

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Valérie Salomon - Alain Richard - An Lê - Brigitte Rogeau

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

Révision des Bonnes Pratiques de Préparation – Finalisation des travaux

N° 7 / 32

Séance du 17 décembre 2020
de 15h00 à 18h00, en visioconférence

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Pour audition, information, adoption ou discussion
I.	Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Tour de table
II.	Approbation du compte-rendu de la séance du 10 novembre 2020	Pour adoption
III.	Ordre du jour de cette séance	Pour adoption
IV.	Ligne directrice n° 2 Préparations de médicaments pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement.	Pour discussion

PROJET

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BRANDELY-PIAT Marie-laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNO Fabien	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMBIN Odile	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GODINOT Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POULET Jean-Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STORME Thomas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
LE An	ANSM Chef de Pôle GENER - PREPOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM Evalueur DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Alain	ANSM Directeur Adjoint GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUSSEAU Delphine	ANSM Pharmacien DAJR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM Directrice GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROGEAU Brigitte	ANSM Evalueur CTROL - LISBIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAQUER Guillaume	ANSM Inspecteur DI – INS BIO1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PROJET

I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Il est demandé à tous les participants d'indiquer si leur DPI est à jour et de signaler tout conflit qui n'aurait pas été répertorié.

Toutes les DPI sont à jour et aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

II. Approbation du compte-rendu de la séance du 10 novembre 2020

Le compte-rendu est adopté à l'unanimité.

III. Ordre du jour de cette séance

L'ordre du jour est adopté.

IV. Ligne directrice n°2 : Préparation de médicaments pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement

Présentation et commentaires des membres du CSST sur le dossier :

Une présentation est faite sur les médicaments de thérapie innovante (MTI). Ces médicaments peuvent notamment être des médicaments à base de cellule modifiée génétiquement ou des médicaments de thérapie génique basés sur des vecteurs viraux. Ces deux types de médicament sont des OGM. Les fabricants français sont autorisés et inspectés selon la partie IV des bonnes pratiques de fabrication (BPF) concernant les MTI. Ces BPF comportent un chapitre « reconstitution après libération du lot » qui mentionne que toutes les activités de reconstitution ne doivent pas être réalisées dans un environnement BPF mais doivent suivre les bonnes pratiques de préparation.

En France, la reconstitution d'un MTI peut être sous-traitée à des unités de thérapie cellulaire autorisées dans le cadre de convention. Le protocole de reconstitution incombe au fabricant du MTI.

Les MTI avec AMM européenne, les MTI avec ATU, les MTI expérimentaux ou les MTI-PP répondent aux mêmes exigences (partie IV des BPF-MTI).

Un exemple concernant la thérapie génique est présenté pour décrire les différentes étapes qui peuvent intervenir lors de la reconstitution d'un MTI, les démarches particulières à entreprendre (démarches réglementaires, institutionnelles et organisationnelles) et les particularités par rapport aux autres médicaments.

Après discussion il apparaît que les points suivants devront être plus clairement définis dans les BPP selon la classification des MTI et des agents biologiques :

- utilisation de locaux dédiés ou non
- gestion spécifique des déchets : le manuel du Haut Conseil des Biotechnologies précise que c'est au promoteur de l'essai clinique de valider les protocoles d'élimination des déchets. Ce même manuel indique que selon le classement du vecteur de thérapie génique, si celui-ci comporte un risque de réplication, il doit être autoclavé et l'autoclave doit être situé dans le même bâtiment. Si un MTI n'a pas de dangerosité, il pourra être éliminé par la filière DASRI avec en parallèle une inactivation chimique de tout ce qui a été en contact avec le produit (équipement, consommable). Le protocole pour l'élimination des déchets doit être validé.
- transport et sous traitance
- équipement à utiliser

PROJET

La classification des agents biologiques ne renvoie pas vers le Code de la santé publique mais vers le Code de l'environnement.

Les BPF MTI ne sont pas transposables en intégralité pour les PUI car elles englobent les étapes en amont de la production des OGM.

La caractéristique et le niveau du risque est porté par la nature du produit. Par exemple un vecteur peu répliquatif ou arépliquatif est moins dangereux et son élimination est moins contraignante qu'un vecteur répliquatif. Une procédure par rapport à l'exposition des produits doit être en place.

Au niveau de la réglementation, pour les médicaments à base de vecteurs viraux les références sont dans le manuel du HCB et le code de l'environnement.

Les commentaires reçus suite à l'enquête publique de la Ligne Directrice n°2 sont étudiés :

L'encadré est revu afin de préciser les dispositions qui s'appliquent à cette ligne directrice. Ces dispositions sont les chapitres généraux et les dispositions des autres lignes directrices des BPP.

Principes

Il est ajouté que les OGM rentrent dans les prescriptions de cette ligne directrice et les références aux Directives 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du mercredi 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés, (JO L 125, 21.5.2009, p. 75.) et 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement sont ajoutés.

La Note indique : « *Il est attendu de l'employeur la rédaction d'un Document Unique d'Evaluation des Risques (DUER). Le recensement des substances utilisées et le niveau d'exposition sont pris en compte dans le DUER.* ». Cette évaluation doit être réalisée molécule par molécule et ne peut pas être intégrée dans les BPP. Suite à un commentaire, un tableau d'aide à la décision sera publié sur le site de l'ANSM.

Détermination de l'exposition à la substance et niveau d'exposition

Point 6. « *Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont utilisées lorsqu'elles sont connues* » :

Dans le code du travail très peu de substance sont à rechercher en Pharmacie (Formol...). Le code du travail ne reconnaît pas les mesures en continu mais uniquement les captations au niveau de badges. Il n'est donc pas possible de rendre obligatoire de disposer d'appareil de métrologie pour mesurer ponctuellement ou en continu les concentrations en composés toxiques dans les ambiances de travail.

Point 11. « *En cas de recherche de substances dangereuses ou de leurs métabolites sur le personnel intervenant dans la réalisation des préparations, l'interprétation des résultats se fait par la médecine du travail et le cas échéant, avec des spécialistes en toxicologie* » :

Il n'est pas nécessaire de détailler les fréquences de réalisation de ces recherches qui peuvent être variable et qui restent du ressort du médecin du travail. C'est au médecin du travail éventuellement en lien avec le pharmacien désigné comme responsable des préparations de définir les substances à rechercher.

L'analyse des prélèvements biologiques sur le personnel est du ressort du médecin du travail. L'interprétation des résultats doit être faite de manière indépendante par rapport au responsable de l'endroit où la personne travaille. Les substances et les métabolites à rechercher peuvent être définis avec le pharmacien. Le médecin du travail peut interpréter les résultats avec le pharmacien désigné comme responsable des préparations mais et sans aller à l'encontre du secret médical.

PROJET

A l'inverse, les éventuelles mesures correctives à mettre en place suite à des prélèvements de surface seront du ressort du pharmacien désigné comme responsable des préparations. Les prélèvements de surface sont un des moyens d'évaluer le niveau d'exposition au danger mentionné au point 10, ils n'ont pas à être ajoutés au point 11.

Le paragraphe est inchangé.

Personnel

Point 12. Le terme pharmacien gérant est supprimé car il ne concerne que les PUI et peut être redondant avec le terme employeur.

Lire : « L'employeur est responsable de la sécurité du personnel travaillant dans les zones de préparation. Il associe à l'analyse de risque le ~~pharmacien gérant~~ et le pharmacien désigné comme responsable des préparations. »

Le médecin du travail pourrait être associé à l'analyse de risque mais au vu de la grande technicité et du déficit du nombre de médecin du travail son intervention n'est pas ajoutée dans le texte.

Point 14. Il n'est pas nécessaire de préciser qui est responsable de la mise en œuvre et du contenu des formations dans ce paragraphe, se référer aux chapitres généraux.

Point 16. « Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place » :

Le terme « adapté » est conservé car il couvre les différentes situations qui peuvent apparaître et qui ne peuvent pas être décrites dans les BPP. La surveillance médicale est du domaine du médecin du travail, les BPP ne peuvent pas détailler les analyses et les examens à mettre en place.

Locaux

Le texte actuel n'est pas suffisamment clair et doit être revu selon la réglementation et les référentiels en vigueur afin de préciser les locaux, les zones, les équipements (dédiés ou non), ainsi que le nettoyage qui doivent être utilisés et mis en place par rapport aux différents MTI et agents biologiques qui sont utilisés.

Une proposition sera faite pour le prochain CSST.

La suite des commentaires sera étudiée lors du prochain CSST.