

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé



DIRECTION RÉGIONALE DES
AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES

10 JUIN 2009

DE BOURGOGNE
COURRIER ARRIVÉ

JE FRANÇAISE

→ REPS

Saint-Denis, le 04 JUIN 2009

Direction de l'Inspection et des Etablissements

Dossier suivi par : Stéphane DESPINIS
Tél. +33 (0) 1 55 87 39 71
Fax. +33 (0) 1 55 87 39 72
E-mail : stephane.despinis@afssaps.sante.fr

Le Directeur Général

à

Monsieur le Directeur Régional des
Affaires Sanitaires et Sociales
DRASS de Bourgogne
Inspection Régionale de la Pharmacie
A l'attention du Pharmacien Inspecteur
Régional
2, place des Savoirs
21000 DIJON

Objet : Qualité de l'environnement des préparations de médicaments contenant des radionucléides
dans le cadre des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)

N/Réf : Courriel Afssaps du 07 octobre 2008 à la Drass Basse-Normandie

A la suite d'une demande de clarification sur la qualité de l'environnement des préparations de médicaments contenant des radionucléides de la part des inspections régionales de la pharmacie, les précisions suivantes sont apportées, après consultation de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN), sur la protection vis-à-vis des rayonnements ionisants.

Positionnement du problème

Le paragraphe 9.3.4.1. des BPP "Préparation aseptique en système clos" ne comporte pas d'exigences en termes de propreté à l'intérieur de l'enceinte blindée : cette dernière être située dans un local de classe D. En revanche, le paragraphe 9.3.4.2 "Préparation en système ouvert" demande explicitement une hotte à flux d'air laminaire de classe A dans un environnement au moins de classe C. Ces secondes exigences concordent avec celles des préparations aseptiques associées à la filtration stérilisante du chapitre sur la préparation des médicaments stériles. On constate que l'un des deux paragraphes comporte donc des exigences plus précises. La problématique porte donc sur l'existence d'exigences détaillées pour la qualité de l'air contenu dans l'enceinte blindée destinée à préparer des médicaments contenant des radionucléides.

Enceinte blindée et hotte à flux d'air laminaire

Une première réflexion concerne l'interaction entre la réglementation pharmaceutique et la réglementation sur les rayonnements ionisants. En France, les manipulations sur les radionucléides, quelle que soit leur complexité, doivent être réalisées en enceinte blindée en dépression (cf BPP 9.3.4.), c'est-à-dire dans un espace clos. Il est à noter que d'autres pays n'ont pas les mêmes exigences, d'où des divergences dans les textes européens à ce sujet. Il est à préciser également que le texte PIC/S du « Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments », référence PE 010-2, ne donne pas d'indication particulière à ce sujet, si ce n'est l'évocation du cas général des préparations de médicaments stériles contenant des substances dangereuses, sans préciser dans quels équipements doivent être manipulés les radionucléides.

L'ASN tolère l'utilisation d'une hotte pour les marquages cellulaires (qui ne rentrent pas dans le champ des BPP au titre de la radioprotection). Ces hottes peuvent être fournies avec des options de blindage ou blindées "artisanalement" par les établissements de santé. Certains radiopharmaciens, parmi ceux réalisant des préparations destinées à l'expérimentation, estiment qu'il faut également une hotte pour l'étape de filtration stérilisante terminale. Les préparations en question sont de "vraies" préparations de médicaments de A à Z et non pas des "reconstitutions" à partir de composants tous stériles, comportant plus ou moins de manipulations, auxquelles il est difficile de donner une définition générale. Sur le terrain, l'ASN n'a pas encore constaté l'utilisation de hotte pour ces types de préparations.

En pratique, l'application des BPP à la préparation des médicaments contenant des radionucléides en système clos, exige l'utilisation d'une enceinte blindée et non pas de hotte (cf BPP 9.3.4.1.).

Types de préparations

De plus, la terminologie du paragraphe 9.3.4.1 "Préparation aseptique en système clos" avec une enceinte blindée, compte tenu des BPP et des dispositions existantes sur la radioprotection, est considérée comme assimilable à une préparation en système clos.

Il faut considérer la complexité des manipulations qui peuvent être réalisées dans les radiopharmacies :

a). La mise en seringue d'une solution prête à l'emploi n'est pas considérée comme une préparation pharmaceutique relevant du monopole pharmaceutique (arrêt du Conseil d'Etat du 3 février 1999, req. n°193381). En conséquence, les BPP ne s'appliquent pas à ces manipulations qui relèvent de la seule réglementation sur les rayonnements ionisants. Dans l'attente de la révision des textes, il est nécessaire de considérer l'arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radio-éléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales et la note d'information annexée à la lettre DGSNR/SD9/n°0921/2005 du 5 août 2005. Celle-ci dispose que la mise en seringue d'une solution prête à l'emploi de radiopharmaceutiques doit impérativement s'effectuer dans l'enceinte blindée, à moins d'avoir recours à un dispositif automatisé radioprotégé de préparation. Cependant, en considérant le risque inhérent à certains médicaments radiopharmaceutiques (c'est le cas de toutes les molécules fluorées et de la plupart des molécules iodées), cette opération doit être réalisée dans l'enceinte blindée située dans les locaux de la radiopharmacie auxquels s'appliquent les dispositions des BPP (cf. Glossaire : « Reconstitution » et chapitre 9.3).

b). Parmi les autres manipulations complexes de reconstitution, la plus complexe peut être prise comme exemple à titre de cas défavorable. Elle comporte 2 transferts successifs : l'éluat de technétium est transféré dans le flacon tampon, le vecteur est reconstitué avec du NaCl, puis transféré dans le flacon de technétium (comme le cas du Neurolite® de BMS, par exemple). En aucun cas, les flacons ne sont ouverts, c'est la raison pour laquelle ces préparations ont été assimilées à des préparations en système clos.

L'application du chapitre "Préparation des médicaments stériles", conduit à revendiquer une classe A pour ce type de manipulations.

Historique du texte et pratique pour les deux cas précédents

Un groupe de travail ASN/IRP a élaboré un rapport sur le thème de la radiopharmacie qui a été présenté à la journée d'échanges du 18 septembre 2007 (Cf pages 11 et 12 de ce rapport, qui ne met pas en évidence d'exigences en termes de classe A). Une surveillance de l'intérieur de l'enceinte blindée est recommandée.

Le dossier du CNHIM de novembre-décembre 2005 décrit les mêmes conditions de préparation.

Est-ce qu'il existe des enceintes blindées de classe A ?

Pour finir, il convient d'être prudent sur la notion d'enceinte blindée de classe A en activité. En effet, les équipements proposés à ce jour ne sont pas conçus comme des isolateurs et en particulier, ils ne

comportent pas de sas permettant la décontamination du matériel entrant, ni de double porte permettant un transfert de matériel décontaminé. Il faut donc rester critique au vu de la documentation commerciale des fournisseurs d'enceintes blindées qui revendiquent un environnement de classe A. A ce jour, il n'existe pas d'enceintes blindées avec système de décontamination type sas pour les médicaments contenant des radionucléides.

Il semble qu'il faut être prudent sur la validation de ces équipements en activité à une plus grande échelle, étant donné les lacunes de leur conception et prendre en considération leur coût considérable (environ 110 000 euros). Les professionnels réclament désormais des études démontrant l'intérêt des nouvelles exigences réglementaires par rapport au surcoût engendré. Il convient aussi de considérer la nature des activités effectivement réalisées (cf. ci-dessus), au vu d'une analyse de risques préalable permettant de justifier le choix des installations et équipements, de leur conception avec leurs solutions techniques.

Si les fabricants d'enceintes mettaient au point des sas de transfert, d'autres points seraient également à évaluer comme la compatibilité des durées de décontamination du matériel entrant avec la demi-vie très courte des radionucléides utilisés pour les traitements ou les diagnostics en urgence.

Conclusion

Ainsi, en considérant les éléments ci-dessus, les préparations radiopharmaceutiques sont à effectuer au sein d'une enceinte blindée ventilée en dépression, pour tenir compte du risque inhérent à la nature des molécules radiopharmaceutiques constituant ces préparations et des dispositions énoncées dans les chapitres « Préparation des médicaments stériles », « Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » des BPP qui s'appliquent comme précisé au point 9.1. des BPP. Comme précisé au point 6.5.3. des BPP, il convient de choisir les installations et équipements au vu d'une analyse de risques préalable et documentée, notamment en termes de conception, prenant en compte les contraintes techniques des installations et la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement.

En ce qui concerne les problèmes de conception des enceintes blindées ventilées en dépression, dans les cas où la classe A ne peut pas être atteinte techniquement en activité, à cause de perturbations et de la forte dépression des flux, il reste nécessaire de disposer de niveaux de filtration de type H14 ou U15 et d'un taux de renouvellement horaire de l'air suffisant pour obtenir une qualité de l'air permettant de réaliser de la préparation aseptique. Cette qualité de l'air doit être objectivée par les contrôles en continu réalisés lors des opérations de fabrication. En effet, ces paramètres fondamentaux à prendre en compte sont essentiels pour libérer les préparations et les utiliser dans de très brefs délais, dans la mesure où les résultats des tests de stérilité ne peuvent pas être connus au moment de l'utilisation.

D'autre part, il est admis que d'autres méthodes que celles décrites dans les BPP sont en mesure de répondre aux principes d'assurance de la qualité ; ce guide ne devrait, en aucune façon, freiner l'évolution de nouvelles technologies ou de nouveaux concepts, à condition qu'ils aient été validés (notamment par une analyse de risques) et qu'ils procurent un niveau de garantie au moins équivalent à celui prévu par ce guide.

Il est également utile de considérer les autres textes applicables, notamment ceux sur la radioprotection qui sont en cours de réactualisation, l'aspect pharmaceutique n'étant que l'une des contraintes à prendre en compte pour la réalisation de ces préparations radiopharmaceutiques au sein d'une PUI ou non.

Adjoint au Directeur de l'Inspection et des
Établissements

Copies :

- Syndicat National des Radiopharmaciens
- Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire

Xavier CORNIL