attendant leur élimination selon les textes en vigueur. Tous les effluents radioactifs **contaminés par un radionucléide ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire** produits sont gérés selon les textes en vigueur.* »

Gestion des anomalies et des réclamations

Point 118. « *Si la non-conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ou à un non-respect du mode opératoire, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance.* »

Les membres du CSST souhaitent faire un parallèle avec le point 8.9 des chapitres généraux des BPP (« *Lorsqu'un défaut susceptible de porter atteinte à la santé est constaté, il convient de procéder sans délai au retrait de la préparation et à l'information de l'autorité concernée.* ») afin de recentrer ce point sur le risque patient et le risque manipulateur.

Le point 118 est ainsi modifié : ~~« Si la non-conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ou à un non-respect du mode opératoire, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance. Lorsqu'une anomalie susceptible de porter atteinte à la santé est constatée, il convient de procéder sans délai au retrait de la préparation et à l'information des autorités concernées (ANSM, Centre régional de pharmacovigilance, ASN). »~~

Point 119. « Toute anomalie, incident ou accident lors de la préparation entraînant une contamination radioactive ou une irradiation potentielle ou effective du personnel est notifiée et signalée au conseiller en radioprotection de l'établissement, au médecin du travail et au radiopharmacien responsable des préparations radiopharmaceutiques. »

Le terme « irradiation » est remplacé par « exposition », terme utilisé dans la LD.

Point 119 modifié. « Toute anomalie, incident ou accident lors de la préparation entraînant une contamination radioactive ou une ~~irradiation~~ **exposition** potentielle ou effective du personnel est notifiée et signalée au conseiller en radioprotection de l'établissement, au médecin du travail et au radiopharmacien responsable des préparations radiopharmaceutiques. »

Système d'information

Logiciel de gestion de la radiopharmacie

Point 121. « *L'informatisation de la gestion des médicaments radiopharmaceutiques est opérationnelle et permet une traçabilité de l'ensemble du circuit du médicament radiopharmaceutique, de la validation pharmaceutique des prescriptions médicales et des commandes des médicaments radiopharmaceutiques jusqu'à leur administration au patient et la gestion des déchets radioactifs.* »

Des commentaires reçus suite à l'enquête publique de la LD4 ont été étudiés. Néanmoins, les demandes étaient soit trop détaillées, soit déjà inscrites dans les chapitres généraux des Bonnes pratiques de préparation (par exemple ajouter une phrase sur le fait que le logiciel permet d'éviter les risques de confusion entre les doses pédiatriques/doses adultes ; ajouter des précisions sur les logiciels concernant les radiochromatogrammes ; ajouter que le logiciel de gestion MRP intègre l'ensemble des items du circuit (droits utilisateurs définis et maîtrisés historique des modifications...)).

Le point 121 n'est pas modifié.

Point 123. « *Le logiciel de gestion de la radiopharmacie est interfacé avec le logiciel de médecine nucléaire, sauf justification appropriée.* »

Les membres du CSST discutent du logiciel de gestion de la radiopharmacie afin de connaître les différentes possibilités existantes concernant l'interfaçage, en temps réel, avec par exemple le logiciel de rendez-vous de médecine nucléaire, le système d'information radiologique (SIR) ou RIS (données sur médicament radiopharmaceutique et son administration). Différents cas sont étudiés. Après discussion les membres ne souhaitent pas plus détailler ce point 123 et conserver le « sauf justification appropriée » afin d'envisager toutes les possibilités.



Le terme « logiciel de médecine nucléaire » est remplacé par « système d'information radiologique du service de médecine nucléaire ».

Point 123 modifié. « *Le logiciel de gestion de la radiopharmacie est interfacé avec le **système d'information radiologique du service de médecine nucléaire** ~~logiciel de médecine nucléaire~~, sauf justification appropriée.* »

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