



Anticorps monoclonaux et contaminations croisées

Rencontre des Pharmaciens de la
Région Centre en Oncologie
25 janvier 2011

JF. Tournamille



Composition du Groupe de travail

F. Pinguet: Pharmacien MCU-PH CRLC Val D'aurelle Montpellier - Frederic.Pinguet@valdorel.fnclcc.fr

A. Astier: Pharmacien PUPH - Hôpital H. Mondor - Créteil alain.astier@hmn.aphp.fr

F. Lemare: Pharmacien PH - IGR Villejuif francois.lemare@igr.fr

S. Huile: Chimiste - LFB Biotechnologies - Courtaboeuf HUILLE@lfb.fr

I. Madelaine: Pharmacien PH - Hôpital Saint-Louis isabelle.madelaine@sls.aphp.fr

H. Watier: Médecin PU-PH - CHRU Tours - Immunologiste watier@med.univ-tours.fr

JF Latour: Pharmacien PH - Centre Léon Bérard LYON latour@lyon.fnclcc.fr

F. Blanc-Legier: Pharmacien PH - Institut Sainte-Catherine - Avignon f.blanc-legier@isc84.org

A. Helvig: Pharmacien PH - Institut Paoli Calmettes - Marseille helviga@marseille.fnclcc.fr

JF. Tournamille: Pharmacien PH - CHRU Tours - jf.tournamille@chu-tours.fr



Introduction

- Anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie:
 - Associé ou non à une polychimiothérapie
 - Inspections préconisent leur préparation dans des enceintes distinctes
 - Arguments: Principe de précaution?
 - Recommandations Afssaps: Interprétation?
- Problèmes de contaminations chimiques existe:
 - ++ environnement de la préparation (emballage, extérieur de l'emballage, zones de préparations et logistiques)
 - Protection des personnes manipulant et administrant
 - Et des patients?...

Objectifs du groupe: Rationaliser la réflexion et émettre une recommandation sur la base d'éléments scientifiques et/ou objectifs



Introduction

- Anticorps monoclonaux u
 - Associé ou non à une p
 - Inspections préconisen
 - Arguments: Principe
 - Recommandations A
- Problèmes de contamination
 - ++ environnement de la préparations et logistique
 - Protection des personnes
 - Et des patients?...

**Objectifs du groupe: Rationnel
recommandation sur l**

Recommandations pour la préparation des anticorps monoclonaux dans les Unités Centralisées des Anticancéreux



Promoteur

Société Française de Pharmacie Oncologique

Comité d'organisation

J.F. Tournamille, I. Madelaine

Correspondance : jftournamille@chu-tours.fr - isabelle.madelaine@sls.aphp.fr

Membres du groupe de travail

A. Astier, Pharmacie, Hôpital Mondor, Créteil, France ;
F. Blanc-Legier, Pharmacie, Institut Saint-Gatherine, Avignon, France ;
A. Helvig, Pharmacie, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France ;
S. Huille⁽¹⁾, LFB Biotechnologies Courtaboeuf, France ;
J.F. Latour, Pharmacie, Centre Léon Bérard, Lyon, France ;

F. Lemare, Pharmacie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ;
I. Madelaine, Pharmacie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France ;
F. Pinguet Pharmacie, Centre Val d'Aurelle, Montpellier, France ;
J.F. Tournamille, Pharmacie, Hôpital Bretonneau – CHRU Tours, Tours, France ;
H. Watier⁽²⁾, Immunologie, Hôpital Bretonneau – CHRU Tours, Tours, France ;

(1) & (2) : Experts indépendants non membres de la SFPO : (1) Expert en physico-chimie, spécialiste de la galénique des protéines – (2) Expert en Immunologie, spécialiste de la pharmacologie des anticorps

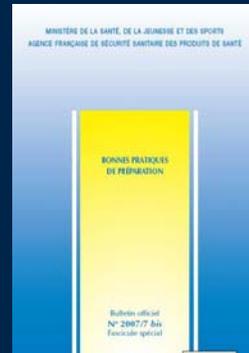
Edition du 25 Janvier 2011



Réglementation

Préparation des médicaments stériles à l'hôpital

France



Europe



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES
FOR THE PREPARATION OF
MEDICINAL PRODUCTS IN
HEALTHCARE ESTABLISHMENTS

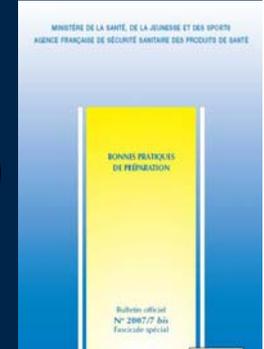
ANNEX 1
GUIDELINES ON THE STANDARDS REQUIRED FOR THE
STERILE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS

USA

(797) PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING—
STERILE PREPARATIONS



BPP (AFSSAPS/HAS)



- **Contamination croisée:** Contamination d'un produit par un autre
- **Campagne:** Mesure technique et organisationnelle limitant la contamination croisée et basée sur la séparation dans le temps.
- Toutes les préparations de présentation semblable sont faites **consécutivement** **ou** dans des **zones séparées** (sans croisement des flux), afin d'éviter tout risque de contamination croisée, ou tout risque de confusion ou d'erreur.
- Anticorps monoclonaux: non cités

GROUPES DE PREPARATIONS DE PRESENTATIONS SEMBLABLES?

A définir?





SFPO: Définition des groupes de préparation

I: Cytotoxiques:

Liste IARC (dont antiviraux)

II: Biomédicaments utilisés chez un patient atteint d'un cancer traité par cytotoxique (notamment anticorps monoclonaux)

III: Biomédicaments utilisés chez patients ne présentant pas de pathologies cancéreuse:

- Anticorps monoclonaux et dérivés sans AMM en oncologie (Remicade;..)
- Anticorps monoclonaux et dérivés avec AMM en oncologie

Avastin DMLA

Rituximab MAI...

IV: Autres médicaments à risques potentiels

(1) Cytotoxiques + Hormones + IS + AV + Anticorps monoclonaux: Connor, T.H., *Hazardous anticancer drugs in health care: environmental exposure assessment*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1076**: p. 615-23.



SFPO: Définition des groupes de préparation

CLASSIFICATION :

Il est possible de définir 4 classes de préparations concernées :

I: Cytotoxiques : Listes NTP, IARC, OSHA, NIOSH, ACGIH

II: Biomédicaments utilisés chez un patient atteint d'un cancer traité par cytotoxique

III: Biomédicaments utilisés

A- en monothérapie chez un patient atteint d'un cancer

B- chez un patient ne présentant pas de pathologie cancéreuse:

Anticorps monoclonaux et dérivés sans AMM en cancérologie

Anticorps monoclonaux et dérivés avec AMM en cancérologie

IV: Autres médicaments à risques potentiels (microbiologique ou chimique)

(1) Cytotoxiques + Hormones + IS + AV + Anticorps monoclonaux: Connor, T.H., *Hazardous anticancer drugs in health care: environmental exposure assessment*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1076**: p. 615-23.



Réglementation

➤ Questions:

- Faut-il préparer les anticorps monoclonaux dans les Unités centralisées?

- Aucune obligation

« Le produit ne comportant ni conservateur antimicrobien ni agent bactériostatique,

les manipulations doivent se faire de manière aseptique » (Rcp Mabthera)

- Préparation de médicaments stériles
- Service rendu pharmaceutique
- Cohérence
- Impact économique



Règlement

➤ Questions:

- Faut-il préparer les anticorps dans les Unités centralisées

- Aucune obligation

« Le produit ne comportant ni conservateur antimicrobien

les manipulations doivent se faire de manière aseptique

- Préparation de médicaments
- Service rendu pharmaceutique
- Cohérence
- Impact économique

PRÉAMBULE

La préparation des médicaments anticancéreux doit être réalisée dans des unités centralisées sous responsabilité pharmaceutique. De simples recommandations ont évolué en obligations réglementaires, notamment depuis le contrat de bon usage [1]. Cette prestation offre non seulement une sécurité en termes de protection de l'environnement, du personnel manipulant et du patient, un circuit du médicament maîtrisé, mais aussi des économies non négligeables (5 à 7%). Soulignons la plus-value pharmaceutique liée aux nombreux contrôles successifs appliqués dans ces systèmes de production. En l'absence de réglementation précise et d'arguments scientifiques, la question se pose de savoir s'il faut préparer les anticorps monoclonaux dans des équipements dédiés [2]. De plus, toute préparation réalisée dans ces unités fait l'objet d'une information sur les précautions à prendre dans les services pour leur utilisation et la gestion des déchets.

ARGUMENTS en faveur d'une préparation des anticorps en unités centralisées

Les anticorps monoclonaux, particulièrement ceux qui sont utilisés en cancérologie, bénéficient donc de ces modes de préparation, bien que dépourvus d'effets cytotoxiques au sens propre. Ils sont très représentés dans le domaine de la cancérologie voire apparentés anticancéreux. Cependant, en l'état actuel des connaissances, ils sont dépourvus d'effets tératogènes, mutagènes et cancérogènes, et par conséquent non inscrits sur les listes de médicaments à risque (NIOSH, IARC...). Néanmoins, les fiches de sécurité MSDS (*Material Safety Data Sheet*) préconisent des mesures de protection individuelle pour l'utilisation de ces produits [3]. La préparation des anticorps monoclonaux ne répond pas aux conditions du chapitre VII des BPP puisque dépourvus de risques pour l'environnement [4]. Ils doivent cependant être préparés dans des enceintes stériles (Cf. selon les termes de leur RCP). Enfin, la préparation centralisée des anticorps monoclonaux permet de réaliser d'importantes économies notamment par l'optimisation des reliquats, par des préparations anticipées ou par série en dose-banding. Un risque d'immunisation par exposition ne peut être écarté (passage transépithélial lié au transporteur FcRn si l'anticorps est une IgG et pour tout biomédicament comportant un Fc d'IgG), mais les conséquences (théoriques) ne porteraient que sur une éventuelle perte de chance de réponse, si le sujet exposé devait un jour recevoir le produit.



Les contaminations chimiques (1/3)

➤ Revue de la bibliographie

- Contaminations externes: plus de 200 articles
 - Modes de contaminations:
 - Vaporisation - Aérosolisation
 - Types de contaminations
 - Lieux de contamination dans une enceinte de préparation:
 - Surface (utilisation d'un champs?)
 - Atmosphère
 - Taux de contamination
- Contamination interne croisée: 0 Article - Travail de Maitrise Universitaire (J. Ramseyer - Suisse)

1. Sessink, P.J., et al., *Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers.* Int Arch Occup Environ Health, 1992. **64**(2): p. 105-12.

2. Sessink, P.J., et al., *Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department.* Pharm Weekbl Sci, 1992. **14**(1): p. 16-22.

3. Connor, T.H., et al., *Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States.* Am J Health Syst Pharm, 1999. **56**(14): p. 1427-32.

4. Schmaus, G., R. Schierl, and S. Funck, *Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry.* Am J Health Syst Pharm, 2002. **59**(10): p. 956-61.

5. Turci, R., et al., *Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods.* J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2003. **789**(2): p. 169-209.

Contamination interne croisée: 0 Article - Travail de Maitrise Universitaire (J. Ramseyer - Suisse)

➤ Contaminations externes

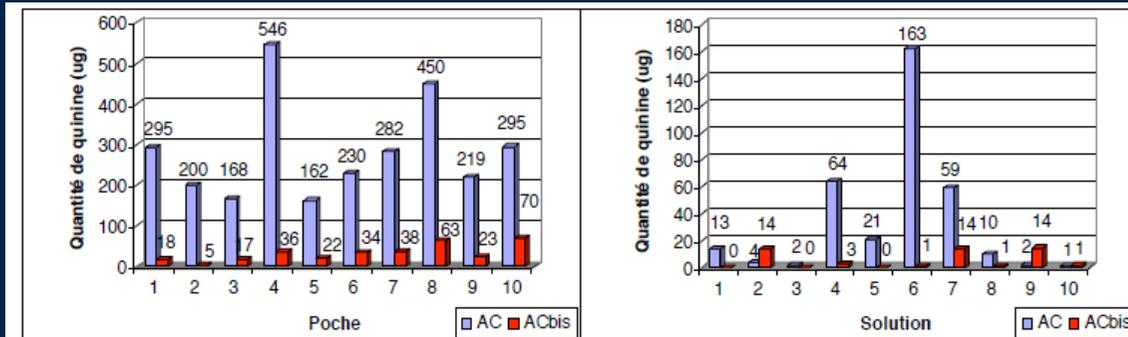


Figure 14 (à gauche): Histogramme de la contamination des dix poches pour l'accumulation de la contamination externe sans nettoyage des flacons (AC) et après nettoyage des flacons (ACbis)

Figure 15 (à droite): Histogramme de la contamination de la solution des dix poches pour l'accumulation de la contamination externe sans nettoyage des flacons (AC) après nettoyage des flacons (ACbis)

➤ Contaminations internes

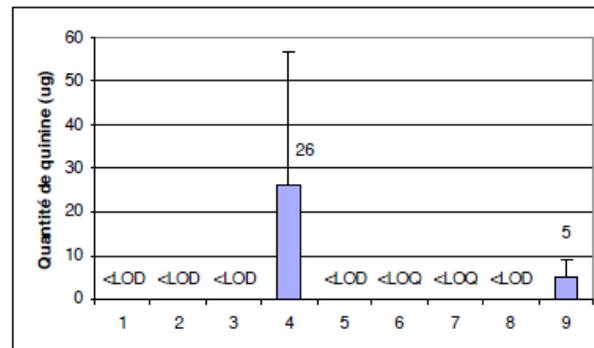


Tableau 8 : Légende de la Figure 17

1	Poche
2	Poche bis
3	Solution bis
4	Gants préparation
5	Gants nettoyage
6	Gants isolateur
7	Gants sprayage extérieur
8	Gants aide-préparateur
9	Sous-gants

Figure 17 : Histogramme de la contamination moyenne des entités avec l'écart-type pour la contamination croisée interne (n=10)



Les contaminations chimiques internes (2/3)

- Simulation d'une quantité de cytotoxique
 - Mode de contamination:
Définition du polluant:
 - Aérosol dans l'atmosphère
 - Contact compresse contaminée
 - Volume mort aiguille (26-92 μ L)
 - Condition de contamination: Matériel nécessaire à la préparation de l'Ac exposé
 - Matériel contaminé:
 - Bouchon du flacon d'anticorps
 - Aiguille
 - Compresses contaminées
 - Le risque est-il réel: Non



Influence des lieux de préparation?

- Préparations dans différents services de soins, sous contrôle pharmaceutique
- Préparations centralisées dans un service, sous contrôle pharmaceutique
- Préparations centralisées à la pharmacie



Les contaminations chimiques

- Analyse du risque de contamination
 - En fonction des pratiques
 - Formation des personnels
 - Utilisation de matériel à UU
 - Préparation simultanée (par le même opérateur)
 - En fonction des matériels utilisés



Fragilité des anticorps monoclonaux

- Impacts prédictifs d'un contact anticancéreux/anticorps
 - Cytotoxique: cible = ADN
 - Quantité
 - Modification de structure?
 - Modification de l'immunogénicité?



Fragilité des anticorps monoclonaux

➤ Impacts prédictifs d'un contact anticancéreux/anticorps

- Cytotoxique: cible = ADN
- Quantité
- Modification de structure?

Le seul mode de contamination s'apparente à une erreur grossière de manipulation tout en concernant un volume restreint de contaminant (aiguille non changée < 0,1 mL)

Conséquences suspectée de contact entre 2 produits :

- **ANTICORPS** = polluant : problème d'immunisation
- **CYTOTOXIQUE** = Polluant (volume < 0,1 mL)

Incompatibilités chimiques :

- **Précipitation** : Le contaminant pourrait a priori provoquer une précipitation par modification du pH, de l'osmolarité ou de la force ionique de la solution. Mais compte-tenu des volumes en contact et des caractéristiques génériques des formulations tamponnées, et d'osmolarité proche de l'isotonie, le risque est négligeable

- **Agrégation** : Le contact avec des surfaces hydrophobes est une source d'agrégation des anticorps. Ceci pourrait générer a priori une perte d'efficacité mais négligeable et potentiellement une réponse immunogène. Néanmoins, les surfaces hydrophobes présentées sont mineures (travaux SFPO en cours) et les temps de contact restent relativement courts (adsorption réversible non covalente)

- **Adsorption du cytotoxique par l'anticorps** : l'adsorption du cytotoxique est a priori possible par liaison non covalente et non spécifique (de nature hydrophobe ou électrostatique). Les liaisons en jeu sont faibles et le cytotoxique serait probablement désorbé lors de l'injection par déstabilisation) ou inactivé. Il y a peu de chance qu'une liaison spécifique intervienne sur un site fonctionnel de l'anticorps et en altère ses propriétés, et ce risque serait négligeable.



Modes opératoires

- Procédures évitant la contamination croisée
 - BPP
 - Dispositifs clos
 - Matériel à usage unique
 - Préparations consécutives
 - Conditionnement de la matière première



Analyse des risques

➤ Respect BPP

- UU
- Préparations consécutives ou par campagne
- Contrôles / formations
- .../...

- Probabilité = ?



Recommandations SFPO

PÉRIMÈTRE de la recommandation

La présente recommandation s'applique aux préparations :

- magistrales injectables (liquides) ou apparentées, reconstitutions aseptiques et mises en forme par transfert stérile.
- dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) dont certaines règles élémentaires sont rappelées en fin de document [4].

Sont exclus : les poudres, les préparations hospitalières et les préparations en système ouvert



• **La contamination externe** ne peut être exclue. Elle concerne les gants, les surfaces et autres zones de préparation/administration. Ces données sont très largement publiées [5-8]. Cette contamination externe est la seule voie de contamination interne (via les surfaces contaminées) possible. En tout état de cause, cette contamination apparaît comme quantitativement faible.

• **Contamination interne:** D'un point de vue théorique, dans le cadre du transfert entre récipients clos qui est la pratique unique en unité centralisée, la contamination externe serait la seule voie possible de contamination interne par l'intermédiaire de souillures de surfaces (aiguille de transfert, septum...). Cependant, il n'existe aucun élément publié objectivant une contamination interne à partir d'une contamination externe dans cette situation de préparation centralisée en système clos. Il a d'ailleurs été démontré dans un excellent travail de l'équipe du Pr Bonnabry, une absence de contamination interne de solutions, y compris dans des conditions défavorables extérieures [9].



EXPOSITION

EXPOSITION	Infirmière	Patient
Liée à une contamination externe	Non exclue Mesures de protections individuelles	Négligeable (aucun contact avec les surfaces contaminées)
Liée à une contamination interne	NA	Néant

Dans le cadre de préparation en série dans la catégorie III, il est recommandé de travailler par regroupement avec changement des gants et des champs et nettoyage avant/après car le risque de contamination externe n'est pas écarté (Cf. Tableau).

Les précautions d'administration pour les infirmières correspondent aux mesures de protection individuelle décrites dans les recommandations (fiches SMDS).

Le seul mode de contamination s'apparente à une erreur grossière de manipulation tout en concernant un volume restreint de contaminant (aiguille non changée < 0,1 mL)

Conséquences suspectée de contact entre 2 produits :

- **ANTICORPS** = polluant : problème d'immunisation
- **CYTOTOXIQUE** = Polluant (volume < 0,1 mL)

Incompatibilités chimiques :

- Précipitation : Le contaminant pourrait a priori provoquer une précipitation par modification du pH, de l'osmolarité ou de la force ionique de la solution. Mais compte-tenu des volumes en contact et des caractéristiques génériques des formulations tamponnées, et d'osmolarité proche de l'isotonie, le risque est négligeable

- Agrégation: Le contact avec des surfaces hydrophobes est une source d'agrégation des anticorps. Ceci pourrait générer a priori une perte

d'efficacité mais négligeable et potentiellement une réponse immunogène. Néanmoins, les surfaces hydrophobes présentées sont mineures (travaux SFPO en cours) et les temps de contact restent relativement courts (adsorption réversible non covalente)

- Adsorption du cytotoxique par l'anticorps : l'adsorption du cytotoxique est a priori possible par liaison non covalente et non spécifique (de nature hydrophobe ou électrostatique). Les liaisons en jeu sont faibles et le cytotoxique serait probablement désorbé lors de l'injection par déstabilisation) ou inactivé. Il y a peu de chance qu'une liaison spécifique intervienne sur un site fonctionnel de l'anticorps et en altère ses propriétés, et ce risque serait négligeable.

