

Recommandations pour la préparation par les unités de pharmacotechnie des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) de seringues prêtes à l'emploi des vaccins contre le SARS-COV2

Comité de rédaction

Brandely ML, GH Paris Centre Site Hôtel-Dieu - Paris
Brossard D, Paris
Crauste-Manciet S, CHU Bordeaux
Lagarce F, CHU Angers
Rohrbach P, CH Verdun
Sadeghipour F, CHUV, Lausanne

Comité de relecture

Canonge J-M, Pôle IUC Oncopole CHU, Toulouse
Escalup L, Institut Curie, Paris
Jomier J-Y, CH Pau
Odou P, CHRU Lille
Podilsky G, Hôpital neuchâtelois, La Chaux-De-Fonds
Sautou V, CHU Clermont-Ferrand

Introduction

Dans le cadre du plan de vaccination contre le SARS-COV2, le vaccin Comirnaty® (Pfizer, BioNTech) a été le premier autorisé et disponible sur le territoire français. Son utilisation a commencé le 27 décembre 2020. Sa présentation en flacon multidoses peut conduire certains établissements de santé à envisager la préparation par la PUI des seringues permettant la vaccination.

La mise à disposition de vaccins d'autres laboratoires pharmaceutiques (cf Tableau 1) présentés en flacon multidoses mais nécessitant d'autres modalités de stockage, de transport et de prélèvement peut constituer un risque pour les services de vaccination si ces différentes présentations coexistent. L'implication du pharmacien est essentielle pour sécuriser cette activité.

Les présentes recommandations constituent une aide pour les pharmaciens des unités de pharmacotechnie autorisées pour la réalisation de préparations hospitalières souhaitant /pouvant mettre en place cette activité de préparation centralisée **sous réserve d'en avoir les moyens en locaux, équipements et personnel.**

Focus sur les moyens nécessaires (hors logistique)

Les moyens en équipements et locaux sont de

- 1°) disposer d'une unité de préparation centralisée de médicaments injectables autorisée pour cette activité.
- 2°) disposer d'une capacité résiduelle des équipements et locaux afin de pouvoir réserver une plage horaire de production pour les vaccins réalisée par campagne sans compromettre la production des autres traitements injectables pour les

patients hospitalisés.

Les moyens en personnel¹ sont évalués sur la base d'une production de 30 seringues par heure à 2 opérateurs et 10 minutes de temps pharmaceutique pour la libération des lots.

Soit pour 1/2 journée de production en temps cumulés (3h30) la fabrication de 100 seringues à 2 opérateurs et 30 minutes de contrôles pharmaceutiques pour la libération des lots.

Objectifs

Les objectifs de la préparation centralisée au niveau de la PUI sont les suivants :

- Optimiser l'utilisation des flacons de vaccin en prélevant le volume total afin de diminuer les pertes de reliquat et permettre éventuellement le prélèvement de doses supplémentaires.
- Fournir au personnel soignant une préparation prête à l'emploi les libérant ainsi des étapes de dilution et de prélèvement dans les flacons.
- Sécuriser l'utilisation liée à la problématique de dilution et de volume de prélèvement

Locaux et équipements

Il est recommandé de réaliser la préparation dans un flux d'air unidirectionnel pour la protection du produit, compte-tenu de la fragilité du principe actif à la chaleur, l'utilisation d'isolateurs dont la phase de stérilisation/désinfection préalable des médicaments entraîne une augmentation de température dans l'enceinte supérieure à la température ambiante, n'est pas recommandée. La PUI peut ainsi utiliser ses équipements disponibles comme des PSM type IIb, III, des flux unidirectionnels horizontaux, ainsi que des plafonds soufflants unidirectionnels. Ces équipements sont installés dans une zone d'environnement contrôlé de classe C minimum selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (édition en vigueur).

Les locaux et équipements sont qualifiés pour la préparation des médicaments stériles et font l'objet d'un contrôle microbiologique d'environnement en conformité avec les BPP.

Le risque de contamination croisée devra être pris en compte et celui-ci maîtrisé par une organisation de la fabrication uniquement par campagne dans un équipement ayant été préalablement parfaitement nettoyé.

Personnel

Chaque campagne de fabrication nécessite 2 opérateurs qualifiés : un manipulateur qui assurera la préparation dans le poste de travail et un aide-manipulateur qui pourra assurer la décontamination et le transfert du matériel au manipulateur ainsi que des étapes de double contrôle pendant le process si besoin, (cf également paragraphe contrôle de la préparation).

Habillage

L'habillage des opérateurs doit être en conformité avec celui décrit dans les BPP pour la manipulation dans la ZAC concernée.

¹ Les moyens en personnel sont strictement adaptés et dimensionnés pour la préparation objet de cette recommandation, ils ne sont en aucun cas extrapolables aux autres types de productions injectables habituellement fabriqués dans les unités de pharmacotechnie.

Tableau 1 : vaccins disponibles

Vaccins	Comirnaty® PFIZER - BioNTech	Covid-19 Moderna®	Covid-19 Astra Zeneca®	Covid-19 Janssen®
Conditionnement	Flacons multidoses de 0,45 mL (6 doses)	Flacons multidoses de 5 mL (10 doses)	Flacons multidoses 4 mL (8 doses) ou 5 mL (10 doses)	Flacons multidoses de 2,5 mL (5 doses)
Forme galénique	Dispersion injectable à diluer Nanoparticules lipidiques	Dispersion Injectable Nanoparticules lipidiques	Suspension injectable	Suspension injectable β-cyclodextrine
Prêt à l'emploi	NON 0,45 mL de dispersion à diluer avec 1,8 mL de NaCl 0,9%	OUI	OUI	OUI
Stockage	-75°C +/- -15°C Entre -25°C et -15°C pendant une période maximale de 2 semaines avant décongélation	Entre -25°C et -15°C	Entre +2°C et +8°C	Entre -25°C et -15°C
Après décongélation (flacon non ouvert)	5 jours (+2 à +8°C) 2 H (< 30°C)	30 jours (+2 à +8°C) 12 H (+8 à +25°C)	NA	3 mois (+2 à +8°C)
Après dilution	6 H (+2 à +30°C)	NA	NA	NA
Après sa 1^{ère} ouverture	6 H (+2 à +30°C)	6 H (+2 à 25°C)	48 H (+2 à 8°C) <6 H (< 30°C)	6 H (+2 à 8°C) 3 H (< 25°C)
Volume à prélever pour une dose vaccinale	0,3 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL

NA : non applicable

Étapes de la préparation

Focus sur les dispositifs médicaux.

En raison de l'hétérogénéité des dispositifs médicaux (aiguilles et seringues) mis à disposition pour réaliser la préparation des doses de vaccin, une attention particulière sera portée sur les associations compatibles de seringues et/ou d'aiguilles à faible volume mort permettant d'atteindre les volumes de prélèvements attendus.

Généralités

Il est souhaitable de respecter les préconisations du fournisseur quant au type de matériel à utiliser pour injecter et prélever dans le flacon. Ainsi, l'usage de perforateurs de flacons ou « spike » n'est pas recommandé.

Dilution (vaccin Comirnaty®)

Un volume de 1,8 mL de chlorure de sodium 0,9% est injecté dans le flacon à l'aide d'une seringue de 2 ou 3mL et d'une aiguille 21, 23 ou 25G.

En l'absence de prise d'air, il est souhaitable après avoir injecté 1,8 mL de chlorure de sodium 0,9% de permettre un équilibre des pressions en laissant le piston de la seringue contenant l'air remonter.

Le flacon est ensuite homogénéisé par 10 retournements lents.

L'aspect de la dispersion obtenue est de couleur blanc cassé.

Répartition pour une dose vaccinale

Concernant le prélèvement dans les flacons multidoses, celui-ci peut se faire à l'aide d'une aiguille 23G ou directement à l'aide de l'aiguille destinée à l'injection selon le choix de l'unité de pharmacotechnie.

Une attention particulière est à porter au volume à prélever qui diffère selon le type de vaccin (cf Tableau 1).

Le conditionnement du produit fini utilise une seringue de 1mL luer ou luer-lock en polyoléfines (polyéthylène ou polypropylène).

La pose de l'aiguille destinée à l'injection sur la seringue est préconisée. Cette aiguille doit être compatible avec la réalisation d'une injection intramusculaire et adaptée éventuellement à la corpulence du patient selon les recommandations Europharmat/SFPC (*Recommandations seringues et aiguilles vaccination Comirnaty® du 5 janvier 2021*).

Focus sur la possibilité de prélever une dose supplémentaire

Cette possibilité repose sur la présence dans les flacons d'un volume de suremplissage. En effet, ce volume pour les préparations parentérales est imposé au fabricant (Pharmacopée Européenne) qui doit remplir en excès le flacon afin de permettre un volume extractible conforme. La possibilité de prélever des doses supplémentaires liée au volume de suremplissage des flacons va dépendre de :

- la formulation galénique et de la technique de prélèvement. Les produits visqueux peuvent en fonction de l'agitation préalable (produits dilués) et de la température ambiante lors du prélèvement, présenter une adhérence variable aux parois du flacon et donc réduire la capacité à récupérer la totalité du volume.
- la prise en compte des conditions de préparation et d'administration notamment du matériel d'injection utilisé (volumes morts du couple aiguille/seringue),
- la technique d'administration notamment les pratiques de purge.

Pour toutes ces raisons, il est noté des variabilités entre les centres pour pouvoir obtenir une dose supplémentaire.

La prise en charge par les PUI au sein des unités de pharmacotechnie en service centralisé, habituées à la gestion des reliquats de médicaments stériles, peut permettre néanmoins une optimisation. Ainsi, au cours d'une même campagne de préparation dans les unités de pharmacotechnie centralisées, le prélèvement à partir de plusieurs flacons est possible pour préparer une seringue du volume nominal prescrit sous réserve que les flacons présentent le même numéro de lot et qu'ils aient été décongelés simultanément et dans les mêmes conditions.

Conditionnement et étiquetage

Afin d'assurer l'identification des préparations, un étiquetage ad hoc doit être mis en place. Cet étiquetage comprend une étiquette en drapeau sur la seringue. Il indique notamment la date et l'heure limite d'utilisation ainsi que les conditions de stockage.

Pour le vaccin **Comirnaty**[®], une attention particulière est portée à la détermination du décompte de l'heure limite d'administration (+6 heures) qui **doit être impérativement calculée à partir de l'heure de dilution du flacon**. Lors de la préparation par campagne, il faut noter à chaque série de seringues issue d'un flacon l'heure de dilution du flacon + 6 heures.

L'emballage des seringues peut être unitaire ou multiple.

Il est recommandé de fournir au service réalisant la vaccination des étiquettes destinées à assurer la traçabilité patient.

Stabilités

La stabilité courte des flacons après ouverture et/ou dilution (cf Tableau 1) doit être prise en compte pour l'organisation des fabrications afin de couvrir les besoins journaliers du service. Il est indispensable de disposer du planning journalier de rendez-vous et de planifier les cadences de livraison pour respecter les durées de stabilité et afin d'optimiser le nombre de seringues préparées et d'éviter ainsi le risque de préparer des seringues qui ne seraient pas utilisées ou de mettre le service en difficultés en n'ayant pas pu anticiper leur besoin.

Focus sur le transport des seringues

En l'absence de données spécifiques disponibles provenant des fabricants concernant le transport des préparations de vaccin, des circuits courts doivent être privilégiés dans des conteneurs de transport garantissant leur conservation à une température <25°C entre le lieu de préparation et le (ou les) lieux d'administration tout en limitant l'agitation des préparations pendant ce transport.

Contrôle des préparations

Le contrôle en cours de préparation repose à *minima* sur un double contrôle visuel des étapes critiques dont le volume injecté dans le flacon pour la dilution et le volume final dans les seringues destinées à l'injection. Un système de contrôle vidéo ou gravimétrique adapté peut renforcer la sécurité de la préparation.

Les contrôles analytiques des produits finis ne peuvent être retenus car aucun prélèvement ni méthode d'analyse n'est disponible en l'état actuel. De même, compte tenu de l'importance de chaque dose, il n'est pas prévu d'échantillothèque.

La gestion de la qualité est assurée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation (édition en vigueur)

Conclusion

La mise en place de la préparation centralisée par la PUI doit faire l'objet d'une démarche préalable d'analyse de la balance bénéfices/ risques. La faible stabilité des vaccins disponibles après répartition ne permet pas l'optimisation de la fabrication par anticipation. Il est nécessaire de travailler par campagne et de disposer de ressources humaines dédiées.