

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 - Brigitte Rogeau

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE **Révision des Bonnes Pratiques de Préparation –** **Finalisation des travaux**

N° 25 / 50

Séance du 23 mai 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 31 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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur - 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 31 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 est étudiée.

PERSONNEL

Point 50. « Seuls les radiopharmaciens peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des MRP. Lorsque le radiopharmacien exerce au sein d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), il reçoit une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI. »

Comme mentionné dans le préambule des Bonnes pratiques de préparation (BPP), le champ d'application des BPP concerne les PUI et les officines de pharmacie, les structures non pourvues de PUI ne sont pas concernées.

L'article R. 1333-78 du code de la santé publique indique que « *Les médicaments et produits radiopharmaceutiques sont utilisés conformément à l'article L. 5121-1 et suivants* » et l'article L 5121-5 mentionne que « la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec les BPP ». Au vu de ces articles, les participants s'interrogent sur l'applicabilité des BPP pour tous les médicaments qui contiennent des radionucléides quelle que soit la structure qui réalise ces médicaments et demandent un avis juridique sur cette application.

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique indique qu'il serait préférable de supprimer le terme « technique ». Ce commentaire n'est pas pris en compte, le terme technique est celui mentionné dans le code de la santé publique.

Le point 50 n'est pas modifié.

PRÉPARATION

COMMANDE, APPROVISIONNEMENT, RÉCEPTION ET STOCKAGE

Point 62. « *Les commandes et les approvisionnements des trousseaux, médicaments radiopharmaceutiques, précurseurs et générateurs sont effectués par le radiopharmacien.* »

Ce point est revu, tout comme le point 50, en prenant en compte que le champ d'application des BPP concerne les PUI et les officines de pharmacie, les structures non pourvues de PUI ne sont pas concernées.

Ce point reprend les indications de l'arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats inter-hospitaliers qui mentionne que les commandes et approvisionnements doivent être effectués par un radiopharmacien. Ce point n'est pas modifié.

CONDITIONNEMENT

Point 85. « *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 »)*

Le point 85 indique les mentions qui doivent être sur « l'étiquette des préparations » sans autre précision.

Pour les MRP, sans préjudice aux articles R. 5121-143 et R. 5121-146-2 du code de la santé publique, l'étiquetage, précisant l'activité réelle de la préparation, le volume et l'heure exactes, peut être effectué sur le blindage pour des raisons de radioprotection. Néanmoins, l'étiquetage du conditionnement primaire doit comprendre au minima l'activité et la date théorique de la préparation en sus de l'identification du MRP et du lot. Afin de prendre en compte les spécificités de ces conditionnements, il

est précisé que ce point 85 concerne l'étiquetage du conditionnement primaire, à défaut l'étiquetage du blindage de protection.

Point 85 modifié. « ~~L'étiquette~~ **L'étiquetage du conditionnement primaire, à défaut l'étiquetage du blindage de protection 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») »

SYSTEME D'INFORMATION

AUTOMATE DE RADIOSYNTHESE

Point 122. « Les automates de radiosynthèse sont pilotés à l'aide d'un logiciel dédié, non nécessairement interfacé avec le logiciel de gestion de la radiopharmacie. Le logiciel de pilotage permet d'accéder et de modifier la liste des étapes séquencées utilisées lors de la radiosynthèse d'un MRP. »

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique propose que tous les logiciels et les interfaces soient validés par le radiopharmacien, pour les parties le concernant, aussi bien après une mise à jour (curative ou évolutive) que lors de la mise en place initiale. Ce commentaire concerne également les points 119, 120 et 121.

Les participants discutent du niveau d'intervention du radiopharmacien (par exemple lors de la mise en place d'une interface ou de l'import dans le logiciel de radiopharmacie des radiochromatographes obtenus), des interfaçages obligatoires avec l'activimètre et de l'impact d'une validation.

Au final, il est attendu que le radiopharmacien vienne vérifier les fonctionnalités, l'absence de « bug » informatique, la non génération d'erreurs. Il effectue une validation fonctionnelle de l'installation.

Après discussion, les membres du CSST s'accordent sur le fait que ce qui est déjà mentionné dans les chapitres généraux des BPP (par exemple au point 3.41 des BPP : « Le système informatique et les logiciels sont conçus, installés et vérifiés de façon à éviter les erreurs, permettre le traitement des demandes urgentes et respecter le secret médical. Ils permettent la sauvegarde, l'archivage et la protection des données conformément à la législation en vigueur. ») et dans les points 119 à 122 de la LD4 sont suffisants.

Le commentaire n'est pas pris en compte.

Il est discuté l'ajout de « éventuellement » dans la deuxième partie de la phrase (« Le logiciel de pilotage permet **éventuellement** d'accéder et de modifier la liste des étapes séquencées utilisées lors de la radiosynthèse d'un MRP. »).

Une fois le logiciel validé, toute modification doit être tracée. L'ajout d'« éventuellement » pourrait laisser croire en l'existence de logiciels où l'on ne peut pas modifier la liste des étapes alors que tous les logiciels le permettent.

Ce commentaire n'est pas pris en compte.

Point 124. « Lorsque des modifications sont apportées au logiciel, l'ancienne version du logiciel est archivée aussi longtemps que la documentation des lots avec cette version. »

Un commentaire reçu lors de l'enquête publique demande à ce que soit précisé que toute nouvelle version (après modifications apportées au logiciel) doit être préalablement validée. Ce commentaire n'est pas retenu, cette notion est déjà mentionnée dans les chapitres généraux des BPP.

AUTOMATES DE PREPARATION OU PREPARATION/ADMINISTRATION DES DOSES UNITAIRES DE
MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

GLOSSAIRE

Activimètre : « Dispositif médical permettant la mesure de l'activité des radionucléides ou produits radiopharmaceutiques en contenant (précurseurs, éluats de générateur, préparations radiopharmaceutiques, médicaments radiopharmaceutiques). »

Il est proposé de remplacer la définition de l'activimètre ci-dessus par celle mentionnée dans la décision du 25 novembre 2008 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de médecine nucléaire à visée diagnostique qui définit un activimètre de la manière suivante : « Un activimètre est un système de mesure utilisé pour la mesure de l'activité des radioéléments utilisés en médecine nucléaire ».

La définition de la décision du 25 novembre 2008 est plus générale. La définition du glossaire des BPP est plus précise et permet de définir les termes tels qu'employés dans la LD4. La définition ci-dessus est conservée.

Tous les activimètres ne sont pas des dispositifs médicaux, le terme « dispositif médical » est remplacé par « équipement », terme défini dans le glossaire des BPP.

Définition modifiée : « ~~Dispositif médical~~ **Equipement** permettant la mesure de l'activité **des produits radiopharmaceutiques contenant** des radionucléides ~~ou produits radiopharmaceutiques en contenant~~ (précurseurs, éluats de générateur, préparations radiopharmaceutiques, médicaments radiopharmaceutiques). »

Activité (radioactive) : « L'activité (radioactive) A d'une quantité d'un radionucléide à un état énergétique déterminé et à un moment donné est le quotient de dN par dt , où dN est le nombre probable de transitions nucléaires spontanées avec émission d'un rayonnement ionisant à partir de cet état énergétique dans l'intervalle de temps dt . En d'autres termes, l'activité (radioactive) est égale au quotient du nombre de transformations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité d'un radionucléide pendant un certain temps, par ce temps. Dans le système international (SI), l'unité d'activité d'une source radioactive est le becquerel (Bq). Le curie est une unité hors SI. L'activité volumique fait référence à l'activité d'un radionucléide en solution, rapportée au volume de cette solution (exemple : MBq/mL). »

Bien que tous les activimètres permettent aujourd'hui de mesurer en Curie et en Becquerel, la phrase "Le curie est une unité hors SI » est supprimée, l'unité « Curie » ne devrait plus être utilisée.

Définition modifiée : « L'activité (radioactive) A d'une quantité d'un radionucléide à un état énergétique déterminé et à un moment donné est le quotient de dN par dt , où dN est le nombre probable de transitions nucléaires spontanées avec émission d'un rayonnement ionisant à partir de cet état

énergétique dans l'intervalle de temps dt . En d'autres termes, l'activité (radioactive) est égale au quotient du nombre de transformations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité d'un radionucléide pendant un certain temps, par ce temps. Dans le système international (SI), l'unité d'activité d'une source radioactive est le becquerel (Bq). ~~Le curie est une unité hors SI.~~ L'activité volumique fait référence à l'activité d'un radionucléide en solution, rapportée au volume de cette solution (exemple : MBq/mL). »

Automate de préparation de doses unitaires de MRP : « Dispositif biomédical permettant d'effectuer, de manière automatisée ou semi-automatisée, à l'aide d'un logiciel et d'un activimètre, à partir d'un flacon multidose de médicament radiopharmaceutique et après dilution le cas échéant, la répartition aseptique de ce médicament radiopharmaceutique en doses unitaires, selon les activités prescrites et conditionnées sous forme appropriée. »

Le terme « dispositif biomédical » a été proposé lors de l'enquête publique étant donné que ces automates sont gérés par le service biomédical mais ce terme ne semble pas adapté. Les termes « dispositif médical », « dispositif électromécanique » ou « système » ont été proposés pour le remplacer. Tous les automates de préparation de doses unitaires ne sont pas des dispositifs médicaux. Après discussion le terme « Automate » est retenu. La même modification sera effectuée dans la définition de l'automate « Automate de préparation et administration de doses unitaires de MRP » et « automate de radiosynthèse »

La fin du paragraphe est également modifiée en remplaçant « conditionnées sous forme appropriée » par « conditionnées sous forme prête à être administrée ».

Définition modifiée : « ~~Dispositif biomédical~~ **Automate** permettant d'effectuer, de manière automatisée ou semi-automatisée, à l'aide d'un logiciel et d'un activimètre, à partir d'un flacon multidose de médicament radiopharmaceutique et après dilution le cas échéant, la répartition aseptique de ce médicament radiopharmaceutique en doses unitaires, selon les activités prescrites et conditionnées sous forme ~~appropriée~~ **prête à être administrée.** »

Automate de radiosynthèse : « Dispositif biomédical effectuant, de manière automatisée ou semi-automatisée à l'aide d'un logiciel, une séquence d'opérations nécessaires pour le radiomarquage, la purification et/ou la formulation d'une préparation radiopharmaceutique, et pour certains le contrôle de sa qualité. »

Il a été proposé de modifier le terme « automate de radiosynthèse » par « automate de radiosynthèse, radiomarquage et élution » ou « automate de préparation de radiopharmaceutique » afin d'englober toutes les fonctionnalités de ces appareils.

Les membres du CSST ne sont pas favorables à la modification de ce terme par une terminologie plus longue, la définition est là pour préciser les fonctionnalités du système. Par ailleurs, cela risquerait d'entraîner une confusion entre les automates de radiosynthèse et les automates de préparation des doses.

Définition modifiée : « ~~Dispositif biomédical~~ **Automate** effectuant, de manière automatisée ou semi-automatisée à l'aide d'un logiciel, une séquence d'opérations nécessaires pour le radiomarquage, la purification et/ou la formulation d'une préparation radiopharmaceutique, et pour certains le contrôle de sa qualité. »

Cassette : « Réseau préassemblé de rampes, de valves, de flacons, de seringues, de colonnes et/ou de filtres, incluant ou non tout ou partie des matières premières nécessaires (précurseurs, solvants,

catalyseur, etc), destiné à être monté sur un automate de radiosynthèse afin de réaliser la préparation radiopharmaceutique. »

Plusieurs questions ont été posées lors de l'enquête publique de la LD4 concernant le terme « précurseur » employé dans cette définition. Un précurseur est défini dans ce glossaire comme étant un radionucléide. Le terme précurseur utilisé dans la définition de la cassette fait référence au précurseur chimique (terme utilisé dans la pharmacopée européenne [2902]). Cette précision est ajoutée à la définition.

Définition modifiée : « Réseau préassemblé de rampes, de valves, de flacons, de seringues, de colonnes et/ou de filtres, incluant ou non tout ou partie des matières premières nécessaires (précurseurs **chimiques**, solvants, catalyseur, etc), destiné à être monté sur un automate de radiosynthèse afin de réaliser la préparation radiopharmaceutique. »

Précurseur : « Tout radionucléide, produit autrement que par un générateur, utilisé dans une préparation radiopharmaceutique. »

La pharmacopée européenne, définit un précurseur chimique (substance non-radioactive obtenue par synthèse chimique pour combinaison avec un radionucléide) et un précurseur radionucléidique (radionucléide produit pour radiomarquage d'une autre substance avant administration). Le glossaire reprend la définition du code de la santé publique dans laquelle un précurseur, sans autre précision, est un radionucléide.

La définition n'est pas modifiée.

Radiopharmacie : « Domaine de la pharmacie relatif aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse, précurseurs tels que définis à l'article L. 5121-1 du CSP et, par extension, locaux de la pharmacie implantés dans un service de médecine nucléaire, affectés à cette activité. »


Tous les locaux de la pharmacie ne sont pas implantés dans un service de médecine nucléaire, ce point est supprimé de la définition.

Définition modifiée : « Domaine de la pharmacie relatif aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse, précurseurs tels que définis à l'article L. 5121-1 du CSP et, par extension, locaux de la pharmacie ~~implantés dans un service de médecine nucléaire~~, affectés à cette activité. »

Les définitions des « sources radioactives » et source radioactive non scellée » sont supprimées du glossaire, ces termes n'apparaissent pas dans la LD4.

Trousse : « Ensemble de matières premières à usage pharmaceutique (substance active, excipients) qui doit être combiné avec des radionucléides dans la préparation radiopharmaceutique finale. »

La définition ci-dessus n'est pas identique à celle de la Pharmacopée européenne mais les membres du CSST préfèrent conserver cette définition, le glossaire devant définir les termes tels qu'ils sont utilisés dans la LD4. La définition n'est pas modifiée.



L'ensemble des commentaires reçus suite à l'enquête publique de ces textes (LD4 et Glossaire) ont été étudiés. Ces textes avec toutes les modifications apportées seront envoyés aux participants pour une relecture globale.