

Rencontres TACT 2018

12 octobre 2018

PHC Anne Christine MENDES

Pharmacien production

CTSA, Clamart.

- Généralités
- La matière première
- La lyophilisation
- Les contrôles qualité
- Le conditionnement
- Le futur

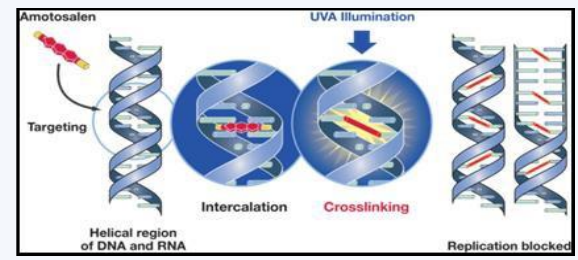
Un bref historique

1942-1985
PC: Plasma cryodesséché avec grand pool

1994
PCS avec petit pool
Sécurisé par quarantaine

2003
PCSD
Déleucocyté

2010
PIVO sécurisé par amotosalen

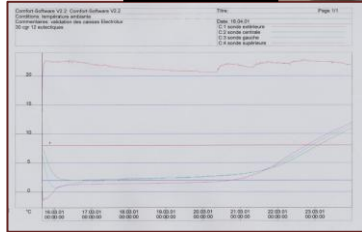


PSL ADAPTES AU NIVEAU D'ENGAGEMENT

CGR

Kit ST R2-3

PLyo



Plaquettes



pour MEDEVAC

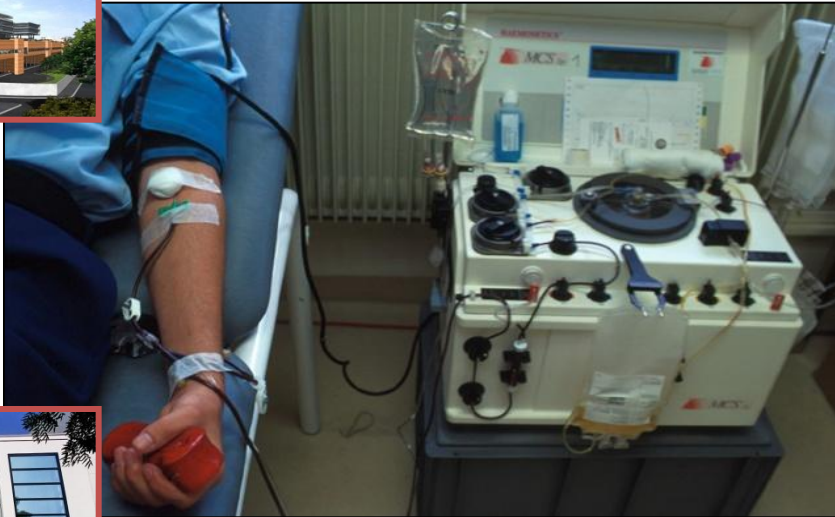
PLYO R1

Kit ST R1



La matière première

Toulon

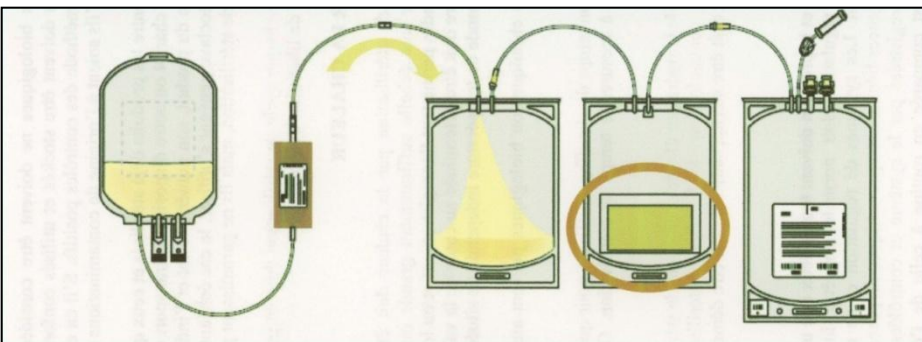
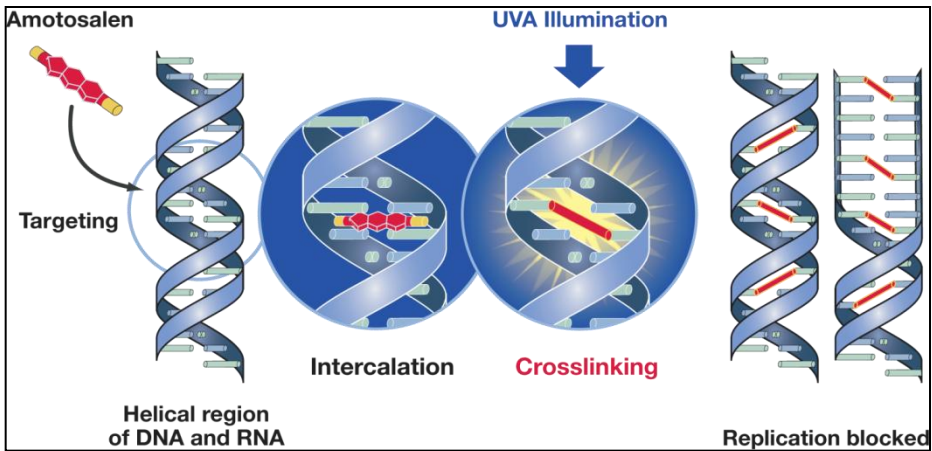


Clamart



Donors are all volunteers and undergo a rigorous medical selection

Atténuation par : AMOTOSALEN



Sommaire :

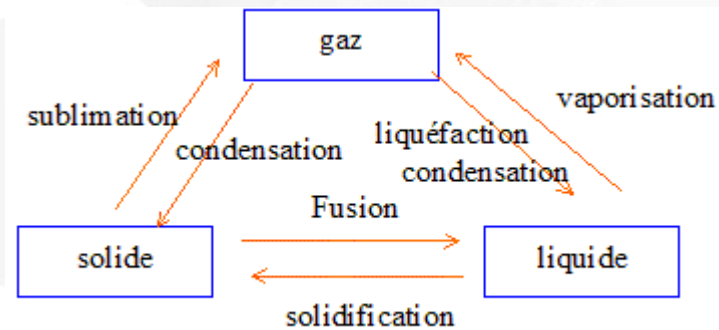
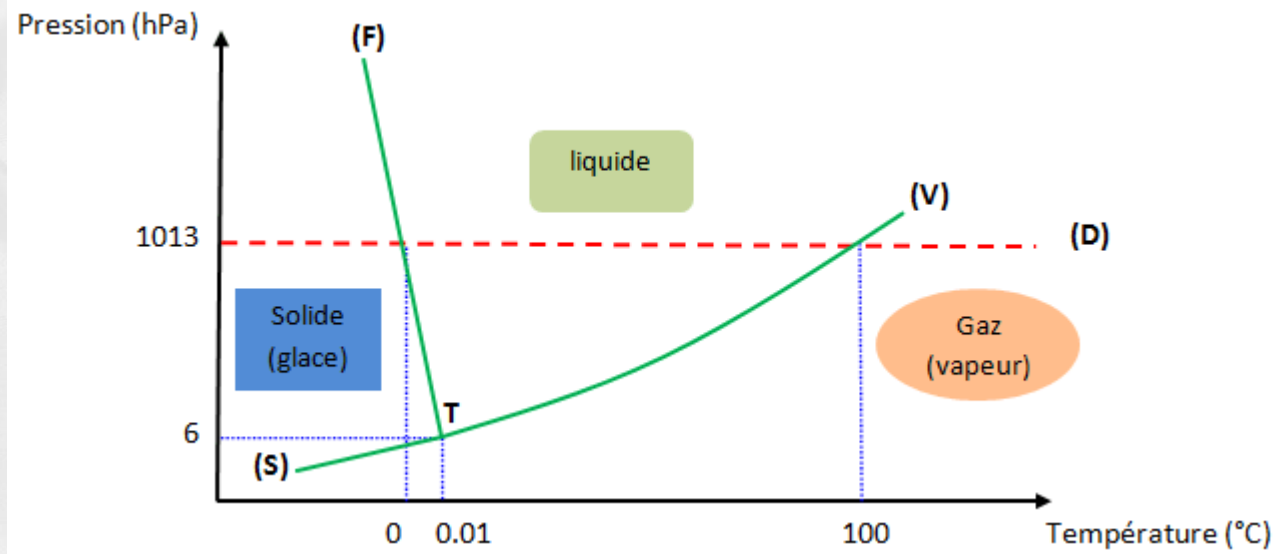
- Généralités
- La matière première
- **La lyophilisation**
- Les contrôles qualité
- Le conditionnement
- Le futur

La lyophilisation ?

- Lyophilisation autrefois appelée cryodessiccation est une opération de déshydratation à basse température qui consiste à éliminer par sublimation la majeure partie de l'eau contenue dans un produit.
- Utilisée en agroalimentaire sur les produits à forte valeur ajoutée (technique onéreuse, séchage conventionnel préféré).
- Utilisée en pharma/santé sur les petits volumes (ATB) rarement sur les grands volumes (>50 ml) rarement sur les formes orales (nouveaux excipients)
- Utilisé pour les formes injectables : mais la lyophilisation n'est pas une technique de stérilisation.

La lyophilisation ?

Votre vie,
notre combat





PLYO

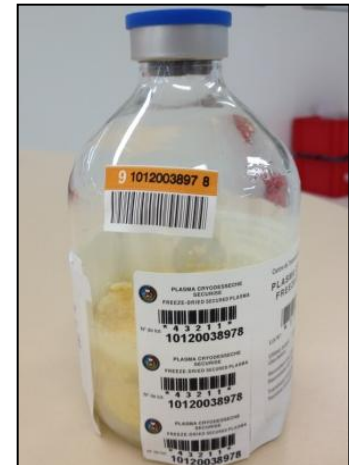
- Deux lyophilisateurs identiques SMH Usifroid pour une production en routine des flacons de plasma lyophilisé,
- 150 flacons par lyophilisateur
- Equipe de 4 personnes
- Cycle validé et optimisé, autorisé ANSM
 - Améliorations récentes :
- Etude bouchons : l'utilisation du stopper entraîne une plus forte humidité due à un effet de résistance durant le processus de lyophilisation,
- Mise à vide des bouchons après autoclavage : diminution du taux d'humidité dans le temps (relargage de l'humidité sous vide)

PRÉPARATION DU PLYO



Mélange PFC

Répartition aseptique avant
lyophilisation



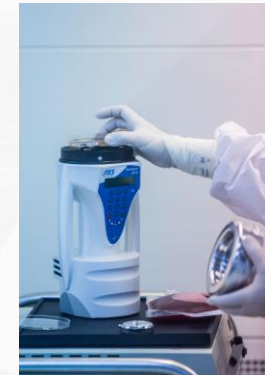
12 à 14
flacons

Environnement de production

- **Traitement d'air** (environnement de travail) : ZAC
- **Eau** (utilisée pour le process) : eau purifiée et eau pour préparation injectable
- **Vapeur** : stérilisation par autoclavage et lyophilisation (cycle SEP) : générateur de vapeur pure
- **Traitement des effluents liquides**: cuve de neutralisation
- **ICPE** (normes environnementales) : fluides frigorigènes, soumis à inspection

Environnement de production

- Les ZACs sont des zones dont la propreté particulière et microbiologique est définie dans les normes ISO 14 644 et reprises dans les BPF 2015 (GMP).
- La classe A est la classe dans laquelle doit être préparée les produits injectables sans phase de stérilisation terminale (répartition aseptique).
- Le PLYO doit être préparé dans une classe A dans B selon annexe I des BPF pharmaceutiques (référentiel opposable).



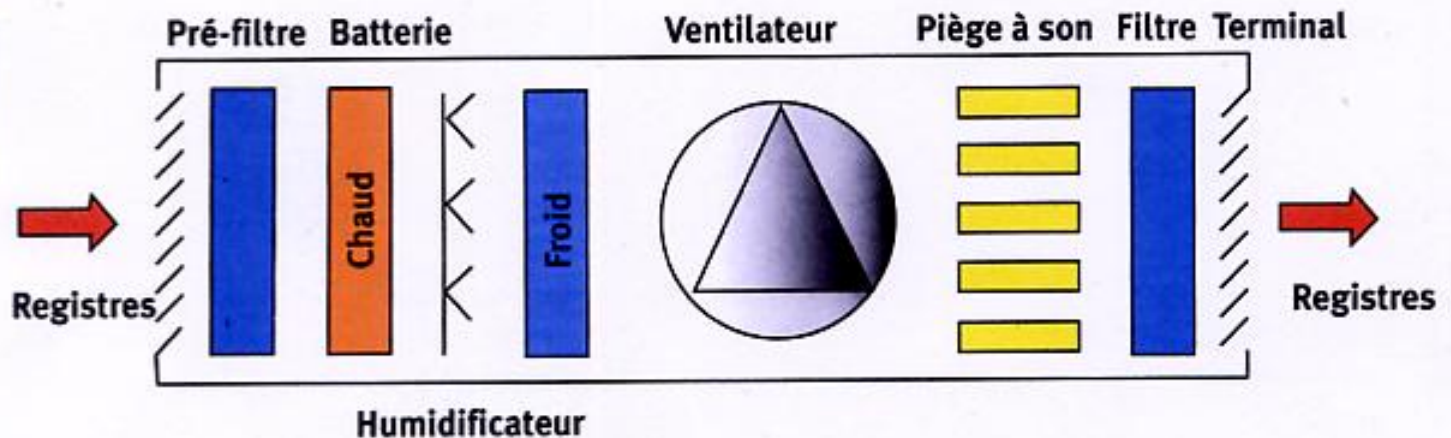
Environnement de production

- Principe : L'air est aspiré depuis l'extérieur dans une CTA, filtré, réchauffé (ou refroidi), humidifié et soufflé dans les ZACs avec un filtre terminal dont la qualité varie en fonction de la classe d'air attendue ou l'air est recyclé.
- CTA air neuf (2) et CTA de recyclage (5) dédiées en fonction des salles (TC, PLYO ..)
- Quatre qualifications annuelles de toutes les ZACs
- Maintenance hebdomadaire, cahier de maintenance
- La classe A = PSM (PTC, PTT, MTI-PP)
- La classe A = un plafond filtrant (PLYO)
- Contrôles IPC : boîtes de sédimentation, contact, aérobiocollecteur (5), comptage particulaire (5), P, T, hygro.



Environnement de production : traitement d'air

- | | Classe
particulaire | Régime d'écoulement d'air | Taux de
renouvellement
de l'air de la salle |
|---|------------------------|---------------------------|---|
| • | | | |
| • | | | |
| • | ISO 5 | Flux unidirectionnel | > 50 volumes /h |
| • | ISO 7 | Flux unidirectionnel | |
| • | | ou non unidirectionnel | 25 à 30 volumes /h |
| • | ISO 8 | Flux non unidirectionnel | 15 à 20 volumes /h |



Environnement de production

- Le CTSA possède une « chaîne des eaux » pharmaceutique,
- Eau de puisage : eau sanitaire car potabilité obligatoire selon la PE
- Production eau purifiée conforme à la monographie eau purifiée vrac de la pharmacopée européenne
- Différentes étapes : préfiltration, filtration adoucissement, osmose, échangeur d'ions à lits mélangés, cuve inertage à l'azote (4000 L), filtration 0,2 µm
- Capteurs techniques en ligne : chloromètre, T, P, conductivité...
- Alimentation d'un distillateur à 4 colonnes pour production d'eau distillée (seul mode de production d'eau PPI selon la PE) cuve 400 L
- Température à 85°C tout au long de la boucle
- Production d'eau PPI conforme à la monographie EPPI vrac de la PE.
- Utilisation : labos (EPU), nettoyage des flacons PLYO (EPPI), mise à blanc (EPPI).



sommaire

- Généralités
- La matière première
- La lyophilisation
- **Les contrôles qualité et études de stabilité**
- Le conditionnement
- Le futur

CQI et CQE

Tests libératoires sur chaque lot (CQI)	Tests pour l'agrément initial ou la R&D (CQE)
<ul style="list-style-type: none">- Hémolysines: absence- Titre Anti-A & Anti-B < 1/64- Ac irréguliers: absence- VIII \geq 0,5 UI/mL- FIB \geq 2 g/L- V = 0,5 (non libératoire mais IQ)- Amotosalen < 2 μM- Protéines \geq 50 g/L- Humidité < 2%- Temps de reconstitution < 6 min- Stérilité	<ul style="list-style-type: none">- Génération de thrombine- Protein C- Protein S- AT3- Alpha 2 antiplasmine- Von Willebrandt- Multimère de vWF- Thrombinographie- Thromboelastogramme- Complexes TAT & Fragments 1+2- Adam 13- Protéines & Immuno-électrophorèse- pH (4 & 22°C): CTSA

Plyo : facteurs de coagulation



Votre vie,
notre combat

Parameters	Units	SD-FFP	IA-FFP	Quar-FFP	FLYP	Reference range
Fibrinogen	g/L	2.8	2.7	2.8	2.4	2 - 4
Factor V	IU/mL	0.9	1.0	1.0	0.7	0.7 - 1.2
Factor VIII	IU/mL	0.7	0.8	1.1	0.7	0.5 - 1.5
Factor XI	IU/mL	0.8	0.6	1.0	0.7	0.5 - 1.4
Protein C	IU/mL	1.0	0.9	1.2	0.9	0.7 - 1.2
Protein S	IU/mL	0.6	1.0	1.4	0.9	0.7 - 1.4
Antithrombin	IU/mL	0.9	1.0	1.0	1.0	0.8 - 1.2
α_2 antiplasmin	IU/mL	0.2	0.8	1.0	0.9	0.8 - 1.2



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

ANSM 2012

ETUDE DE STABILITE DU PLYO A DJIBOUTI

6 MOIS (mars – septembre 2014)

DJIBOUTI

mini

maxi

température

20°C

50°C

hygrométrie

19%

87%

CONDITIONEMENT & TEMPS	T0	T1		T2	
		Pochon	Pochon + sac isotherme	Pochon	Pochon + sac isotherme
Date	17/03/2014	2 mois 1/2		9 mois	
Taux d'humidité (%)	0,75	1,15	1,13	1,09	1,19
Temps de reconstitution	3 min 35	3 min 10	3 min 30	3 min 00	4 min 20
Fibrinogène (g/l)	2,94	2,59	2,71	2,48	2,51
Facteur VIII (UI/ml)	0,95	0,68	0,63	0,54	0,57
Facteur VIII /20 (UI/ml)	0,95	0,66	0,71	0,63	0,62
Facteur V (%)	94	83	86	62	60
Protéines (g/l)	54,8	57,3	58,3	58,2	57,7



Sac de soutien d'activités
de terrain avec
thermohydromètre.

Déplacements à pieds, VAB,
hélicoptère.

EVOLUTIONS REGLEMENTAIRES ET PLASMA LYOPHILISE



Votre vie,
notre combat

- **2011:** Le **PLyo** remplace le PCSD, autorisé par l'AFSSaPS en OPEX.
- **2012:** Le PLyo est autorisé par l'AFSSaPS en regard des données cliniques d'Afghanistan **en milieu civil, sous 2 conditions:**
 - Distribution par l'EFS au travers d'une convention avec le CTSA.
 - Étude observationnelle (F suivi) ou PHRC (Lille) pour confirmer les indications:
 - Préhospitalier ou délai trop important pour plasma décongelé
 - Précarité de la chaîne du froid négative
- **2014:**
 - Tarification au JO pour remboursement: 370€ TTC
 - Distribution à toutes les structures du SSA (et tout HIA)
- **2015**
 - Autorisation d'exportation
- **2016**
 - PHRC civilo-militaire pour un usage pré-hospitalier
 - Partenariat EFS



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

CARACTERISTIQUES DU PLYO

- **Reconstitution < 6 min (moy, 3').**
- **Universel pour le Groupe Sanguin.**
- **Plasma thérapeutique:** mêmes indications que le PFC
- **Mêmes caractéristiques que le PFC:**
 - VIII \geq 0,5 UI/l, FIB \geq 2g/l,
 - GB \leq 10⁴
- **pH=8 avant administration**
- **Efficace et sûre:**
 - Contrôles de qualité unitaires.
 - Hémovigilance active depuis 2002.
 - Suivi clinique et biologique depuis 2010.
 - Sécurisé par Amotosalen® depuis 2010.
 - VHE négatif
- **2 ans de péremption à temp. ambiante* → 42 mois.**
 - * 0 - 40 avec pic 53 C



Perforer la bouteille d'eau
en 1^{er}



Retourner la bouteille
d'eau pour perforer en
2^{ème} le flacon de
PLYO/FLYP

- Généralités
- La matière première
- La lyophilisation
- Les contrôles qualité
- **Le conditionnement**
- Le futur

Les conditionnements : kits



RECONSTITUTION



Prêt en moins de 5 minutes

HEMOVIGILANCE 2010 – 2015

Clinical evolution and tolerance: **2462 PLYO**

Clinical tolerance	All nationalities	
Good	446	99,1%
Adverse event	4	0,9%
Total recipient	450	100,0%

Only 4 adverse events were reported in 6 years

Fugace erythema

Imputability is not sure

- Généralités
- La matière première
- La lyophilisation
- Les contrôles qualité
- Le conditionnement
- **Le futur : développements**

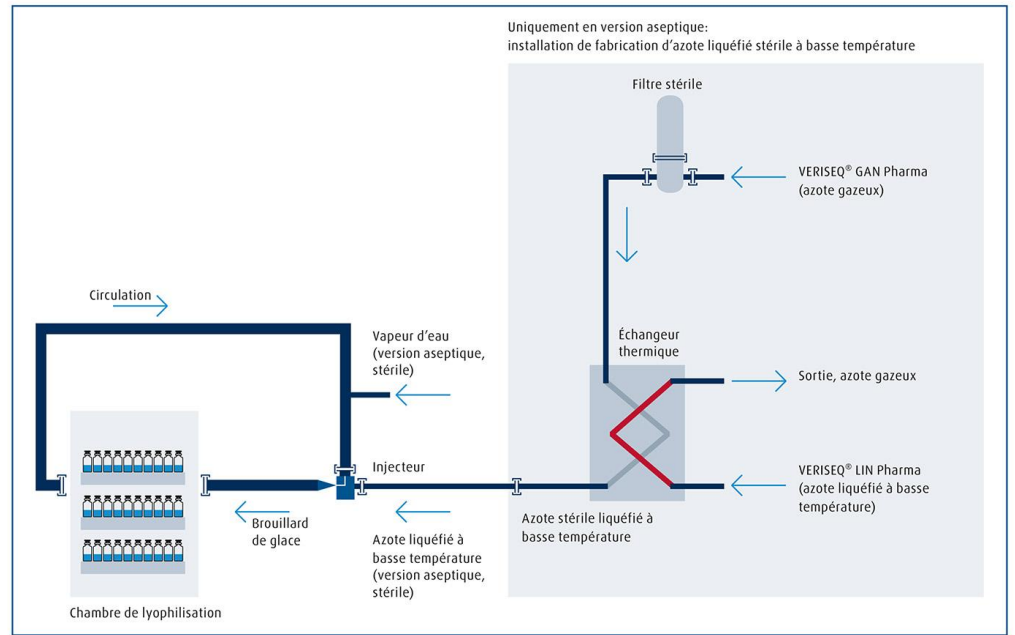


Schéma du système VERISEQ® Nucleation

LYO de Développement

- **Minifast 4 Imalife**
 - Volume de glace 8 kg, température mini et max des étagères -50°C sans charge à +70°C, vitesse de descente en température +20 à -40°C en 30min soient 2°C/min sans charge, température piège - 80 °C,
 - Etagères 2+1 avec 19 cm à 5,5 cm de hauteur
 - 304 L et 316 L
 - Non stérilisable en place, non BPF : utilisation in vitro, études de stabilité, pas d'essais clinique
 - Situé en ZAC donc produit stérile sous plafond classe A
-
- **Système veriseq** de nucléation contrôlée est adjoint au lyophilisateur : permettre une congélation complète et uniforme par contact avec l'azote liquide au sein des flacons, brouillard de glace dans des conditions aseptiques, nucléation <1 minute, congélation : solidification totale du produit, cristaux plus fins
 - La nucléation : premier point qui congèle
 - Stabilité améliorée (protéines)
 - Dissolution plus rapide (/3)
 - Cycle de lyo plus court



REMERCIEMENTS

- Equipe de production et équipe du contrôle qualité
- Questions?



*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE