



CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DES ARMÉES UNITÉ DE THÉRAPIE CELLULAIRE

TRANSFERT D'ACTIVITÉ ET ETUDE DE CONTAMINATION

TACT 2019

28 mars 2019

*Pharmacien en Chef A-C
MENDES, pharmacien industriel*





1. Présentation du CTSA

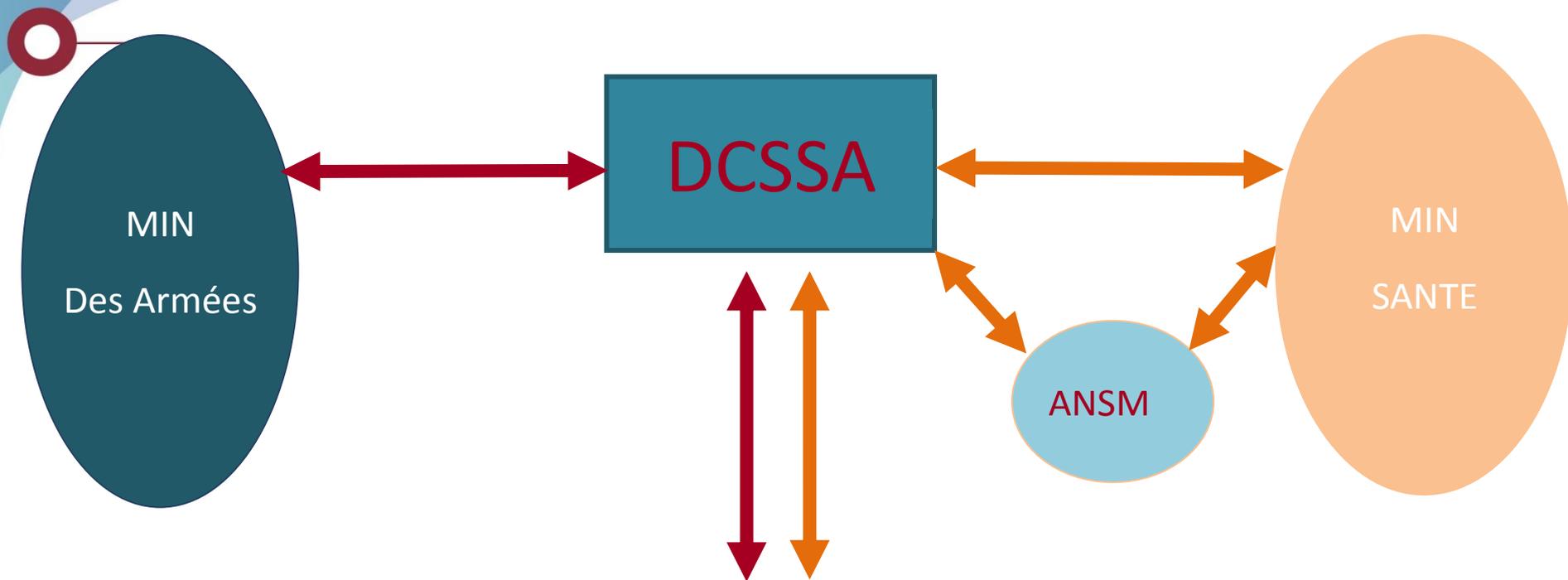
2. La thérapie cellulaire : généralités

3. Un projet mené par les techniciens UTC : le transfert des locaux de production vers les locaux UMTI

4. Focus sur l'étude de la contamination particulaire et microbiologique au sein de ces nouveaux locaux

5. Conclusion





Clamart

CTSA

Toulon



CTSA : MISSIONS

- 1. Soutien transfusionnel des OPEX (opérations extérieures) et certains Hôpitaux des armées**
- 2. Thérapie cellulaire et tissulaire appliquée aux armées**
- 3. Déclinaisons:**
 - **Préparation et production des PSL choisis (dont le plyo : plasma lyophilisé)**
 - **Expertise en immuno-hématologie**
 - **Recherche et développement**
 - ❖ **Rôle d'expert et de conseil**
 - ❖ **Enseignement des spécificités militaires**

Le CTSA au sein de l'îlot PERCY

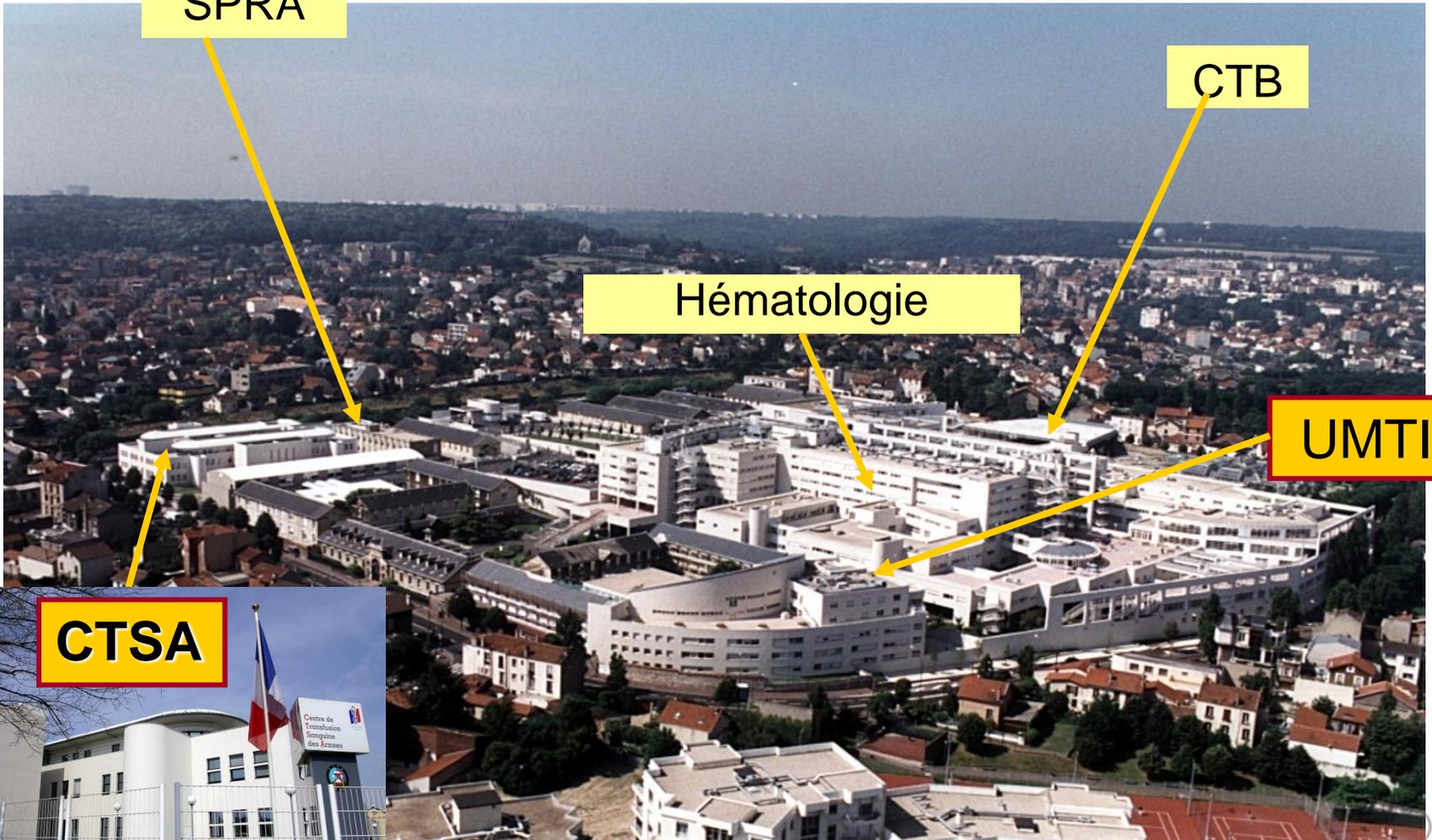
SPRA

CTB

Hématologie

UMTI

CTSA

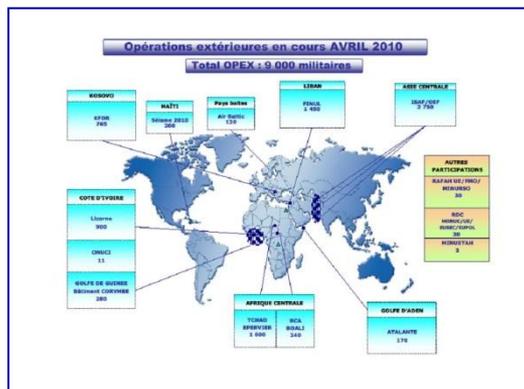


LE CTSA AU SEIN DE L'ÎLOT SAINTE-ANNE

L'antenne
Toulon



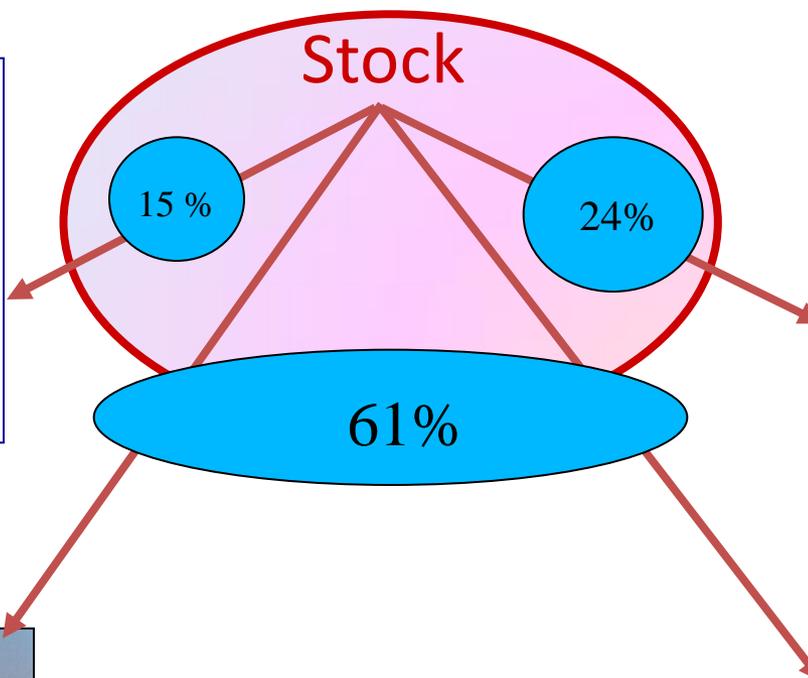
APPROVISIONNEMENT EN PRODUITS SANGUINS DES OPEX ET CERTAINS HIA



OPEX



HIA Percy



HIA Ste Anne



HIA Bégin

La thérapie cellulaire au CTSA

- Dans les locaux CTSA : unité de thérapie cellulaire (UTC) : CSH sont des PTC (produits de thérapie cellulaire),
- UMTI : locaux de production dans lesquels sont produits les MTI-PP,
- UMTI : établissement pharmaceutique depuis janvier 2019 : production des MTI.

Les médicaments de thérapie innovante et produits de thérapie cellulaire : point réglementaire



- Les MTI : ce sont les médicaments notamment issus de l'ingénierie cellulaire et les médicaments combinés (avec un DM), ils suivent le règlement sont régulés au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et pour l'ensemble des procédures de suivi post autorisation. Comme pour tout médicament, pour pouvoir être mis sur le marché les MTI doivent avoir une AMM qui sera obligatoirement obtenue dans le cadre d'une procédure centralisée. L'évaluation sera effectuée par l'EMA (agence européenne du médicament) par le CHMP (comité des médicaments à usage humain) en collaboration avec le CAT.
- Les MTI-PP : ce sont des MTI fabriqués et utilisés au sein d'un unique état membre. Ces MTI-PP sont sous le régime du règlement mais sont exemptés de l'AMM centralisée. C'est cette catégorie de médicament qui dans le règlement de 2007 est défini par la terminologie « exemption hospitalière ».
- LES PREPARATIONS CELLULAIRES: Ils ne sont pas des médicaments mais des produits de santé sous la compétence de l'ANSM.

Règlement 1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE

○ — Hématopoïèse et CSH

Définition :

L'hématopoïèse est la production continue des cellules sanguines (qui ont une durée de vie limitée dans le sang) par les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse.

Pluripotence : capacité de se différencier vers toutes les lignées sanguines

Autorenouvellement : permet, à partir d'un stock limité de cellules, d'assurer la production de toutes les cellules sanguines d'un individu pendant toute sa vie.

Transplantabilité : possibilité de reconstituer à long terme, l'ensemble du système hématopoïétique d'un individu à qui on greffe des cellules.

Elles sont essentiellement situées dans la **moelle osseuse chez l'adulte**.

○ — Les greffes : PTC

2 sortes de greffes

- allogénique
- autologue

3 types de greffons

Moelle Osseuse

- Apparenté
- Non apparenté

Cellules souches du sang périphérique

- Apparenté
- Non apparenté

Sang placentaire

- Apparenté
- Non apparenté





GREFFE AUTOLOGUE DE CSH

- ◆ Le donneur est le patient lui-même,
- ◆ Prélèvement des cellules après plusieurs cures de chimiothérapie. Dans la majorité des cas : prélèvement par cytophérèse,
- ◆ Congélation des cellules, stockage en azote ou gazeux,
Décongélation pour greffe sur prescription du clinicien.

LA GREFFE ALLOGÉNIQUE DE CSH

donneur HLA identique : ▶ **Familial : fratrie** (30 à 40% des cas)

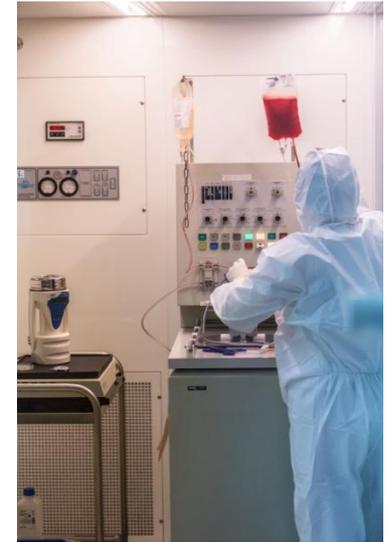
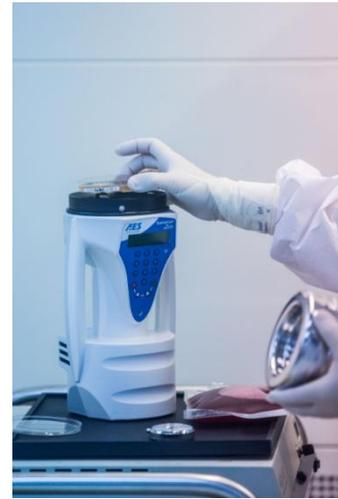
→ Voire haplo-identique (don familial)

▶ **Non apparenté** (gestion par FGM)

- ◆ Les greffons sont prélevés le jour ou la veille de la greffe (congélation possible).
- ◆ **Bilan obligatoire** pour le donneur : Examen clinique et biologique et marqueurs viraux obligatoires :

Les personnels de production

- Formés (++) car procédé manuel : durée de formation interne 3 mois)
- 2 Techniciens pour 1 PTC : 1 préparateur et 1 aide préparateur
- Habillage « Travail en salles blanches » avec port masque et tenue
- Pas de maquillage et pas de portable,



Le matériel de production et stockage

- PSM
- Chaises propres
- Cobe 2991
- Centrifugeuse
- Réfrigérateur
- Balance
- Soudeuses
- Connecteuse stérile
- Equipement de descente en température
- Cuve de stockage en azote gazeux avec racks
- Aériobiocollecteur
- Compteur de particules
- Dry shipper
- Bain marie avec Eau PPI



Cadre réglementaire des PTC

Activité fortement encadrée par différents textes :

production doit obéir aux **BPTCT**

Inspectée par les autorités sanitaires (ANSM)

Activité soumise à une double autorisation

Autorisation du site de production : avec un dossier site

Dossier de préparation de chaque procédé :

- autorisation pour les CSH issues du sang périphérique autologues,
- autorisation pour les CSH issues du sang périphérique allogéniques
- autorisation pour les CSH issues de la moelle autologues
- autorisation pour les CSH issues de la moelle allogéniques
- autorisation pour les unités de sang placentaire
- autorisation pour les cellules mononuclées

Toute modification est soumise à **déclaration ou autorisation** : procédure de maîtrise des changements UTC

Transport : **Recommandations ANSM sur le transport CSH (octobre 2012)**

Stockage :

- **Lettre ANSM/ABM concernant les salles de cryogénie « salles azote » 22 juin 2016,**
- **Norme NF 50104 octobre 2010 (détection et mesure d'O₂)**

16 novembre 2010 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 164 sur 338

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

NOR : SASM1020261S



Transfert de l'unité thérapie cellulaire vers locaux UMTI : retour d'expérience

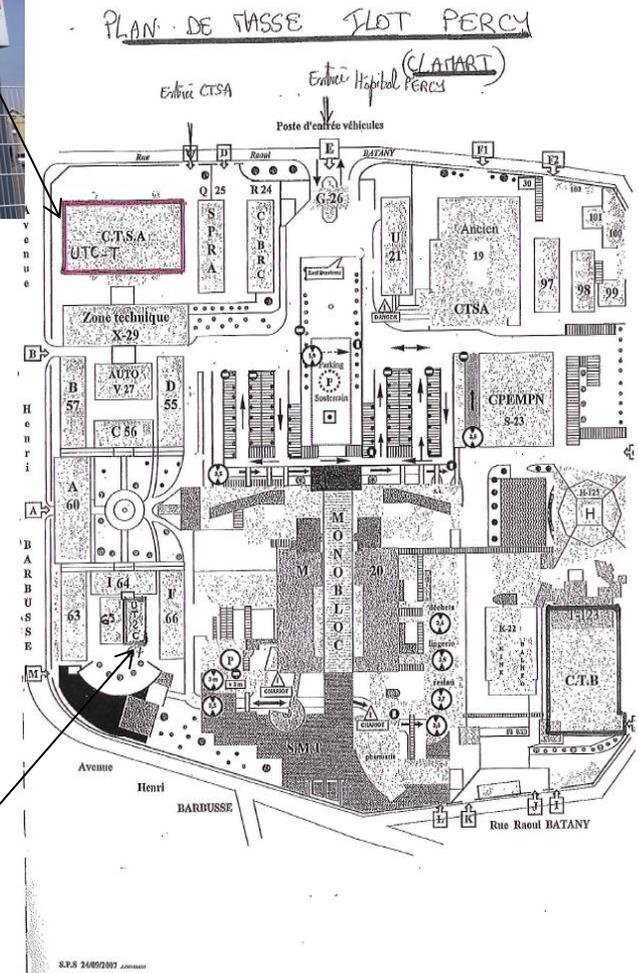
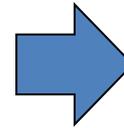
- Le CTSA a créé des locaux BPF (fin des travaux janvier 2017) : UMTI pour produire des médicaments de thérapie innovante,
- Le CTSA s'est ensuite engagé dans un revamping (modernisation) des locaux du CTSA bâtiment principal afin d'être en conformité avec les BPTCT et les BPF LD 1 pour la fabrication de plasma lyophilisé, ce revamping inclut des travaux HVAC, GTC et sécurisation des locaux,
- NECESSITE DE CONTINUITE d'ACTIVITE
- Demande d'autorisation ANSM obtenue en avril 2017 pour produire des PTC dans les nouveaux locaux UMTI (campagne) : dossier modification majeure
- Début des travaux au sein du CTSA en mai 2017 : TRANSFERT D'ACTIVITE
- IMPACT IMMEDIAT : les techniciennes doivent préparer des CSH dans des conditions BPF médicaments donc plus contraignantes

2 bâtiments distincts

CTSA : unité de thérapie cellulaire et unité de thérapie tissulaire (selon décision 27 octobre 2010), préparation de CSH : référentiel BPTC

UMTI
Fabrication de MTI-PP et de PTC (back up autorisé pendant la période des travaux),

Le MTI-PP fabriqué est dénomé :
Cellules Stromales
Mésenchymateuses autologues
amplifiées in vitro : référentiel BPF



Process PTC : objet du transfert vers UMTI (MTI-PP)

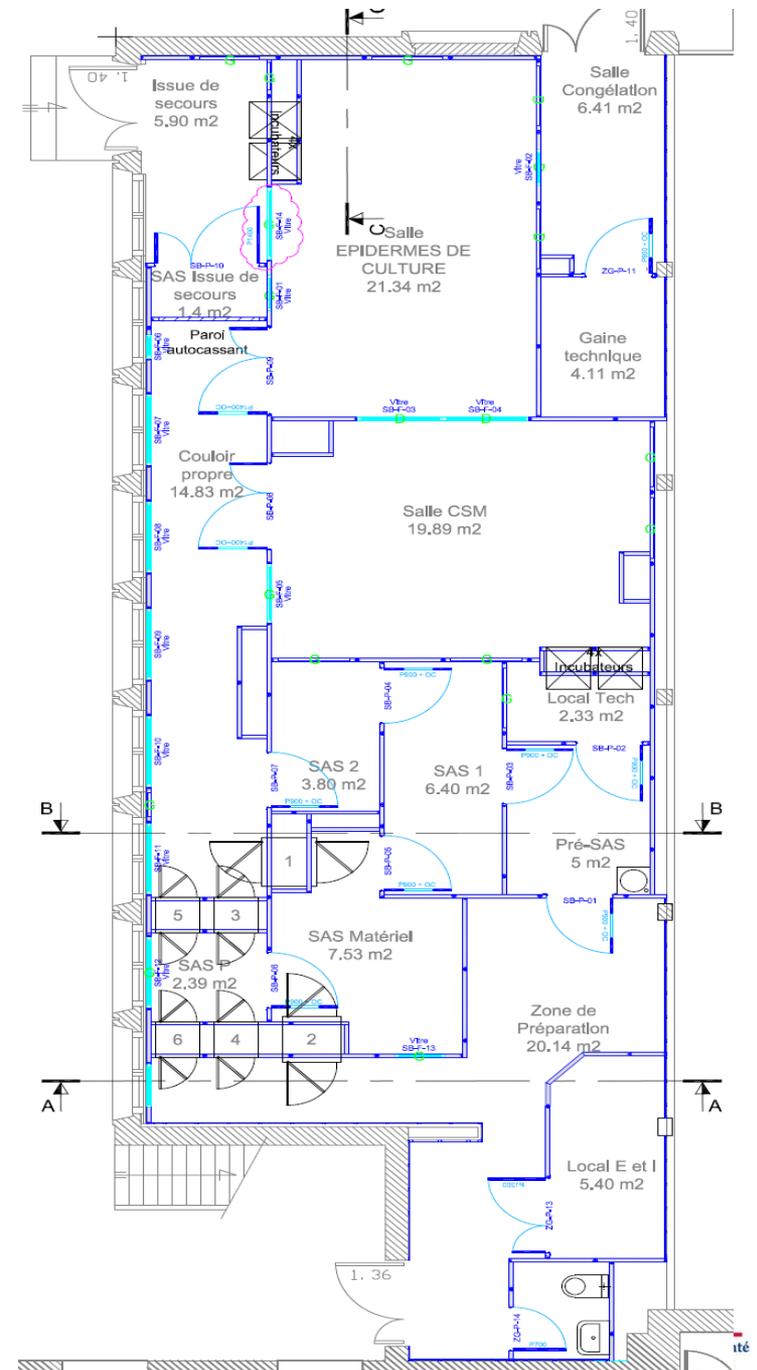
- **Procédé PTC :** Ce sont des cellules souches hématopoïétiques qui sont préparées. Les greffons sont préparés selon des standards de préparation bien établis : concentration cellulaire, congélation, décongélation, désérythrocytation, déplasmatisation et lavage.
 - Procédé A dans C
- **Procédé MTI-PP :** cellules mésenchymateuses sont mises en culture dans un nombre d'unité de culture (cellstack), les étapes sont l'ensemencement, le renourissage (changement de milieu de culture et la récolte des CSM), le repiquage correspond à la nouvelle phase d'ensemencement en vue d'une deuxième injection au patient. Ce procédé de culture des CSM se réalise dans un milieu de MEM alpha additionné de lysat Plaquettaire de grade Clinique (à l'aide de systèmes clos stériles),
 - Procédé A dans B



L'UMTI : objet de notre étude



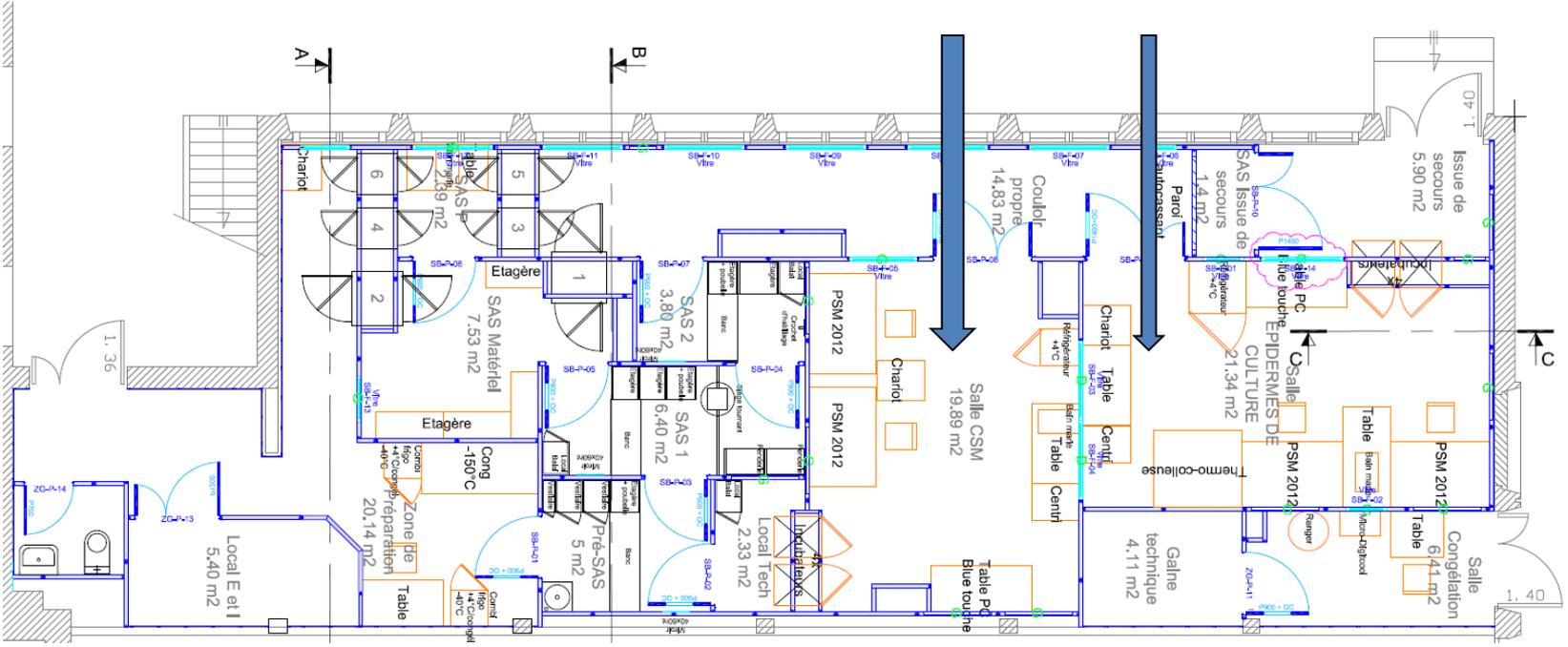
- Nécessite de répondre aux BPF (MTI exp et MTI-PP)
- Locaux exigus mais fonctionnels
- Classe A (PSM) dans B
- Couloir classe B
- Zone de stockage classe C
- Point faible : pas de marche en avant mais procédure pour éviter croisement personnels
- Locaux excentrés,
- Mise en service récente
- Process différents



Comment transférer l'activité d'un bâtiment vers un autre ?

- Information du service hématologie
- Visite de l'UMTI par les techniciens
- Brain storming : que faut il acheter car bâtiment éloigné, comment procéder ?
- PB du transport d' échantillon et du stockage
- PB réglementaire : dossier ANSM
- Modification des flux
- Cobe dans l'UMTI ? : étude d'impact

UMTI : le plan



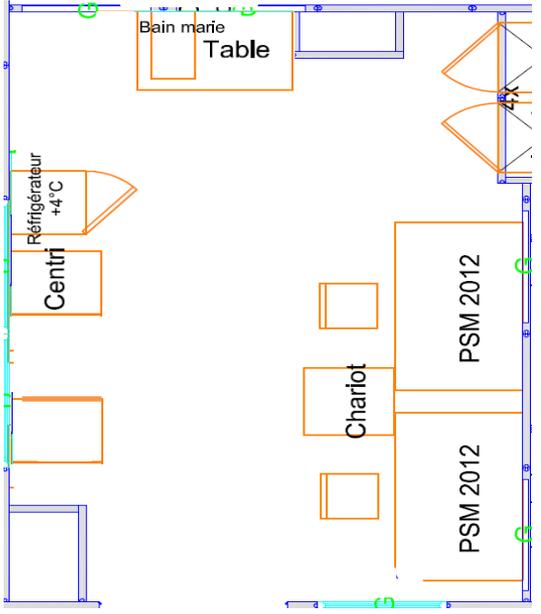
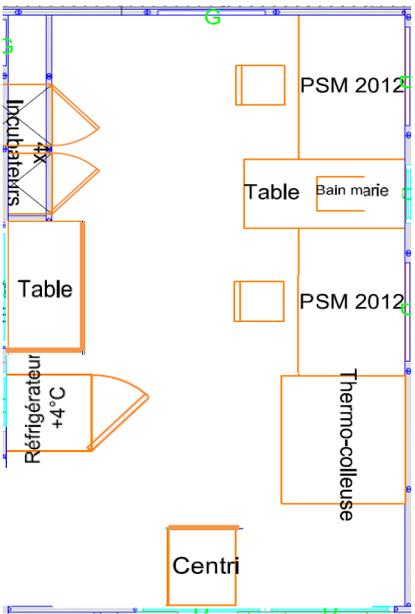
Les problèmes

- Bâtiment distinct : transport produits consommables
- Contraintes habillage classe B
- Ne pas croiser équipe UMTI : exigence ANSM
- Ne pas contaminer les locaux : crainte importante,
- Pas de stock sur place,
- Délai de mise à disposition du PTC augmenté





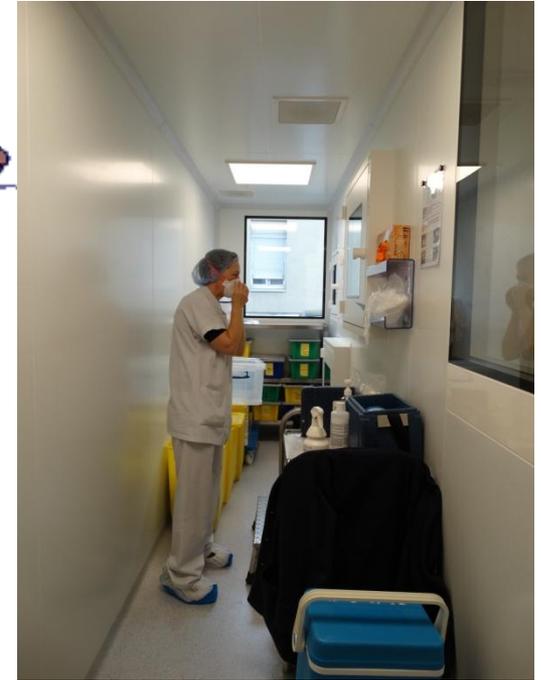
Salles UMTI : salles CSM (UTC) et épidermes



Ne pas contaminer les locaux UMTI



- Deux types de contamination : particulaire et microbiologique
- Les sources de contamination particulaires et microbiologiques sont listées
 - Locaux eux mêmes
 - Flux consommables et nature des consommables
 - Personnels ++
 - Matériels à évaluer
 - Process et phases contaminantes (circuit clos)



Analyse de risque : risque de contamination particulaire ou microbiologique

- Personnels :
 - Personnels habilités
 - Nouveaux personnels habilités
 - Nouvelles tenues classe B
 - Personnel stressé
 - Aide opérateur ou opérateur
 - Technicien dont la technique < 2 mois
 - Technicien portant des lunettes
 - Port du badge de détection anoxie
 - Nombre de techniciens
 - Technicien de maintenance habilité présent
- Matériels
 - Centrifugeuse en fonctionnement et vitesse de rotation
 - Frigo en fonctionnement ou non
 - Etuves : ouverture
 - Etuves gaz (filtre valide)
 - Etuves remplissage de l'eau
 - Connecteuse stérile
 - Bain marie à sec
 - PSM mode réduit ou mode normal
 - Chariot roulant
 - Chaises mobiles
 - Microscope
 - De nettoyage : IPA stérile spray ou lingettes
 - Matériel après maintenance
 - Matériel après qualification



Matière

Moelle poche
Bouchons
macopharma
Poche recueil moelle avec ACD
Poches de transfert double
Poche de transfert EVA
Lingettes stériles
Lingettes bleues
Spray IPA
Frottement des consommables entre eux sur un chariot par un technicien

Locaux

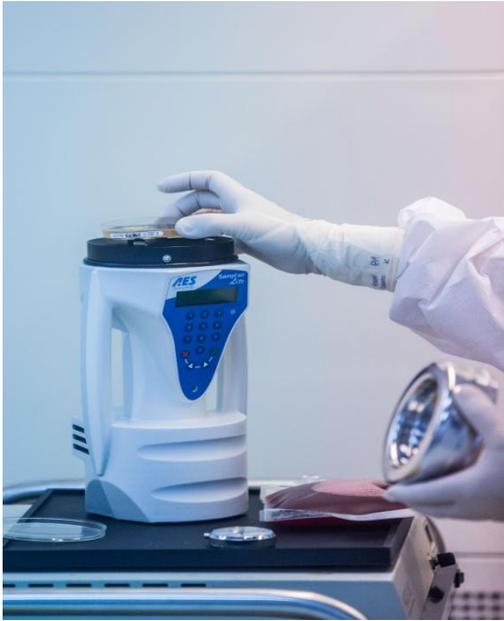
Ouverture porte
Pression et variations
Hygrométrie
température
Temps de retour à la pression N
Zones mortes (test fumées)
Temps de décontamination de la salle
bouches de soufflage/bouches de reprise

Méthode : ,,,,,,

○ Résultats de cette analyse

- Surveiller les locaux au repos (contamination basale) et en activité (seuil atteint)
- Valider les personnels en habillage : trois fois en initial,
- Valider le nettoyage des consommables (augmentation du temps de préparation) et le rationaliser,
- Vérifier si les matériels UTC contaminent les locaux en fonctionnement,
- Vérifier que le bionettoyage est bien réalisé.
- Etude « On going activity » : particulière et microbiologique afin d'éviter les dérives tout au long du partage UMTI

Les outils et les contraintes



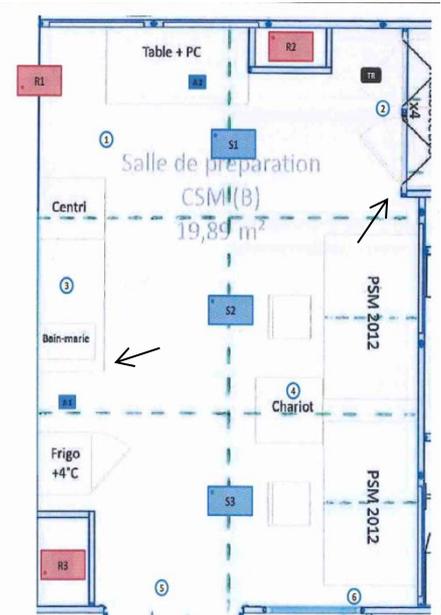
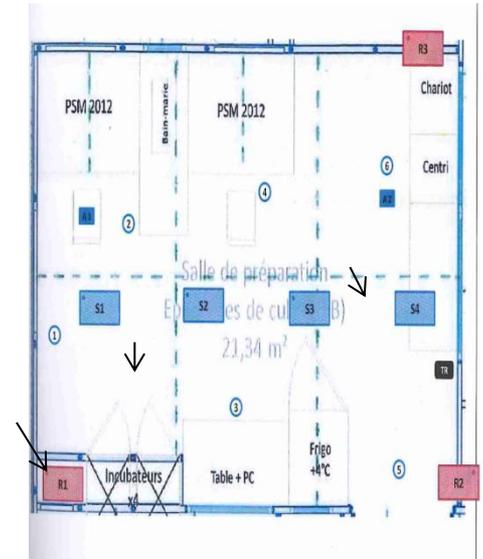
○ Positionnement des compteurs particuliers

- Compteurs mobiles utilisés pour la surveillance des locaux B au repos et en activité,
- Compteurs fixes
- Dans les PSM : sonde isocinétique positionnée de telle sorte de pouvoir travailler et avoir un prélèvement pertinent,
- Positionnement pas de remarques des autorités sanitaires, Mais pas d'étude formelle amont (analyse de risque)



Surveillance particulière au repos

- Les points les plus critiques (3 par salle) au repos ont été surveillés 3 puis 1 fois par mois en dehors de toute production
 - Salle CSM et salle épiderme
 - Résultats sensiblement les mêmes que lors de la classification au repos
 - Prélèvement de 28,3 l par minute pendant 35 minutes (1m3) trois points par salle et 1 point couloir
 - Points 1, 2 et 6 salle épiderme
 - Points 2, 3 et 4 salle CSM
 - Couloir : pas d'intérêt ?
- Les résultats ont permis une meilleure connaissance du comportement particulaire de la salle mais n'ont pas permis d'apporter des informations supplémentaires,
- Ces comptages sont maintenus 1 fois par mois en dehors de toute production
- A permis de vérifier le positionnement point critique des sondes isocinétiques des deux pièces
- Permet de vérifier le comportement particulaire car productions très ponctuelles (donc comptage en activité peu fréquent)



○ Vérifier les matériels UTC et MTI

- Comptage particulaire auprès de chaque matériel en fonctionnement
 - Centrifugeuse en fonctionnement (près de la grille)
 - Cobe
 - Frigo en fonctionnement
 - Connecteuse stérile,
 - Ouverture porte étuve,,,
 - Valeurs : conformes, frigo plus contaminant : 54558 (0,5) 318 (5) (moyenne)
 - Connecteuse stérile : très contaminante d'un point de vue particulaire

Aspect particulière : résultats

Etude au repos : tout est conforme, pas de relargage,

Etude de chaque matériel en fonctionnement si relargage particulière : conforme

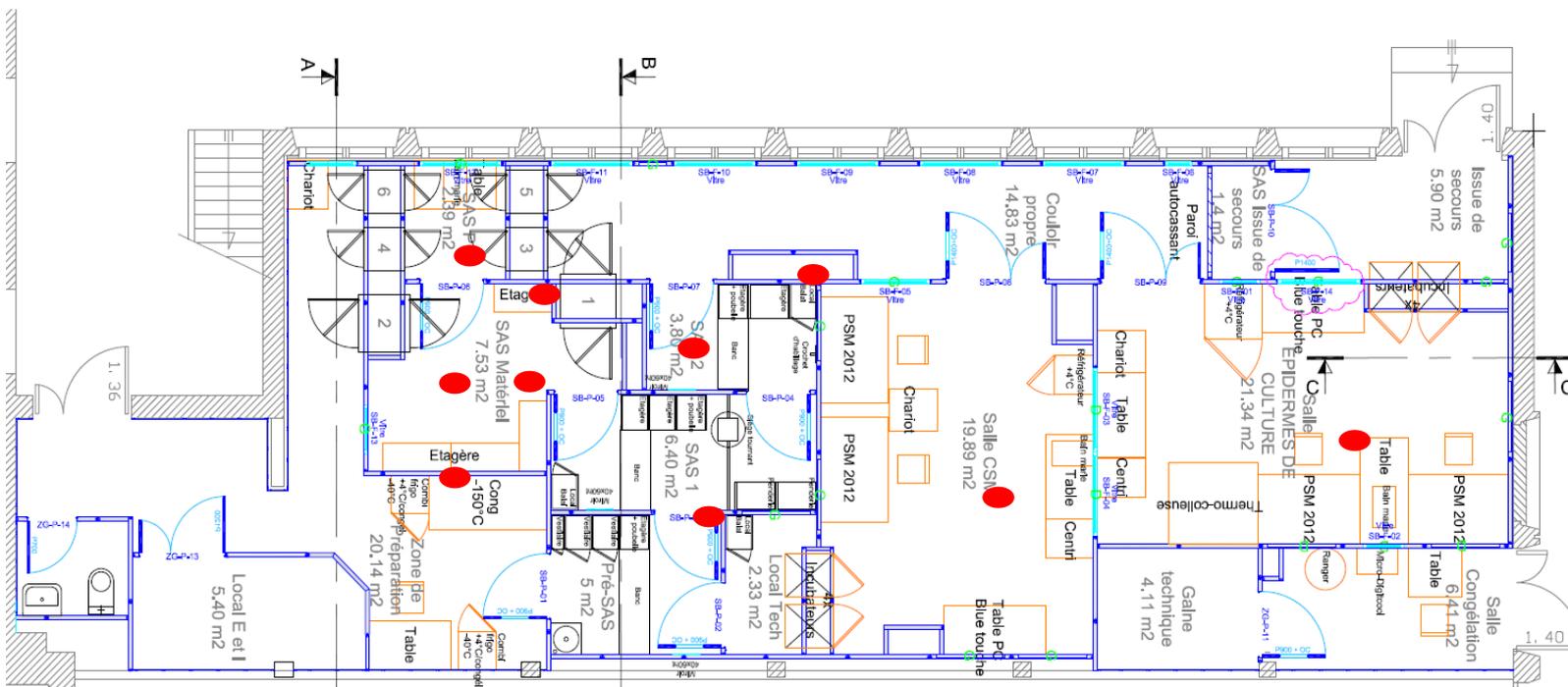
Etude en activité simulée avec techniciens :

Pour chaque point dans chaque salle 1 m du sol :

- près du PSM,
- près étuve,
- près centrifugeuse,
- Résultats des contrôles particuliers sont conformes BPF en activité (n=4)
- Grandes variations :
 - Point « étuve » le plus critique car près reprise mais loin du PSM
 - Seuil alerte :
 - 320 000 (0,5) et 2700 (5)
 - trois excursions consécutives sur 5 minutes : investigation

Aspect microbiologique : un plan de surveillance au repos

- BPF : LD1-18 : « les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées... ». Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production : validation, **nettoyage** et désinfection, **CONTRÔLE DES LOCAUX ET DES PSM**

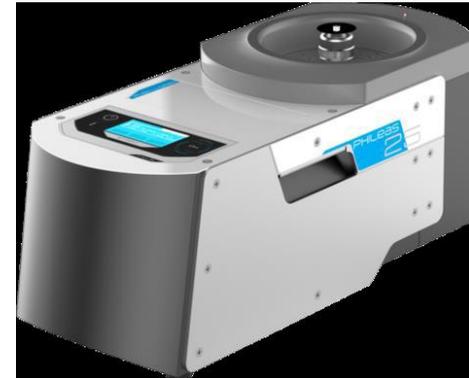


Surveillance microbiologique en activité

- Aérobicolecteurs et géloses countact
- Résultats :
 - Pas de contamination des produits PTC ou MTI-PP lors des productions, MAIS : ETUDE « ON GOING ACTIVITY »
 - Contamination par moisissure en été lors d'un contrôle au repos, gélose countact
 - Description de la souche : *alternaria infectoria*
 - Analyse des causes probables et actions correctives :
 - Meilleure désinfection des passes plats
 - Formation et habilitation au nettoyage des passes plats
 - Mise à plat de la stratégie de décontamination des consommables
 - Validation de la décontamination des consommables avec nouveau produit (utilisation alcool transfert)
 - Gestion PSM et nettoyage en fin de manipulation

Nettoyage des PSM et DSVA (désinfection par voie aérienne)

- AVANT : Nettoyage des PSM avec deux produits surfanios et bactéranios stériles en alternance mensuelle après chaque manipulation selon un mode opératoire bien établi : temps de contact 7 minutes et rinçage par IPA stérile,
- APRES contamination :
 - nettoyage des PSM surfanios/bactéranios
 - DSVA des PSM 2 fois par mois,
 - Péroxyde d'hydrogène 7,5 % (v/v)
 - Appareil : Philéas 25
 - Méthode (programme):
 - volume 1 m3, 10mL/m3, retard 2 min,
 - nombre cycle 6,
 - Contrôle de diffusion : bandelettes réactives,
 - Traçabilité,
 - Contrôle par géloses countact,
 - pas de contamination après DSVA et en contrôle routine



Source : Communication Orale, JM EVANNO, DEVEA, « décontamination des PSM : nouveau protocole », Congrès Contaminexpert 29 mars 2017.

Conclusion de cette étude sur la contamination

- Intérêt : implication du personnel, motivation, responsabilisation, éradication des sources d'erreur potentielles,
- Pas de surprises au niveau particulière : locaux neufs et process moins contaminants que prévu,
- Au niveau microbiologique :
 - surveillance intéressante car locaux pas utilisés chaque jour,
 - stratégie de choix des points à contrôler,
 - Périodicité : bi-mensuelle pour A, B, C au repos selon cartographie définie
 - Nombre de points au repos en salle B faible et surveillance des PSM
 - En activité lors de chaque production

Le transfert de l'activité: les résultats

- Transport inter-batiment exigeant et chronophage
- Habillage des techniciennes UTC : conforme
- Pas de contamination lors de leur travail en routine
- A permis une mise en route facilitée de l'UMTI : procédures initiées ou modifiées, transfert de savoir entre équipes UTC et UMTI, achat de matériel.
- Inspection ANSM 2018: pas d'injonctions mais quelques écarts attribuables à la mixité des locaux : IPA non daté, problème de qualification des locaux.

Remerciements

- Retour dans les locaux UTC en janvier 2019 :
Au revoir UMTI !

Remerciements :
Equipe d'UTC
Equipe UMTI
Equipe PLYO
Equipe contrôle

