

Points sur les difficultés d'application des BPP appliquées aux unités de préparation des médicaments anticancéreux

Table ronde

Modérateur: Denis Brossard CHI St Germain

Mireille Jouannet CHU Clermont Ferrand

Stéphane Despinis Afssaps

Colette Dalous DRASS Ile de France

Catherine Ogé DRASS Pays de Loire

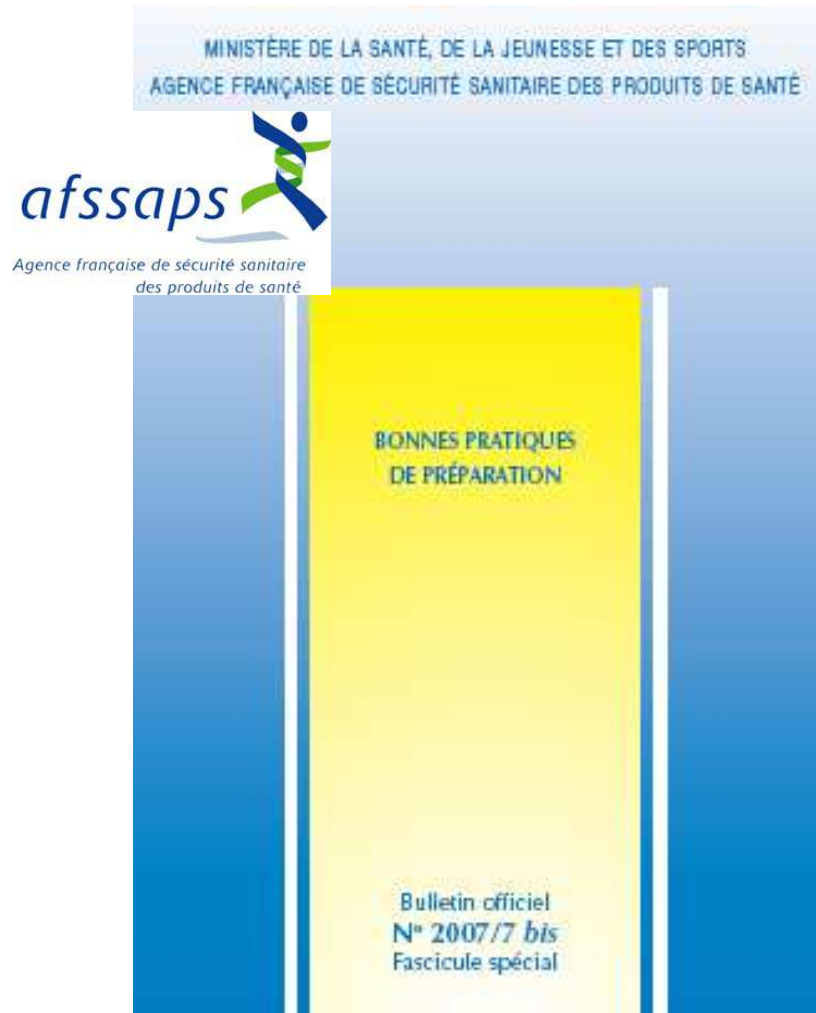
Pierre Leynia CRLCC Paul Papin Angers

EHESP



17/11/2009

Bonnes Pratiques Référentiels Nationaux



France

LD particulières communes PUI/officine

- *Chapitre 6: Préparations stériles*
- *Chapitre 7: Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement*

Points sur les difficultés d'application des BPP appliquées aux unités de préparation des médicaments anticancéreux

- **Les locaux et installations**

Conception, qualification

- **Les procédés**

Validation, contamination croisée, système clos

- **Le personnel**

Nombre, qualification, formation, évaluation

- **Les contrôles et la libération pharmaceutique**

EHESP Table ronde BPP

Locaux – Installations

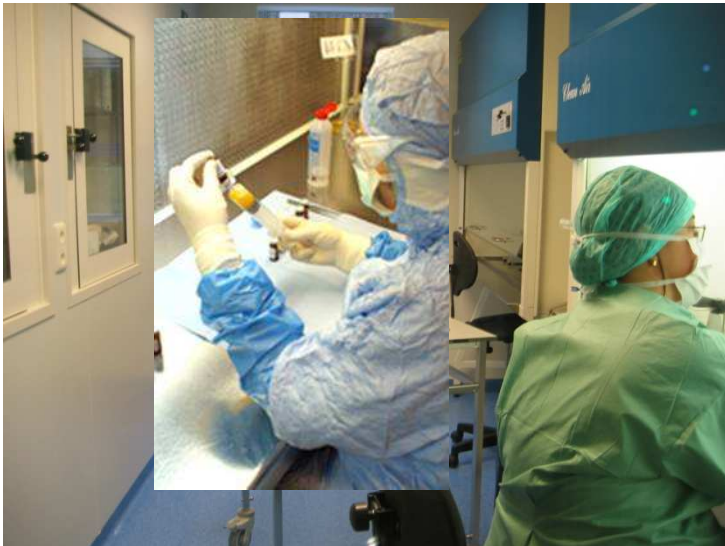
Conception

Qualification

Locaux / Equipements Conception

■ Classe A

- Flux d'air unidirectionnel
- Isolateur





Equipements de fabrication

Isolateur (s)



25. Pharmaceutical Isolator

A containment device which utilises barrier technology to provide an enclosed, controlled workspace.

«Dispositif de confinement qui utilise la technologie barrière pour fournir un environnement de travail contrôlé et fermé»



■ Compounding Aseptic Containment Isolator (CACI)

<797>

Compounding Aseptic Containment Isolator (CACI)—A compounding aseptic isolator (CAI) designed to provide worker protection from expo-

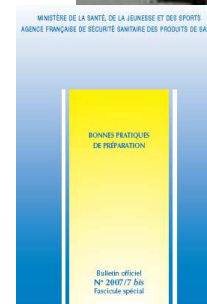
- Conception telle qu'elle permet à la fois de protéger le personnel et de maintenir un environnement aseptique durant les phases de préparation et transfert de matériel.
- Echange d'air (entrant sortant) uniquement sur filtre HEPA minimum.

...borne drug material transfer environment. Air exchange with the surrounding environment should be minimal unless the air is first passed through a microbial retentive filter (capable of containing air the physical size and state pounded. Where volatile l pared, the exhaust air from appropriately removed by ing ventilation.

6.4.3. Isolateur

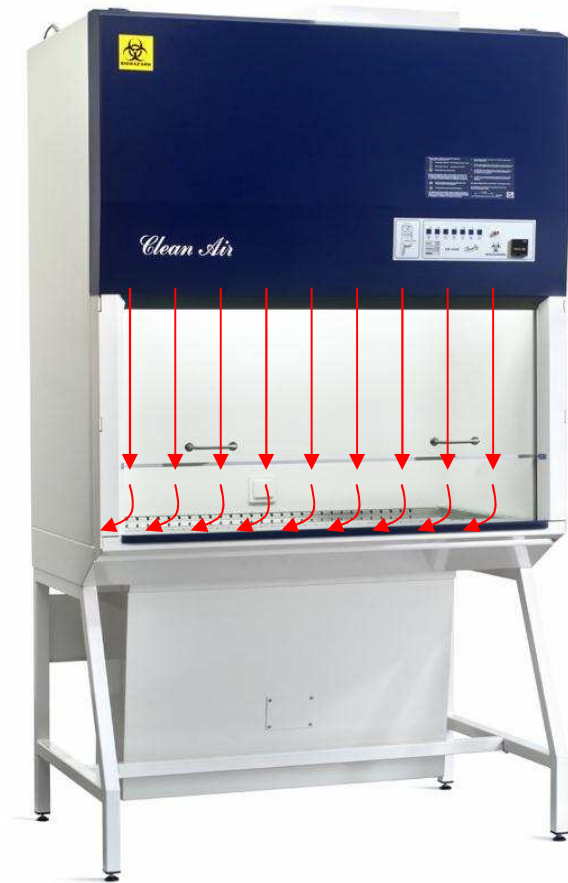
6.4.3.1. Définition

L'isolateur est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement.



Equipements de fabrication

Postes de Sécurité Biologique



〈797〉

- *Caractéristiques dans la NIOSH Alert 2004*

Laminar Flow Cabinets (LFCs) are not suitable for the preparation of hazardous drugs. Biohazard safety cabinets (BSCs) should be used instead, with a vertical downward air flow exhausting vertically from the cabinet and not towards the operator

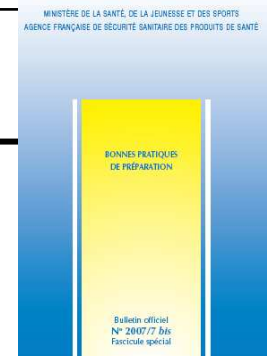


Environnements de fabrication

- Préparation aseptique de produits toxiques

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur dépression	A	C
Isolateur surpression*	A	D
Flux d'air unidirectionnel en ZAC	A	B (risque microbiologique élevé)
		C (risque microbiologique faible)
* Utilisation possible si systèmes de transfert étanches		

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS
AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ



Guides - Qualité particulière

- Zone de préparation

Classe A

- Environnement immédiat

Classes B C ou D

Selon les équipements

le procédé

le niveau de risque

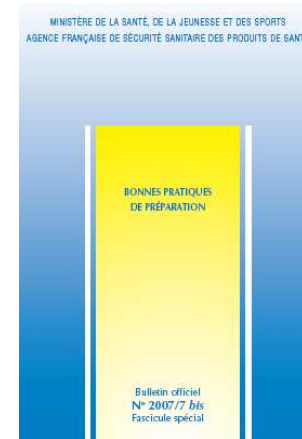
les recommandations

Guides – Environnement immédiat

	Salle Blanche	Isolateur surpression	Isolateur dépression
BPP	C B	D D	C C
PIC/S	D B ou C	D D	D C ou D
USP 797	C	C	C

Locaux / Equipements Conception

- Procédé à «*risque microbiologique faible*»
- Procédé « système clos »



Closed Procedure

A procedure whereby a sterile pharmaceutical product is prepared by transferring sterile ingredients or solutions to a pre-sterilised sealed container, either directly or using a sterile transfer device, without exposing the solution to the external environment.

Systemes de transfert étanches



Transfer Device

A fixed or removable device, which allows material to be transferred into and out of a container or a pharmaceutical isolator, without exposing it to the external environment.

Systemes double portes

- Confinement des produits finis et des déchets

- Maintien de la stérilité

ISO 14644-7 : Minienvironnements isolateurs



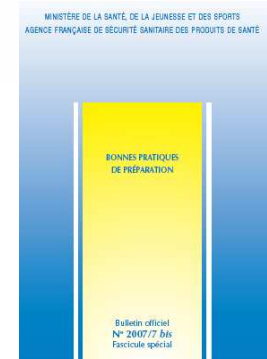


Environnements de fabrication

La zone est en dépression sauf en cas d'utilisation de système de transfert étanche à l'intérieur de la ZAC en surpression.

Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques.

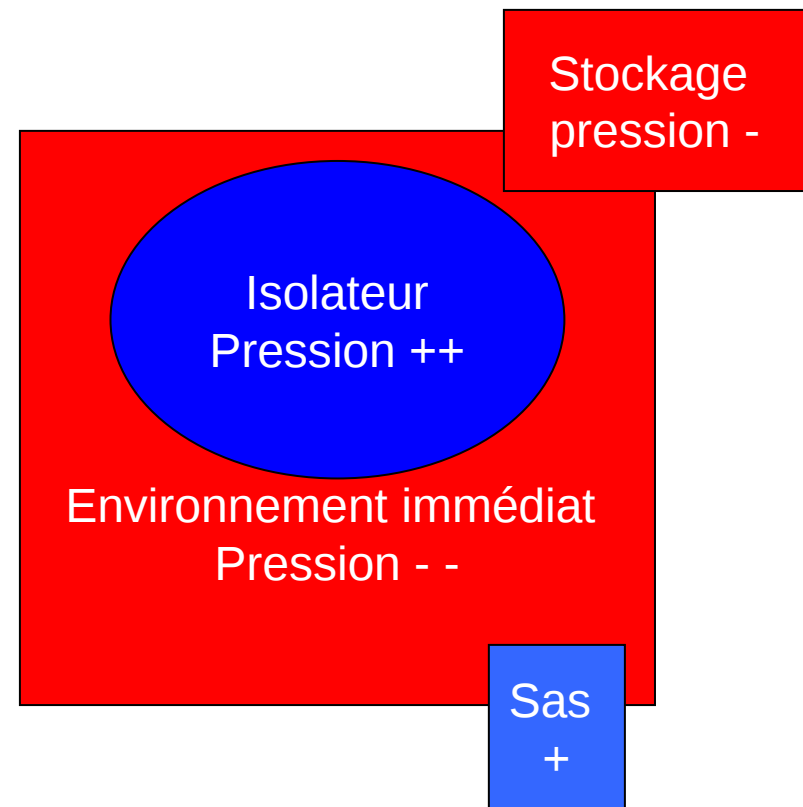
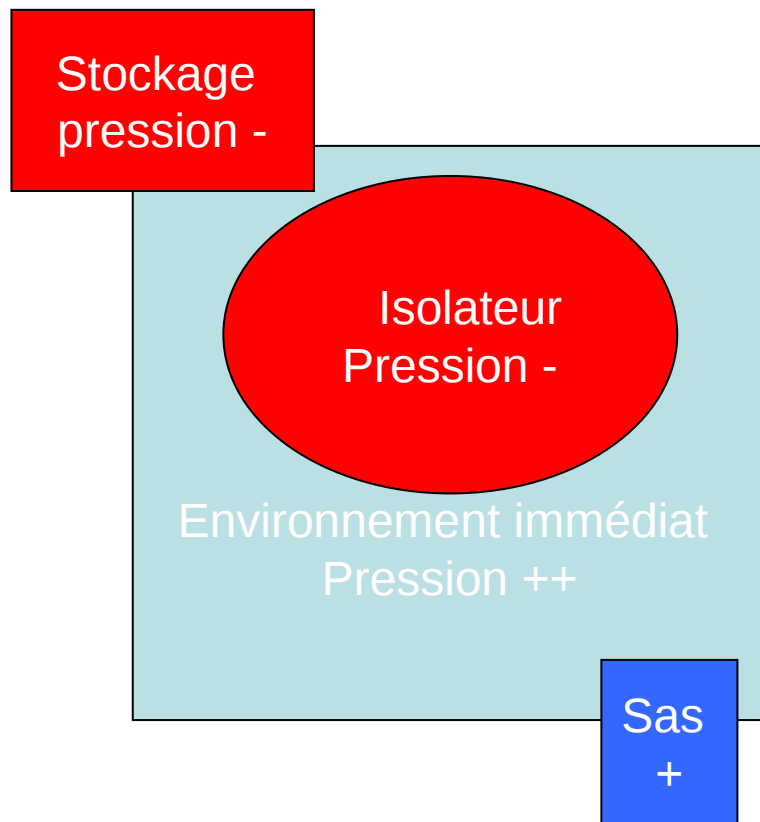
Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.





Différentiels de Pression / conception(s)

- Médicament stérile et toxique
- Répondre à 2 objectifs contradictoires !





Caractéristiques des locaux

Contamination particulaire



=BPP $\langle 797 \rangle$

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules /m ³ de taille supérieure ou égale à			
	0,5 µm	5µm	0,5 µm	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Caractéristiques des locaux

Autres Paramètres Physiques

Valeurs minimales



Grade	Air changes (number per hour)	Air-flow velocity (m/s +/- 20%)	Pressure differential to adjacent low- class room (Pa)
A	N/A	0.45 HLF 0.30 VLF	N/A LFC >15 Isolator
B	>20	N/A	>10
C	>20	N/A	>10
D	>10	N/A	>10

Taux de renouvellement d'air

> 50 volumes/h zone critique
40-50 classe B
30 volumes/h classe C
20 volumes/h classe D

<797>

	Taux renouvellement d'air (vol/h)	Cas particulier <i>Préparations toxiques</i>	Taux renouvellement d'air (vol/h)	P°différentielle (Pa)
		Isolateur (CACI)/BSC		Mini - 2,5
ISO 7	>30	Dans ISO 7	>30	
		Hors ZAC	>12	



Particularités des Locaux cytotoxiques

- Sas
- Communication visuelle/audio
- Transferts entrée / sortie maîtrisés
- Local de stockage séparé de la zone de préparation avec un transfert sécurisé vers la zone de préparation
- Surfaces inertes lisse permettant éviter l'adsorption des contaminants chimiques
- Evacuation d'eau indépendantes
- Evacuation d'air indépendante et CTA autonome
- Renouvellement air suffisant



Caractéristiques *microbiologique* PIC/S (= BPP), *USP <1116>*

Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4h	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant	Vêtements ufc/ plaque
ISO 5	A <1 (<3)	<1 (ND)	<1 (3 + 3 sol)	<1 (3)	ND (5)
	B 10 (ND)	5 (ND)	5 (ND)	5 (ND)	ND (ND)
ISO 7	C 100 (<20)	50 (ND)	25 (5 + 10sol)	ND (10)	ND (20)
ISO 8	D 200 (<100)	100 (ND)	50 (ND)	ND (ND)	ND (ND)

ufc : unité formant colonie

EHESP Table ronde BPP

Procédés

Validation

Contamination croisée

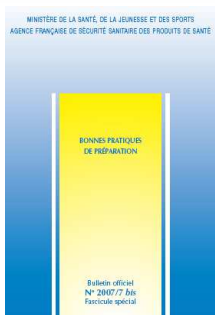
Système clos

Validation du procédé aseptique

55. Process validation of aseptic procedures should be performed by using broth or a similar nutrient media to simulate the aseptic procedure (media fills) and should be performed initially as well as subsequently on a regular basis, according to the risk, and whenever significant modifications have been made to the equipment or to the process. The process simulation test should imitate as closely as possible routine aseptic procedures (i.e. manipulations that are normally conducted) and include the nutrient medium should be non-selective, clarity, concentration medium.

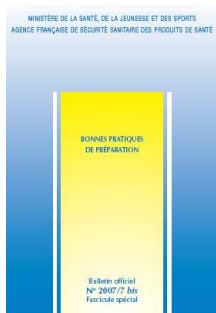


- Validation initiale du procédé
- Requalification périodique
- Chaque fois que modification de l'équipement ou du procédé



Contaminations croisées

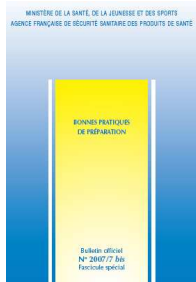
- La prévention de la contamination croisée impose des équipements et installations dédiées en cas de risque toxique.
- Dans des cas exceptionnels, le principe de campagnes de production peut être utilisé si des précautions spécifiques ont été prises et qu'une analyse des risques réalisée.



22. In order to minimise the risk of cross-contamination, facilities should be dedicated. Rooms should be provided for hazardous products e.g. cytostatics, penicillins, biologicals, radiopharmaceuticals and blood products. In exceptional cases the principle of campaign working may be acceptable, provided that specific precautions are taken and the necessary risk assessments have been performed.

Contaminations croisées

- Les locaux sont dédiés



- Cas des anticorps monoclonaux

Pour ces préparations contenant des substances dangereuses, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises en termes de validations préalables et d'application des procédures de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et des matériels utilisés.

Contamination croisée

- Quelles solutions ?
 - Analyser le risque
 - Une enceinte confinée dédiée

EHESP Table ronde BPP

Personnels

Nombre

Qualification

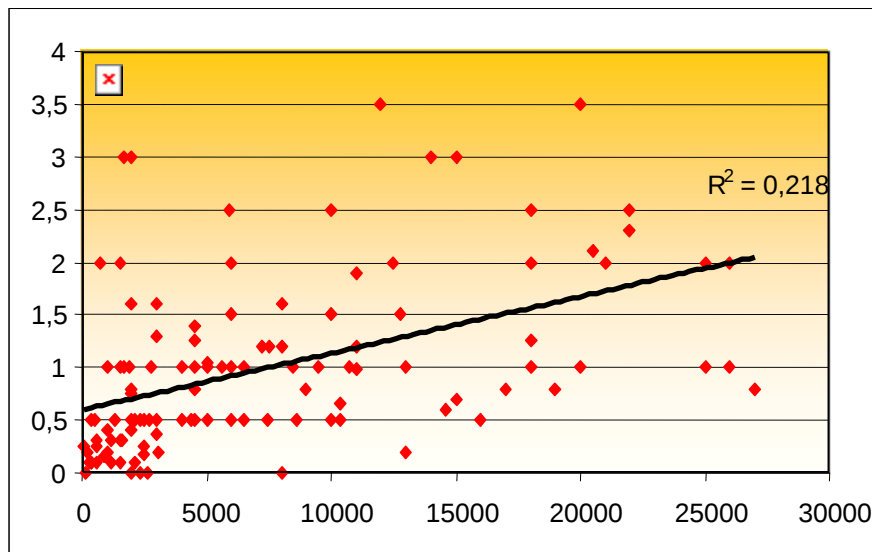
Formation

Evaluation

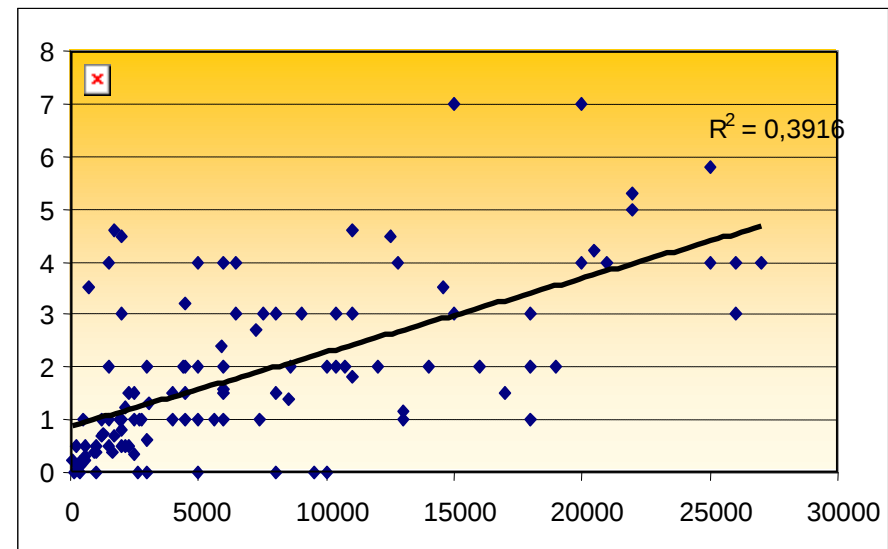
Unité centralisée (7)

Personnel travaillant au sein de l'unité ?

Nombre de pharmaciens (PH, assistant, interne) :



Nombre de manipulateurs (préparateur, IDE) :

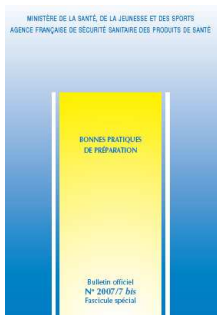


en fonction du nombre de reconstitutions par an

➤ **Aucune corrélation**

Formation Personnel

- Personnel de production
 - Personnel de nettoyage
 - Personnel de manutention
- Formation spécifique
 - Nature des produits toxiques
 - Risques
 - Moyens de protection
 - Habillage adapté à la protection



Formation Personnel

Evaluation

〈797〉

- Le personnel doit être formé et compétent.
- Non seulement sur la fabrication des médicaments stériles mais également sur la qualité chimique, les contrôles.../...
- La formation et l'évaluation du personnel à la préparation des médicaments stériles est obligatoire
 - Evaluation par examen écrit + *media fill test*
 - En cas d'échec, le personnel est immédiatement reformé et réévalué pour correction des défaillances

Evaluation du personnel

- Media Fill Test (*test de remplissage aseptique*)

〈797〉

Conditions

- Chaque manipulateur
 - Validation Initiale
 - Revalidation périodique
 - 6 mois (risque élevé)
 - 1 an (risques faibles et moyen)
- Procédure décrite pour chaque niveau de risque



Support écrit de validation du personnel- outils

Appendix III. Sample Form for Assessing Hand Hygiene and Garbing Related Practices of Compounding Personnel

Appendix V. Sample Form for Assessing Cleaning and Disinfection Procedures

Printed name and position/title of person assessed: _____
Name of facility or location: _____

E _____
Cleaning and Disinfection Practices: The qualified evaluator will mark (x) each space for which the person being assessed has acceptably completed the described activity, prints N/A if the activity is not applicable to the assessment session or N/O if the activity was not observed.*

-	Aseptic or	Daily Tasks:
-		Prepares correct concentration of disinfectant solution according to manufacturer's instructions.
-		Uses appropriately labeled container for the type of surface to be cleaned (floor, wall, production bins, etc.).
-		Documents disinfectant solution preparation.
-		Follows garbing procedures when performing any cleaning activity.
-		At the beginning of each shift, cleans all ISO Class 5 devices, automated compounders, and work surface.
-		Uses a lint free wipe soaked with sterile 70% IPA or other appropriate disinfectant.
-		Removes all compounder components and cleans all ISO Class 5 surfaces.
-		Cleans all counters and easily cleanable work surfaces.
-		Mops floors, using the mop labeled "floors", starting at the wall and working in strokes toward the operator. Moves carts as needed to clean all areas. Mopping is an acceptable alternative to mops.
-		In the ante-area, cleans sink and all contact surfaces; cleans floor system.
-		
-		Monthly Tasks:
-		Performs monthly cleaning on a designated day. Prepares a disinfectant solution as stated in daily tasks that is appropriate for the surfaces to be cleaned.
-		Cleans buffer area and ante-area ceiling, walls, and storage shelving with a disinfectant solution and a mop or uses a microfiber cleaning system.
-		Once ISO Class 5 area is clean, cleans compounding room ceiling, followed by walls and ending with the floor. Uses appropriate labeled mops or microfiber cleaning system.
-	Th	Cleans all buffer area totes and storage shelves by removing contents and using a germicidal detergent soaked lint free wipe, cleans the inside surfaces of the tote and then the entire exterior surfaces of the tote. Allows totes to dry. Prior to replacing contents into tote, wipes tote with sterile 70% IPA to remove disinfectant residue. Uses new wipe as needed.
-	an	Cleans all buffer area carts by removing contents and using germicidal detergent soaked lint free wipe, cleans all carts starting with the top shelf and top of post, working down to wheels. Cleans the under side of shelves in a similar manner. Uses a new wipe for each cart. Allows to dry. Wipes carts with sterile 70% IPA wetted lint-free wipe to remove any disinfectant residue. Uses new wipe as needed.
-	Sign	Cleans buffer area chairs, the interior and exterior of trash bins, and storage bins using disinfectant solution soaked lint free wipe.
-	Sign	Documents all cleaning activities as to who performed such activities with date and time noted.
-		

* The person assessed is immediately informed of all unacceptable activities (i.e., spaces lacking a Check marks, N/A, or N/O) and shown and informed of specific corrections.

Signature	_____	Printed Name	_____	Date	_____
Signature	_____	Printed Name	_____	Date	_____

Validation des techniques de nettoyage et désinfection

<797>

EHESP Table ronde BPP

Contrôles et libération pharmaceutique

Libération pharmaceutique du lot

- Mise en oeuvre

Lot

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple :

une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commune constituent un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.

Libération

Décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.

Dossier de lot

Elément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en oeuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.

- *Les résultats des contrôles d'environnement sont pris en compte dans la libération du lot*

- ***Délégation ?***
- ***Interne en pharmacie ?***

BPP Isolateur

« **Système clos** qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent. Il réalise **une barrière physique étanche** entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. »

