

Mise au point
Préparations magistrales en radiopharmacie : contraintes liées
à la mise en place

Magistral preparation in nuclear medicine departments: Requirements for their realization

M.-D. Desruet^{a,*}, C. Bolot^b, F. Bourrel^c, A. Francois-Joubert^d, I. Couret^e, M. Pelegrin^{f,g},
E. Ouhayonⁱ, M.-L. Biechlin-Chassel^d, S. Lao^h, R. Sauvanⁱ,
groupe de radiopharmacie de l'Acomen^j

^a Radiopharmacie, clinique universitaire de médecine nucléaire, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^b Radiopharmacie, hospices civils de Lyon, groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

^c Services de pharmacie et médecine nucléaire, centre hospitalier d'Avignon, 84902 Avignon cedex 9, France

^d Médecine nucléaire et Radiopharmacie, centre hospitalier de Chambéry, rue Pierre-et-Marie-Curie, 73000 Chambéry, France

^e Service de médecine nucléaire, hôpital Lapeyronie, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^f Institut de recherche en cancérologie (IRCM), 34298 Montpellier, France

^g Service de médecine nucléaire, hôpital Purpan, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

^h Service de médecine nucléaire, CHU Hôpital de l'Archet, 151, route de Saint-Antoine-de-Ginestière, BP 3079, 06202 Nice cedex 3, France

ⁱ Service de médecine nucléaire, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France

^j Acomen, 75, rue Professeur-Truc, BP 4166, 34091 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 4 juin 2010 ; accepté le 9 juin 2010

Disponible sur Internet le 23 août 2010

Résumé

L'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques (MRP) dans les services de médecine nucléaire français est soumise à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et leur développement se heurte à des considérations économiques du fait d'un marché commercial réduit. Une mise à disposition par les radiopharmacies sous le statut de préparation magistrale peut être envisagée et est réalisée dans d'autres pays européens. La mise en œuvre de ces préparations magistrales radiopharmaceutiques est contraignante en termes de locaux, équipements, matières premières et produit fini de qualité pharmaceutique selon les bonnes pratiques de préparation (BPP) et engage la coresponsabilité médicale et pharmaceutique. Elle doit être évaluée au cas par cas en termes de qualité et de sécurité pour le patient. Cependant, ce statut est adapté pour répondre à des besoins particuliers pour un patient donné et non dans le cadre de développement de médicament. Un statut particulier de préparation par des radiopharmacies spécialisées, établissements pharmaceutiques, avec autorisation préalable par l'autorité compétente selon un dossier pharmaceutique défini conviendrait mieux et permettrait aux patients un accès à des traitements ou scintigraphies performants dans tous les centres de médecine nucléaire approvisionnés par ces radiopharmacies.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Préparation magistrale ; Réglementation ; Médicament radiopharmaceutique ; Radiopharmacie ; Bonnes pratiques de préparation

Abstract

Use of radiopharmaceuticals in French nuclear medicine departments depends on marketing authorization and their development may be compromised by a limited return on investment. As an alternative, radiopharmaceuticals may also be prepared in the form of a magistral preparation, like in some European countries. In this case, these preparations are subjected to restrictions and requirements for radiopharmacies relating to quality assurance, facilities and equipment, quality of starting materials and final radiopharmaceutical products defined in French good preparation practice. Labelled tracers used as magistral preparations have to be prepared under the full responsibility of a radiopharmacist and used under the responsibility of the prescribing physician. Conditions of sufficient guarantees for the safety of the patient and adherence to

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : MDDesruet@chu-grenoble.fr (M.D. Desruet).

pharmaceutical rules must be evaluated individually. However, this form of preparation intends to supply specific medical needs for an individual patient and is not an answer in the framework of development of radiopharmaceuticals.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Magistral preparation; Regulations; Radiopharmaceuticals; Good manufacturing practice

1. Introduction

Un certain nombre de molécules radiomarquées présentant un intérêt clinique reconnu en médecine nucléaire ne sont pas commercialisées en France.

L'intérêt industriel pour ces molécules est peu envisageable sur le plan économique du fait d'un marché commercial réduit. La multiplication de telles spécialités radiopharmaceutiques disponibles ne peut donc être envisagée alors que ces traceurs sont potentiellement intéressants en routine clinique. Le problème est d'autant plus crucial que le développement de la tomographie par émission de positons (TEP) en France a laissé espérer l'utilisation *in vivo* de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques (MRP) marqués avec des émetteurs β^+ , autres que le 2- ^{18}F fluoro-2-déoxy-D-glucose, tels que la ^{18}F fluoro-thymidine, la ^{18}F fluoro-choline, le ^{18}F fluoro-misonidazole et les traceurs marqués au gallium 68.

Se pose donc la question de la faisabilité pour les MRP qui ont fait l'objet d'études précliniques et cliniques étayées scientifiquement et qui ont démontré leur non-toxicité mais qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Quel peut être leur statut ?

Certains spécialistes de médecine nucléaire se sont tournés vers un statut particulier du médicament : la préparation magistrale [1].

Cela, d'autant plus que, suite au rattachement réglementaire de la préparation des MRP à la pharmacie à usage intérieur [2], la présence d'un pharmacien, spécialisé en radiopharmacie, est obligatoire [3]. Ce dernier assure la responsabilité de ces préparations magistrales.

Toutefois, avant d'étendre cette pratique à tous les centres de médecine nucléaire, il est intéressant de se pencher plus en détails sur le statut de préparation magistrale en radiopharmacie et de vérifier s'il répond dans tous les cas à la problématique posée : celle de l'utilisation de MRP non commercialisés.

Les préparations de MRP expérimentaux rendues nécessaires par les recherches biomédicales ne sont pas concernées par ce texte car leur fabrication et leur utilisation clinique sont très encadrées et nécessitent des autorisations [4] de la part des autorités compétentes : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Autorité de sûreté nucléaire (ASN).

2. Contexte réglementaire relatif aux préparations magistrales et médicaments radiopharmaceutiques

Il n'est pas inutile de rappeler très rapidement les définitions du Code de la santé publique :

- médicament radiopharmaceutique [5] : médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes

radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

- préparation magistrale : tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit faisant l'objet d'une sous-traitance sous conditions [5,6] ;
- préparation hospitalière : tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Afssaps dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la Santé.

Ces préparations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de préparations (BPP) [7].

3. Mise en œuvre des préparations magistrales de médicaments radiopharmaceutiques

Les BPP [7] indiquent dans quelles conditions les réaliser :

- le médecin engage sa responsabilité lors de la prescription et de l'administration de la préparation magistrale. Le pharmacien a la responsabilité de décision et de réalisation des préparations. « En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la dispensation de la préparation ». Le rapport bénéfice–risque est à évaluer avec les médecins nucléaires prescripteurs, avant toute préparation ;
- le radiopharmacien en apprécie la faisabilité. Pour chaque préparation, il doit réaliser un dossier d'évaluation de la faisabilité de la préparation, qui permet de justifier la réalisation ou la non-réalisation de la préparation. L'évaluation doit tenir compte notamment :
 - de l'intérêt clinique,
 - du critère pharmacotoxicologique,
 - du critère pharmacotechnique pour la réalisation technique (locaux, matériel, personnel...),
 - des données documentaires : bibliographie, textes réglementaires en vigueur (monographies de la pharmacopée, guides de bonnes pratiques pharmaceutiques, textes concernant la radioprotection du personnel...);

- le service médical rendu doit être analysé et la sécurité des patients assurée.

3.1. Réalisation de préparations magistrales

Lors de l'évaluation de la faisabilité de la préparation, le radiopharmacien doit vérifier qu'il dispose des moyens pharmacotechniques suffisants.

Il doit disposer de moyens humains (personnel en nombre suffisant et formé) et matériels nécessaires à la réalisation de la préparation magistrale et de son contrôle. Par exemple, si nécessaire, pouvoir disposer d'une chromatographie liquide haute pression (CLHP) couplée à un détecteur UV et à un détecteur de radioactivité pour contrôler la pureté chimique et radiochimique du produit fini.

Les locaux doivent être conformes : par rapport aux règles d'aménagement d'un local en zone contrôlée [8] mais aussi par rapport à la classification des zones à atmosphère contrôlée [7] : ainsi, une préparation réalisée en système clos (contenu à l'abri de l'environnement) devra être effectuée dans une enceinte blindée placée dans un environnement de classe D au minimum, une préparation réalisée en système ouvert (contenu au contact de l'environnement) devra être réalisée dans une hotte à flux laminaire placée dans un environnement de classe C au minimum.

Des contrôles d'environnement portant sur l'air et les surfaces (contrôles particuliers, contrôles microbiologiques d'air et de surface) doivent être réalisés régulièrement en collaboration avec le service d'hygiène.

Les appareillages doivent être qualifiés : les activimètres, radiochromatographe, CHLP, bloc chauffant, balances... doivent être accompagnés d'un certificat d'étalonnage lors de l'installation, puis doivent faire l'objet de contrôles internes et externes avec une périodicité définie selon des bonnes pratiques ou selon les données du fournisseur.

La méthode analytique doit être validée : limite de détection, exactitude, précision des méthodes de dosage, reproductibilité et répétabilité...

Il est nécessaire de s'assurer du respect de la qualité des principes actifs, excipients, solvants... qui entrent dans la composition : il est primordial que tous soient de qualité pharmaceutique de façon à assurer la sécurité du produit pour le patient (BPP [7]) : « Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptionnellement et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physicochimique et toxicologique adaptée et sauf, le cas échéant, dans le cadre de recherches biomédicales ». « Les matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont soit des matières premières à usage pharmaceutique, soit des spécialités pharmaceutiques stériles. Les matières premières utilisées répondent aux spécifications de la pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique ». « Pour la réalisation des préparations, seuls les excipients décrits à la pharmacopée peuvent être utilisés ».

Le radiopharmacien doit identifier, puis effectuer les opérations de contrôle de la qualité [7] :

- si la matière première provient d'un établissement pharmaceutique, le radiopharmacien demande au fournisseur le certificat d'analyse. Au minimum, il doit réaliser l'identification de la matière première ;
- si la matière première ne provient pas d'un établissement pharmaceutique, le radiopharmacien qualifie lui-même la matière première selon les indications de la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et selon la monographie spécifique si elle existe (contrôles physicochimiques pour identification et recherche des impuretés : point de fusion, spectrophotométrie, spectrométrie par résonance magnétique, CLHP, étude de biocharge...).

Le radiopharmacien est garant de la qualité de la préparation terminée : sur la préparation magistrale radiopharmaceutique, le radiopharmacien doit suivre les spécifications de la monographie correspondante de la pharmacopée si elle existe ou établir lui-même les spécifications du radiopharmaceutique final.

Les contrôles suivants doivent au minimum être réalisés [9] :

- identification du radionucléide (spectrométrie gamma, détermination de la période radioactive) ;
- pureté radionucléidique (spectrométrie gamma, détecteur à scintillation liquide...) ;
- pureté radiochimique : radiochromatographie... ;
- pureté chimique : chromatographie... ;
- mesure de la radioactivité, de la radioactivité spécifique (activimètre ou compteur bêta) ;
- dosage de solvant résiduel : chromatographie en phase gazeuse ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
- recherche d'endotoxines, lorsque cela est nécessaire ;
- le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage [7] de la préparation terminée avec les mentions légales.

3.2. Traçabilité des préparations magistrales

En plus du dossier de faisabilité reprenant notamment les données de toxicité, le pharmacien doit avoir mis en place un système d'assurance qualité pour chacune des opérations de la préparation (réception, préparation, conditionnement, étiquetage, contrôles...) et doit assurer leur traçabilité. Pour cela, un dossier de lot doit être constitué contenant tous les documents et informations utiles à la préparation [10].

4. Discussion

L'encadrement des préparations, à l'hôpital et en ville, a beaucoup évolué ces dernières années. En officine, une centralisation des préparations magistrales ou officinales s'est peu à peu mise en place et la sous-traitance par des officines ou par des établissements pharmaceutiques soumis à

autorisation est mentionnée dans le Code de la santé publique [6].

Dans les autres secteurs de la pharmacie hospitalière, hormis la réalisation des poches de nutrition parentérale ou de formes galéniques correspondant à une formulation unique pour un patient, la plupart des préparations répondent à la définition de la préparation hospitalière soumise également à déclaration auprès de l'Afssaps. De même, certaines préparations très techniques (reconstitution de cytotoxiques, préparations de MRP. . .) sont soumises à autorisation de l'agence régionale de santé.

L'exécution de préparations sur prescription médicale constitue un des devoirs du pharmacien, en prenant en compte les besoins thérapeutiques, la prise en charge de chaque profil de malade et en mettant à leur disposition des formes galéniques adaptées. Cependant, sa mise en œuvre est contraignante et doit respecter les BPP, référentiel opposable assurant qualité et sécurité [7].

En radiopharmacie, la préparation de MRP en tant que préparation magistrale pourrait constituer une alternative à l'AMM dans le cas de marché commercial trop réduit ; ainsi, en Allemagne, l'autorité compétente admet une telle possibilité pour un nombre restreint de patients ($[^{177}\text{Lu}]$ [DOTA⁰, Tyr³]octréotate ou traceurs fluorés).

Toutefois, un des premiers écueils est l'évaluation du service médical rendu et de la sécurité de tels médicaments qui doivent reposer sur une analyse des données bibliographiques avec des données de preuve scientifique et technique (faisabilité galénique) suffisantes. Finalement, ne sont concernées que peu de molécules, objet d'un grand nombre de publications.

Un autre problème rencontré est l'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique répondant aux normes BPP (*good manufacturing practices* [GMP]), notamment stériles.

Enfin, le coût ne doit pas être sous-évalué : un investissement lourd au niveau de la radiopharmacie (appareillage coûteux [CHLP. . .], locaux à environnement classé) est à prévoir, les dépenses dues à l'approvisionnement en matières premières produites en petite série et de qualité pharmaceutique sont également importantes et le temps nécessaire en personnel (temps pharmacien, temps préparateur) ne doit pas être négligé. À tout cela s'ajoute enfin le cadre de la prise en charge des préparations magistrales par la sécurité sociale qui exclut le remboursement des préparations « soit ne poursuivant pas à titre principal un but thérapeutique, soit contenant des matières premières ne répondant pas aux spécifications de la pharmacopée, soit susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées. . . » [11].

Il est, par ailleurs, dommageable d'avoir recours à un statut destiné à un seul patient et de ne pas avoir de préparations de qualité « homogène » pour des études multicentriques qui pourraient apporter un niveau de preuve suffisant.

5. Conclusion

Lors de la mise en place d'une préparation magistrale de MRP, le médecin nucléaire et le radiopharmacien s'assurent de

l'intérêt pharmacothérapeutique (rapport bénéfice–risque) et de l'innocuité du MRP. Ensemble, ils engagent leurs responsabilités respectives : si le médecin nucléaire a la responsabilité de la prescription et de l'administration, il est de la responsabilité du radiopharmacien de réaliser une étude de faisabilité sans laquelle les points critiques de la préparation ne peuvent pas être pointés et analysés.

Le coût de ces préparations et la restriction des règles de remboursement ne doivent pas non plus être négligés dans l'évaluation de faisabilité préalable.

Lors de la réalisation, le radiopharmacien s'assure du respect des BPP [12] :

- approvisionnement en matières premières : elles doivent être fabriquées selon les bonnes pratiques de fabrication et doivent être de qualité pharmaceutique [13] ;
- conformité des locaux ;
- équipement adéquat en matériel et qualification des appareillages et méthodes de contrôle ;
- qualité de la préparation terminée :
 - suivant la pharmacopée européenne, pour les MRP faisant l'objet d'une monographie,
 - pour ceux ne disposant pas de monographie, mais dont de nombreux travaux ont été publiés justifiant de l'innocuité et de l'intérêt clinique, il est nécessaire de définir les spécifications internes du produit fini.

Ainsi, une préparation magistrale est à réserver pour des MRP diagnostiques :

- dont l'intérêt clinique et l'innocuité ont été démontrés par des essais expérimentaux ;
- et dont la commercialisation ne peut être envisagée du fait d'un marché trop réduit [14] et à des radiopharmacies équipées en conséquence (moyens humains et matériels).

Le pharmacien garantit la qualité du médicament, gage de sûreté pour le patient et de confiance pour le médecin.

Toutefois, il faut avoir à l'esprit que le statut de préparation magistrale a été créé par le législateur pour répondre à un besoin spécifique : il s'agit d'une préparation destinée à un patient unique sur prescription médicale et non pour une cohorte de patients.

Finalement, le statut de préparation hospitalière serait mieux à même de répondre à la problématique, mais ne peut être appliqué la plupart du temps en l'absence de monographie à la pharmacopée. Une adaptation de ce statut pour des préparations réalisées dans des radiopharmacies, établissements pharmaceutiques spécialisés avec autorisation de distribution à d'autres radiopharmacies, soumises à autorisation par l'Afssaps serait une alternative intéressante pour la discipline ; c'est ce qui est proposé par la Société française de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire (SFMN) dans le cadre de demande de l'autorisation provisoire d'utilisation et de commercialisation pour essais cliniques (Apucec) [15].

La préparation magistrale ne peut certainement pas répondre au développement de nouveaux MRP en routine dans tous les

services de médecine nucléaire, alors que l'obtention d'une Apucec avec assurance de production de médicaments de qualité pharmaceutique dans un cadre médical défini, avec prise en charge du financement par l'assurance maladie, permettrait de trouver une solution à l'absence de disponibilité de médicament radiopharmaceutique d'intérêt clinique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Guilloteau D, Valat C, Verbruggen A. Le médicament radiopharmaceutique : les alternatives à l'AMM. *Med Nucl* 2005;29:162–4.
- [2] Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le Code de la santé publique, JORF 30 décembre 2000.
- [3] Arrêté du 1^{er} décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers, JORF n° 25 du 30 janvier 2004.
- [4] Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la première partie du Code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires), JORF du 27 avril 2006.
- [5] Code de la santé publique, article L.5125-1.
- [6] Code de la santé publique, article L.5125-1 et L.5126-2.
- [7] Bonnes pratiques de préparations, JORF 21/12/2007.
- [8] Arrêté du 30 octobre 1981, JORF du 29 novembre 1981.
- [9] Pharmacopée européenne, 6,0 (01/2008), tome 2, monographie « préparations radiopharmaceutiques ».
- [10] Bonnes pratiques de préparations, JORF 21/12/2007, p. 76–7.
- [11] Décret n° 2006-1498 du 29 novembre 2006.
- [12] The Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Guidelines EANM 2010.
- [13] Décision du 24 juillet 2009 relative aux bonnes pratiques de fabrication, JORF n° 0218 du 20/19/2009 ; BO n° 2009/9 bis et décision du 6 juillet 2007 relative aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives, BO n° 7 du 15 septembre 2007.
- [14] Breeman WAP, Verbruggen AM. The ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator has high potential, but when can we use ⁶⁸Ga-labelled tracers in clinical routine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:978–81.
- [15] Vuillez JP, Desruet MD, Mundler O, Karcher A. Le radiopharmaceutique : situation et perspectives depuis la 8^e Conférence internationale de l'Acomen (Bordeaux, 11–13 mai 2005). *Med Nucl* 2009;33:115–21.