

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Valérie Salomon - An Lê - Brigitte Rogeau

### COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

#### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 6 / 31

**Séance du 10 novembre 2020**  
**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 15 septembre 2020	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Ligne directrice n° 4 et Glossaire Préparations de médicaments radiopharmaceutiques	Pour adoption
V.	Publication des Bonnes Pratiques de Préparations : chapitres généraux, LD1 (Préparations de médicaments stériles) et Glossaire.	Pour discussion
VI.	Ligne directrice n° 3 et Glossaire Préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparations de médicaments expérimentaux	Pour discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BRANDELY-PIAT Marie-laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNO Fabien	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"/>
<b>Expert(s)</b>			
DEBORDEAUX Frédéric	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIZZO-PADOUIN Nathalie	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
LE An	ANSM Chef de Pôle GENER - PREPOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint GENER	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Pharmacien DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur CTROL - LISBIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOLBES Solange	ANSM Inspecteur DI – IPPLF2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Il est demandé à tous les participants d'indiquer si leur DPI est à jour et de signaler tout conflit qui n'aurait pas été répertorié.

Toutes les DPI sont à jour et aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

## II. Approbation du compte-rendu de la séance du 15 septembre 2020

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité avec la modification suivante :

5. Ligne directrice N°1 : préparations de médicaments stériles :

La filtration stérilisante obligatoire en système ouvert est le cas général. Dans les cas où la filtration à 0,22µm n'est pas possible (cas des liposomes dans les collyres, émulsions...), cela doit être justifié.

Le point 25 est ainsi modifié :

« La préparation aseptique en système ouvert est ~~de préférence~~ associée à une filtration stérilisante (filtre stérilisant à 0,22µm) **sauf exception justifiée.** »

## III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

## IV. Ligne directrice n°4 : Préparation de médicaments radiopharmaceutiques et Glossaire

Experts ponctuels

M. Debordeaux et Mme Rizzo-Padouin

### Présentation et commentaires des membres du CSST sur le dossier :

Les membres du CSST souhaitent qu'un délai de mise en application de cette ligne directrice soit précisé lors de la publication de celle-ci. Certaines dispositions de cette ligne directrice pourraient engendrer notamment des aménagements de locaux et des achats d'équipements qui au vu des contraintes budgétaires pour les PUI doivent être pris en compte. Ceci permettrait également une meilleure visibilité pour le renouvellement des autorisations des pharmacies à usage intérieur fin 2022. Ce délai qui pourrait être au minimum de 6 mois mais qui reste encore à définir devra être précisé dans la décision de publication des Bonnes pratiques de préparation prise par le directeur général de l'ANSM. La question du délai d'application des Bonnes pratiques de préparation se pose également pour l'ensemble des textes.

#### Principes et point 5. des locaux et équipements

Pour plus de clarté dans le texte, le terme « produits radiopharmaceutiques » est remplacé par « trousse, précurseurs et générateurs ».

#### Locaux et équipements

Point 9. Il est précisé que le cahier de suivi peut être dématérialisé. Ce point sera également mis dans les chapitres généraux.

Points 15 et 16. Les paragraphes 15 et 16 sont inversés, le local et le sas devant être en surpression. Point 15. Remplacer « environnement extérieur » par « locaux adjacents » car la cascade de pression est effective entre chaque local. Les paragraphes sont ainsi modifiés :

15. **Ces locaux** munis d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue...

16. **Ils** sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur **aux locaux adjacents** »

Point 21. Il existe une diversité d'automates mobiles de préparation ou préparation/administration des doses unitaires de médicaments radiopharmaceutiques. Quel que soit l'automate utilisé, le local de manipulation doit permettre d'éviter toute contamination radioactive ou microbiologique. La phrase est ainsi modifiée :

« Un local ou à défaut une zone dédiée, permet les manipulations des automates mobiles en amont de l'administration (...)  ~~dans un environnement garantissant une qualité microbiologique des doses de médicaments radiopharmaceutiques à administrer~~ **pour éviter toute contamination radioactive ou microbiologique.** »

Point 33. Automates de radiosynthèse : la production d'un rapport de synthèse est ajoutée.

« 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 (...) **avec production d'un rapport de synthèse.** »

Point 34. Il est précisé que l'utilisation des cassettes se fait après validation pharmaceutique sur site **par le radiopharmacien responsable des préparations radiopharmaceutiques.**

Qualification et maintenance – Tableau 1 : *exemples de tests de qualification et fréquences minimales de requalification*

Il est ajouté la notion d'équipement dans le premier titre du tableau « Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones/pièces **et équipements** de la ZAC au repos. »

Cette modification sera également effectuée dans la LD1 préparation de médicaments stériles.

Afin d'harmoniser ce tableau entre la LD1 et la LD4, les contrôles particulière et microbiologique pour les postes à flux laminaire seront ajoutés dans la LD1.

## Préparation

Point 81. Afin de différencier les étapes de préparation, la précision suivante est ajoutée en fin de phrase : « L'étape de filtration stérilisante qui s'en suit est conduite dans une enceinte blindée équipée de sas ou une hotte à flux d'air laminaire verticale de classe A dans un environnement contrôlé au minimum de classe C ».

Point 85. Le texte indique « Les étapes de radiomarquage d'éléments figurés du sang sont conduites dans une enceinte blindée ou une hotte à flux d'air laminaire vertical, munie de dispositifs de radioprotection adaptés, de classe A, placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C ».

Les membres du CSST s'accordent sur le fait que par rapport à la LD1 préparations de médicaments stériles des Bonnes Pratiques de préparation, dans ce cas, l'environnement devrait être « d'au minimum de classe B ». Les étapes de radiomarquage d'éléments figurés du sang sont toujours effectuées dans un local spécifique. Après discussion sur les pratiques actuelles (étape de marquage, centrifugation, étuve...) la classe C est conservée.

## Conditionnement

Point 88. Il est discuté l'ajout sur l'étiquette des préparations radiopharmaceutiques du numéro de lot. Il n'est pas possible de mettre sur l'étiquette deux numéros (un numéro d'enregistrement et un numéro de lot) notamment sur l'étiquette de la dose à administrer au patient. Au vu des pratiques actuelles le numéro d'enregistrement est conservé dans le texte et sa définition sera mise dans le glossaire.

## Sous-traitance des préparations radiopharmaceutiques

Point 128.

La notion de stockage en attente de distribution est ajoutée au début du paragraphe. Le terme « distribution » est conservé, c'est celui qui est mentionné dans les autorisations délivrées par l'Autorité de Sureté Nucléaire :

« **Le stockage en attente de distribution**, la distribution et le transport des préparations radiopharmaceutiques sous-traitées respectent la réglementation afférente aux rayonnements ionisants ».

La notion d'hygiène à respecter avant toute distribution et pendant le transport sera ajoutée dans le Chapitre 7 des bonnes pratiques de préparation.

Le texte ainsi amendé est adopté par tous les membres du Comité.

Ce texte sera mis en enquête publique pour une durée de 3 mois.

## GLOSSAIRE

La définition de « Préparation de dose de médicament radiopharmaceutique à administrer » est ajoutée : Opération de conditionnement unitaire d'un médicament radiopharmaceutique pour un patient donné, selon la prescription médicale, permettant son administration et dont l'activité (radioactive) à une date et heure données est, le plus souvent, adaptée au poids du patient. Le conditionnement unitaire est en conformité avec les exigences d'hygiène et de radioprotection.

La définition de la radioprotection est modifiée :

Ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes directement ou indirectement, y compris lors des atteintes portées à l'environnement.

Les définitions que l'on trouve également dans les chapitres généraux (reconstitution, contamination et préparations pharmaceutiques) seront revues en même temps que le glossaire général.

Le glossaire ainsi amendé sera mis en enquête publique pour une durée de 3 mois en même temps que la LD4.

### V. Publication des Bonnes Pratiques de Préparations : chapitres généraux, LD1 (Préparations de médicaments stériles) et Glossaire

Les membres du CSST sont interrogés sur l'intérêt d'une publication dans un premier temps des chapitres généraux, LD1 (Préparations de médicaments stériles) et du glossaire associé aux chapitres généraux et à la LD1. Les 3 autres lignes directrices concernant la préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement (LD2), les préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine (LD3) et les préparations radiopharmaceutiques (LD4) auraient une parution décalée.

Les membres du CSST sont d'accord pour publier dès que possible les chapitres généraux, la LD1 et le glossaire. Ils souhaitent également que la LD2 concernant la préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement soit publiée en même temps ce qui permettrait notamment aux PUI de disposer de ces documents en vue du renouvellement des pharmacies à usage intérieur par les Agences Régionales de la Santé.

La LD2 sera mise à l'ordre du jour du prochain CSST afin de discuter des commentaires reçus lors de l'enquête publique et sera ensuite publiée avec les chapitres généraux des bonnes pratiques de préparation, la LD1 et le Glossaire. Le délai de mise en application de ces textes reste à définir.

**VI.** Ligne directrice n° 3 et Glossaire - Préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris préparations de médicaments expérimentaux

Les discussions portent sur le champ d'application de cette ligne directrice notamment par rapport aux articles du Code de la Santé Publique définissant les préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, les médicaments expérimentaux et auxiliaires et par rapport à la définition des recherches impliquant la personne humaine.

Différents exemples sont cités afin d'avoir une vision globale des différentes préparations que les PUI peuvent être amenées à préparer : les cas de la préparation de médicaments expérimentaux, de médicaments auxiliaires, de médicaments de thérapie innovante (MTI) ...sont discutés.

Pour les MTI, la différence entre « une mise sous forme appropriée » et « une reconstitution » est soulevée. Il est également nécessaire de vérifier si l'ensemble des Bonnes pratiques de préparation peut s'appliquer aux MTI.

Au vu de ces discussions une proposition sera faite par l'ANSM afin de prendre en compte tous ces éléments.