



SFPO

Société Française de Pharmacie Oncologique

Représentant français à l’ ESOP

European Society of Oncology Pharmacy

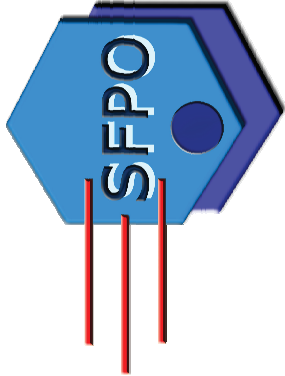


CONTACTS – Membres du Conseil d’Administration

Président : Dr F. PINGUET CRLC Val d’Aurelle, Parc Euromédecine 34298 MONTPELLIER fpinguet@valdorel.fncclcc.fr	Vice-Président : Pr A. ASTIER (Vice-Président de l’ESOP) Centre Hospitalier Henri Mondor AP-HP 51 Av du Maréchal de Lattre, 94010 CRETEIL alain.astier@hmn.aphp.fr	Trésorier : Dr J.-F. LATOUR Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec 69008 LYON LATOUR@lyon.fncclcc.fr	Autres membres du CA : Dr C. BARDIN Hôtel Dieu AP-HP 1 place du Parvis Notre Dame 75004 PARIS christophe.bardin@htd.aphp.fr
Secrétaires: Dr C. OLLIVIER CHU Caen Clémenceau, Av G Clémenceau 14033 CAEN Cedex ollivier-c@chu-caen.fr	Dr D. PREBAY Centre Paul Strauss, 3 rue de la Porte de l’Hôpital, BP 42 67065 STRASBOURG Cedex DPrebay@strasbourg.fncclcc.fr	Dr S. SAIZY -CALLAERT CH Intercommunal 40 avenue de Verdun 94010 CRETEIL Cedex sophie.callaert@chicreteil.fr	Dr I. MADELAINE Hôpital Saint Louis AP-HP 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS isabelle.madelaine@sls.aphp.fr
Trésorière adjointe : Dr C. PIVOT Hôpital Edouard Herriot HCL 69374 LYON Cedex 03 christine.pivot@chu-lyon.fr	Dr J.F. TOURNAMILLE Hôpital Bretonneau CHRU de Tours 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS cedex 9 i.f.tournamille@chu-tours.fr	Dr P. TILLEUL Hôpital Saint Antoine AP-HP 184 rue du Faubourg Saint Antoine 75012 PARIS patrick.tilleul@sacl.aphp.fr	Dr F. BLANC-LEGIER Institut Sainte Catherine 84082 AVIGNON Cedex 02 fblanc-legier@isc84.org

Siège social : Centre Léon Bérard, Service Pharmacie
28 rue Laennec – 69008 LYON
Web : <http://www.sfpo.com>
Association régie par la loi de 1901

Recommandations pour la préparation des Anticorps
Monoclonaux dans les Unités Centralisées des
Anticancéreux



Promoteur

Société Française de Pharmacie Oncologique

Comité d’organisation

JF. Tournamille, I. Madelaine
Correspondance : jf.tournamille@chu-tours.fr - isabelle.madelaine@sls.aphp.fr

Membres du groupe de travail

A. Astier, Pharmacie, Hôpital H. Mondor, Créteil, France ;	F. Lemare, Pharmacie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ;
F. Blanc-Legier, Pharmacie, Institut Saint-Catherine, Avignon, France ;	I. Madelaine, Pharmacie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France ;
A. Helvig, Pharmacie, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France ;	F. Pinguet, Pharmacie, Centre Val d’Aurelle, Montpellier, France ;
S. Huille ⁽¹⁾ , LFB Biotechnologies Courtaboeuf, France ;	JF Tournamille, Pharmacie, Hôpital Bretonneau – CHRU Tours, Tours, France ;
JF. Latour, Pharmacie, Centre Léon Bérard, Lyon, 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

L’ensemble des membres du groupe déclarent l’absence de tout conflit d’intérêt relatif à ces recommandations

Edition du 25 janvier 2011

Ces recommandations ont été rédigées en respectant les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les recommandations de Bonnes Pratiques

PRÉAMBULE

La préparation des médicaments anticancéreux doit être réalisée dans des unités centralisées sous responsabilité pharmaceutique. Il s'agissait à l'origine de simples recommandations qui ont évolué en obligations réglementaires, notamment depuis le contrat de bon usage [1]. Ces dispositions offrent 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 également la plus-value pharmaceutique liée aux nombreux contrôles successifs appliqués dans ces systèmes de production. 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. 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].

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. Très représentés dans le domaine de la cancérologie, ils sont parfois apparentés aux 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 puisqu'ils sont dépourvus de risques pour l'environnement [4]. Ils doivent cependant être préparés dans des enceintes stériles 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.

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.

TERMES ET DÉFINITIONS [4]

- Biomédicament : toute protéine ou glycoprotéine recombinante à usage thérapeutique, les anticorps monoclonaux en faisant partie,
- Contamination croisée : contamination d'un produit A par un produit B dit « polluant »,
- Campagne : mesure technique et organisationnelle limitant la contamination croisée et fondée sur la séparation dans le temps. Elle nécessite des procédures de nettoyage adaptées et validées,
- Préparations consécutives : réalisation des préparations les unes après les autres,
- Préparations en enceintes séparées : nécessite un autre équipement à système de renouvellement d'air.

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)

RISQUES ET MODE DE PRÉPARATION

Pour l'exposition au polluant (cytotoxique), l'application des BPP conduit à la mise en œuvre de mesures permettant de caractériser le risque toxique et le risque de contact pour l'environnement comme **FAIBLE** en cas de préparation en système clos.

Compte-tenu des éléments de la littérature et sous réserve :

- de changer et jeter immédiatement des gants et champs de travail contaminés,
- de jeter les compresses contaminées,
- d'utiliser du matériel de transfert à usage unique par préparation (aiguilles, prises d'air, sets de transferts, seringues...),

- de réaliser les préparations consécutivement,

- **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

possible, via les surfaces contaminées. 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, pratique exclusive 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. 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 extérieures défavorables [9].

En conséquence, dans les conditions normales de manipulation, il n'existe pas de risque de contamination croisée.

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 et 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 et ne concernerait qu'un volume restreint de contaminant (aiguille non changée < 0,1 mL)

Conséquences suspectées 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 de l'anticorps 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'osmolalité proche de l'isotonicité, 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 elle est 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.

En conclusion, la Société Française de Pharmacie Oncologique considère qu'il n'y a pas d'opposition à la préparation de différents médicaments dans le même équipement d'une unité centralisée à la condition que les BPP soient scrupuleusement suivies. Dès lors, il n'y a pas de risque significatif de contamination croisée interne susceptible d'entraîner l'administration au patient de traces d'un médicament qui ne lui est pas destiné.

Avis d'experts

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au **contrat de bon usage** des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

2- Pigneret-Bernard S., Saint-Lorant G. and D. F. (2008).

"Innocuité des anticorps monoclonaux pour le manipulateur : Mythe ou réalité ? A propos d'une enquête de pratiques professionnelles." [Pharm Clin **27**(4):227-233.

3- NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2010

- <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf-12/01/2010>

4- Afssaps (2007). "Bonnes pratiques de préparation."

5- Gilles, L., B. Favier, F. Catillon, C. Dussart, F. Peyron, X. Simoens, J. F. Latour, F. Farsi and P. Biron (2009). "[Improvement of quality of practices for the preparation of cytotoxic drugs: results of a "before-after" study]." Bull Cancer **96**(9): 839-849

6- Crauste-Manciet S, P. J. Sessink, S. Ferrari, J. Y. Jomier and D. Brossard (2005). "Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators." Ann Occup Hyg **49**(7): 619-628.

7- Connor, T. H., P. J. Sessink, B. R. Harrison, J. R. Pretty, B. G. Peters, R. M. Alfaro, A. Bilos, G. Beckmann, M. R. Bing, L. M. Anderson and R. Dechristoforo (2005). "Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies." Am J Health Syst Pharm **62**(5): 475-484.

8- Sessink, P. J., M. C. Van de Kerkhof, R. B. Anzion, J. Noordhoek and R. P. Bos (1994). "Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route?" Arch Environ Health **49**(3): 165-169.

9- J. Ramseyer, F. Sadeghipour, P. Bonnabry – Mesure de la contamination chimique croisée lors de la préparation d'injectables et de formes sèches de médicaments toxiques – Maîtrise Universitaire en Pharmacie – Genève – 2010 - http://pharmacie.hug-ge.ch/lens/tramaitrise/2010_contamination_ramseyer.pdf

http://pharmacie.hug-ge.ch/lens/tramaitrise/2010_contamination_ramseyer.pdf

[www.has-santé.fr_Edition de décembre 2010](http://pharmacie.hug-ge.ch/lens/tramaitrise/2010_contamination_ramseyer.pdf)