



HAL
open science

Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante: les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène

Marine Pinturaud, Michele Vasseur, Pascal Odou

► **To cite this version:**

Marine Pinturaud, Michele Vasseur, Pascal Odou. Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante: les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène. Bulletin du Cancer, 2018, Bulletin du cancer, 105, pp.S205-S213. 10.1016/S0007-4551(19)30051-7 . hal-03259434

HAL Id: hal-03259434

<https://hal.univ-lille.fr/hal-03259434v1>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène

Marine Pinturaud^{1,*}, Michèle Vasseur^{1,2}, Pascal Odou^{1,2}

1. Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Institut de Pharmacie, 59037 Lille, France
2. Faculté de pharmacie de Lille, Unité Grita EA7365, 59000 Lille, France

*Auteur correspondant.

Marine Pinturaud
marine.pinturaud@chru-lille.fr

Mots clés

Thérapie génique
Lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène (CART)
Circuit du médicament
Pharmacien hospitalier

■ Résumé

Les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène (CART) appartiennent à une nouvelle classe de médicaments, les médicaments de thérapies innovantes, tels que définis par le règlement Européen 1394/2007, et plus précisément à la catégorie des médicaments de thérapie génique. Leur statut de médicament ainsi que d'organismes génétiquement modifiés impose un circuit particulier à l'hôpital tout en maintenant un passage par la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier. La manipulation de cellules génétiquement modifiées n'est pas habituelle en pharmacie. Elle nécessite, en plus de l'acquisition de nouvelles compétences, une réorganisation non négligeable des équipes et des locaux de la pharmacie ainsi qu'une formation adaptée du personnel. Une bonne communication est indispensable entre les différents intervenants du circuit. Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial dans la mise en place d'un circuit adapté à ce nouveau type de médicament. Le présent article a pour but d'identifier les rôles du pharmacien hospitalier et plus généralement de la pharmacie à usage intérieur dans la prise en charge des CART. Nous détaillerons les spécificités de ce type de médicament à chaque étape du circuit et les adaptations nécessaires à réaliser afin de garantir la qualité et la sécurité du traitement par CART. Au-delà de la mise en place du circuit au sein de l'hôpital, le pharmacien a un rôle important à jouer dans le suivi des patients après administration au vu de la complexité des effets secondaires et un rôle certain dans la formation des équipes à ce nouveau médicament.

Keywords

Gene therapy
Chimeric Antigen Receptor T cells (CART)
Drug circuit
Hospital pharmacist

■ Abstract

Role of the hospital pharmacist in the management of a category of Advanced Therapy Medicinal Product: Chimeric Antigen Receptor T-cells

Chimeric Antigen Receptor T-cells (CART) belongs to a new class of medicine, Advanced Therapy Medicinal Product, such as define by the European Regulation 1394/2007, and more exactly to

the category of gene therapy medicinal product. Their status of medicine, as well as genetically modified organisms, imposes a particular circuit at hospital while maintaining a way over the Hospital Pharmacy. The manipulation of genetically modified cells is not usual in pharmacy. It requires, besides the acquisition of new skills, a not insignificant reorganization of the teams and the rooms of the pharmacy as well as an adapted training of the staff. A good communication is essential between the various actors of the circuit. The hospital pharmacist plays a key role in the implementation of a circuit adapted to this new type of medicine. This article aims to identify the roles of the hospital pharmacist and more generally of the pharmacy in the management of CART. We shall detail the specificities of this type of medicine in every stage of the circuit and the adaptations necessary to realize to guarantee the quality and the safety of the treatment by CART. Beyond the implementation of the circuit in the hospital, the pharmacist has an important role to be played in the follow-up of the patients after administration in view of the complexity of the side effects and a certain role in the training of the teams to this new medicine.

Cet article fait partie du numéro supplément *Les cellules CAR-T : une révolution thérapeutique ?* réalisé avec le soutien institutionnel des partenaires Gilead : Kite et Celgene.

Introduction

Des techniques de thérapie cellulaire et d'immunothérapie (comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques) sont utilisées depuis longtemps pour combattre certaines hémopathies malignes. Cependant, à ce jour, celles-ci possèdent des complications majeures et n'empêchent pas la rechute de la maladie. L'utilisation des propres cellules du système immunitaire du patient, capables de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales, est une prouesse technologique qui permettrait d'éliminer ces complications et qui semblerait guérir les patients au long cours.

Définitions et réglementation des CART

Les CART (pour lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène) sont des lymphocytes T prélevés par cytophérèse, modifiés génétiquement *in vitro* pour exprimer un récepteur chimérique à un antigène cible puis injectés au patient. La plupart des CART proviennent, à ce jour, majoritairement de lymphocytes T autologues, mais il est possible de produire des CART à partir de lymphocytes T allogéniques. La spécificité des lymphocytes à cibler les cellules tumorales du patient est réalisée grâce à l'expression à leur surface d'un récepteur chimérique à un antigène des cellules tumorales. L'antigène cible est un antigène présent en grande quantité sur les cellules tumorales : majoritairement le CD19 dans le traitement des hémopathies malignes. Il est de ce fait le plus testé à ce jour dans les différentes études cliniques bien que d'autres cibles d'antigènes soient en cours d'étude. Le CART est composé de deux parties : la partie extracellulaire, responsable de la reconnaissance de l'antigène à l'aide d'une région variable à simple chaîne et la partie intracellulaire, responsable de la transduction du signal. Afin de maximiser la fonctionnalité (cytotoxicité, prolifération, sécrétion de cytokines,

résistance et persistance *in vivo*) des CART, des améliorations de la partie intracellulaire ont été faites donnant lieu à quatre générations de CART.

Une fois réinjectés, les lymphocytes T vont activer le système immunitaire, proliférer et exercer leur action cytotoxique de manière ciblée afin de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses (Figure 1).

Les CART font partis des nouvelles techniques d'immunothérapie et constituent une innovation actuelle majeure dans le traitement du cancer.

Les premières études ont permis d'obtenir des taux de réponse complète jamais observés avec les traitements précédents dans la leucémie aigüe lymphoblastique [1-9] et dans le lymphome non hodgkinien [10-14]. Ces résultats scientifiques importants ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à autoriser deux médicaments de ce type aux États-Unis en 2017 puis l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en août 2018 :

- le tisagenlecleucel, Kymriah®, du laboratoire Novartis dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant et l'adulte jeune et le lymphome non hodgkinien de l'adulte ;
- et l'axicabtagene ciloleucel, Yescarta®, du laboratoire Gilead dans le traitement du lymphome non hodgkinien de l'adulte.

Ces deux médicaments ciblent le CD19 présent en grande quantité à la surface des cellules tumorales de ces deux pathologies et nécessitent qu'une seule administration au patient.

Les CART sont des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) définis par le règlement européen 1394/2007/CE. Ils appartiennent à la catégorie des MTI de thérapie génique.

En effet, les CART répondent à la fois à la définition :

- des MTI de thérapie cellulaire somatique puisque ce sont des cellules humaines (lymphocytes T) ayant subis des manipulations substantielles ;

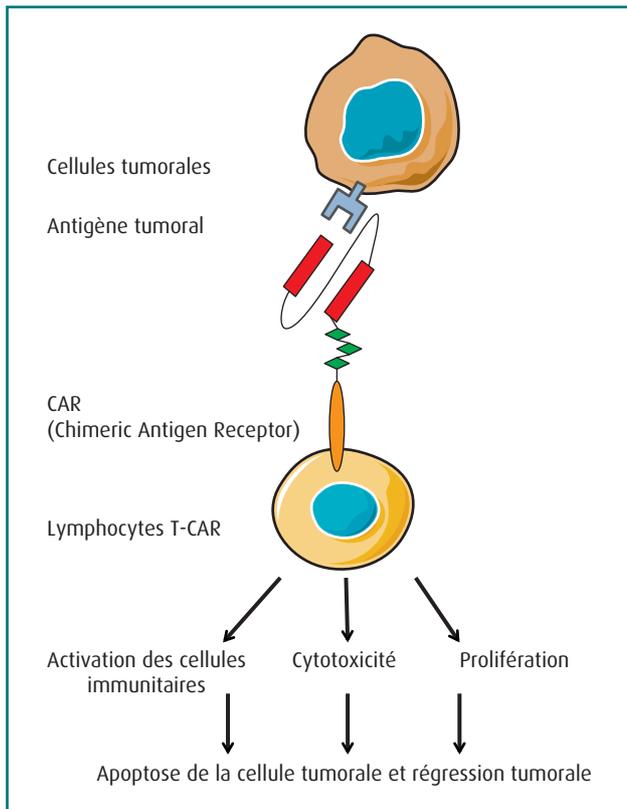


FIGURE 1
Action des CART sur les cellules tumorales.
 Tirée de la Thèse de doctorat d'Alix Vaissière intitulée « Étude de faisabilité d'un essai clinique européen de fabrication de médicament de thérapie cellulaire et génique au CHU de Lille conformément à la réglementation ».

• ainsi qu'à la définition des MTI de thérapie génique car les cellules contiennent un acide nucléique recombinant leur permettant d'exprimer un récepteur à l'antigène cible à leur surface. Lorsqu'un MTI répond à la définition de ces deux catégories, la thérapie génique l'emporte sur la thérapie cellulaire, selon le règlement européen. La classification des MTI est réalisée par le Committee for Advanced Therapy (CAT) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Les modifications génétiques subies par ces lymphocytes T leur confèrent le statut d'Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Un classement doit être réalisé par le Haut Conseil des Biotechnologies, sur demande de l'industriel, afin de définir le niveau de confinement nécessaire lors de la manipulation et l'administration du MTI et le traitement des déchets en fonction du risque d'exposition pour le personnel et du risque de dissémination dans l'environnement (C1 pour un confinement minimal à C4 pour un confinement maximal) [15]. Cette demande de classement est réalisée en même temps que la demande d'autorisation d'essai clinique à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Le traitement par CART s'apparente, de par le circuit initial des cellules prélevées et la prise en charge spécifique des patients, à une

greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cependant, contrairement à ces préparations de thérapie cellulaire (PTC) faisant intervenir les Unités de Thérapie Cellulaire, les CART sont, de par leur statut de médicament, sous la responsabilité d'un pharmacien et doivent être pris en charge par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres hospitaliers. Ces changements de pratique dans les centres greffeurs, pour qui ces traitements restent avant tout de la thérapie cellulaire, nécessitent une communication importante entre le service de soins et la pharmacie et une formation du personnel impliqué à la réglementation de ces nouvelles thérapeutiques.

Rôles du pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial et indispensable dans la mise en place de ces traitements par CART et entre les différents acteurs impliqués : l'unité de cytophérèse, le service de soins, l'unité de thérapie cellulaire et la pharmacie à usage intérieur.

Les rôles identifiés sont (Figure 2) :

- l'étude de faisabilité en fonction des exigences des industriels et le dossier administratif ;
- la mise en place du circuit du CART à la pharmacie en lien avec le service de soins et l'unité de thérapie cellulaire : réception, stockage, analyse de la prescription, manipulation(s), dispensation et transport ainsi que l'élimination des déchets ;
- le suivi du patient après administration et la pharmacovigilance ;
- la rédaction d'un manuel d'assurance qualité ;
- la formation du personnel impliqué.

Étude de faisabilité et dossier administratif

Une étude de faisabilité doit être réalisée avant même la réception du produit afin de prévoir un circuit adapté à tous les types de CART. En effet, dans le cadre de la recherche clinique, les CART peuvent se présenter sous différentes formes :

- dans la plupart des cas, le médicament est conditionné en poche lors de l'envoi par le laboratoire et aucune manipulation sur la poche (à part une décongélation) n'est à réaliser ;

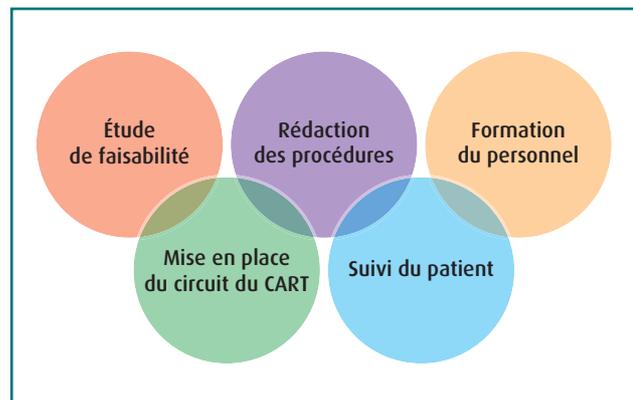


FIGURE 2
Rôles identifiés du pharmacien hospitalier.

- parfois, bien que le médicament soit conditionné en poche, le laboratoire exige un retrait du volume de la poche ou une dilution de la suspension cellulaire avant administration ;
- parfois encore, les CART peuvent être conditionnés en flacons et nécessitent une mise en seringue avant administration.

Il est donc indispensable que le pharmacien soit sollicité dès les demandes de faisabilité des études de recherche clinique afin de pouvoir anticiper les différents cas de figure possibles et envisager un circuit du médicament conforme et adapté à tous les types de CART.

Dans le cadre d'un médicament OGM utilisé à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement, un dossier administratif doit être envoyé au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR). Ce dossier est rempli par l'industriel, le pharmacien et l'investigateur principal (dossier DUO) et est différent en fonction du classement du produit établi par le HCB. Dans le cas d'un médicament de confinement C1, le laboratoire, en lien avec le pharmacien, doit envoyer une demande de déclaration d'utilisation d'OGM en milieu confiné (dans les locaux de la pharmacie et/ou l'unité de thérapie cellulaire sous responsabilité du pharmacien gérant de la PUI). Lorsque la classe de confinement du médicament est supérieure à 1 (C2 à C4), c'est une demande d'agrément d'utilisation confinée d'OGM qui doit être transmise au MESR. En général, le dossier comprend des fiches administratives avec signature du chef de service, le plan des locaux de la pharmacie, des procédures ainsi qu'un dossier technique [16]. Une fois le dossier complet, le MESR le transmet au HCB pour information dans le cas d'une déclaration d'utilisation ou pour avis dans le cas d'une demande d'agrément d'utilisation. La déclaration d'utilisation ou l'agrément est délivré pour une durée ne pouvant excéder 5 ans et ne vaut que pour l'utilisation agréée. Ces dossiers doivent donc être remplis pour chaque type de CART utilisé.

Jusqu'à ce jour, les CART sont classés C1, classe de confinement minimal, par le HCB. La classe de confinement 1 est définie comme « constituée d'opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe I et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est nul ou négligeable ». Le pharmacien peut demander une modification de l'avis du HCB lorsque les modalités de confinements renseignés par le HCB ne sont pas réalisables en pratique. En effet, il est parfois demandé de décongeler la poche de CART sous un poste de sécurité microbiologique (PSM), ce qui n'est pas compatible avec le flux laminaire du PSM. Les avis peuvent alors être rectifiés sur demande du pharmacien.

Dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de CART, un dossier de référencement devra être rédigé par le pharmacien en lien avec les médecins afin de faire valider ou non ce nouveau référencement et évaluer les possibilités de financement de ces nouvelles thérapeutiques présentant un coût non négligeable (entre 300 000 et 400 000 € l'injection de CART).

Mise en place du circuit des CART à la pharmacie

Le circuit des CART doit permettre de répondre aux exigences réglementaires induites par leur statut de médicament et aux exigences émises par le HCB en fonction de leur classification. Ce circuit doit être réalisé en lien étroit avec le service de soins, l'unité de Thérapie Cellulaire et la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier.

Le pharmacien est impliqué dans les différentes étapes du circuit du médicament, de la réception du produit au transport de celui-ci dans le service de soins :

- la réception du CART ;
- le stockage du CART ;
- l'analyse de la prescription du CART ;
- la(les) manipulation(s) et la dispensation du CART ;
- le transport dans le service de soins ;
- l'élimination des déchets (Figure 3).

1. Réception du CART

Le stockage des cellules modifiées doit être réalisé à une température inférieure à -150 °C afin de garder la viabilité des cellules. La réception d'un dry-shipper (conteneur en azote à sec), permettant le transport dans de bonnes conditions de température, n'est pas habituelle à la pharmacie. Les modalités de réception de ces conteneurs doivent être établies au préalable et les agents de réception doivent être formés. Il n'y a pas de réglementation particulière concernant leur étiquetage étant donné que cette méthode de transport ne comporte pas de risques particuliers lorsque le dry-shipper est maintenu fermé. Il est important que le personnel amené à réceptionner les dry-shipper soient justement informés de la non-dangerosité lors de la manutention de ces conteneurs. Le dry-shipper doit être stocké dans un endroit ventilé et sécurisé avant utilisation et doit être maintenu en position verticale (étiquetage sur le conteneur) afin de conserver une température interne adéquate.

Pour l'étape de réception du CART à proprement parler, celle-ci comportera obligatoirement une étape de vérification de la température à l'intérieur du conteneur, de l'identité du patient et de l'intégrité du conditionnement du CART par du personnel formé. En effet, l'ouverture du dry-shipper doit être réalisée en respectant les modalités d'habillage prévues à cet effet afin de se protéger contre le risque de brûlures lié à l'azote aux très basses températures. La vérification de l'identité du patient sur les documents de réception ainsi que le certificat de libération du médicament joint doit être réalisé et double contrôlé par une tierce personne formée.

Ces conteneurs de transport à sec sont qualifiés pour le maintien d'une température intérieure stable plusieurs jours. Le MTI peut être conservé, le cas échéant, à l'intérieur du conteneur jusqu'à l'administration si la stabilité le permet (dans ce cas-là un certificat de calibration doit être fourni par l'industriel) sinon celui-ci doit être transféré dans une cuve de stockage azote. La mise en cuve du produit permet d'assurer une traçabilité

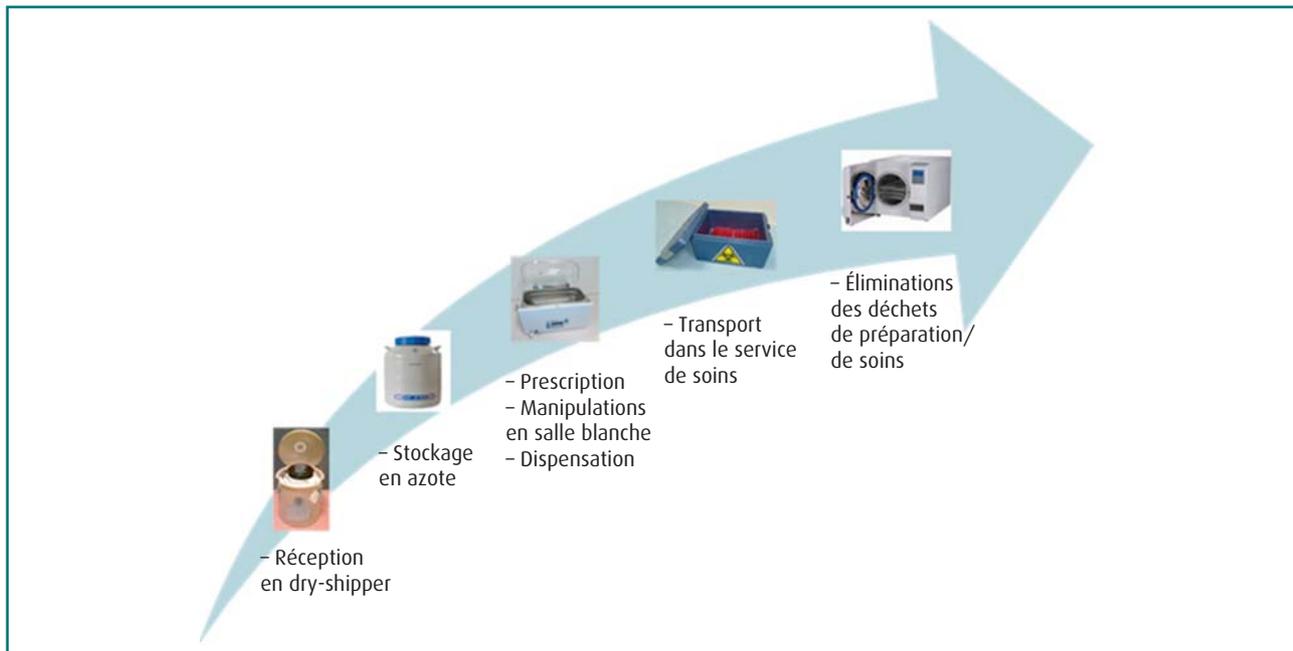


FIGURE 3
Circuit du CART à la Pharmacie à Usage Intérieur.

de la température de stockage du produit. En effet, une cuve azote possède un monitoring en continu de la température et du niveau de remplissage en azote. Ces points de contrôles (température et niveau) sont reliés à des alarmes qui doivent être reportées sur un logiciel de suivi à distance et raccordées à la centrale d'alarmes de l'établissement.

2. Stockage du CART

Le stockage des CART est sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

La cuve azote utilisée pour le stockage peut être :

- soit une cuve achetée par la pharmacie dans un projet de création d'une salle de cryogénie dans les locaux de la pharmacie ;
- soit une cuve mise à disposition de la pharmacie par une unité de thérapie cellulaire possédant déjà dans ses locaux une salle de cryogénie. Dans ce cas-là, une convention de partenariat doit être rédigée et signée par les deux parties et validée par l'ARS.

La création d'une salle de cryogénie pour le stockage des MTI nécessite un cahier des charges initial rédigé par le pharmacien en lien avec les biomédicaux et les services techniques de l'établissement. La surface du local doit être définie en fonction du volume de stockage prévu en azote et doit être dans tous les cas supérieure ou égale à vingt mètres cubes. Les équipements comprennent une ou plusieurs cuves de stockage, une cuve de remplissage avec un système de remplissage automatique si besoin et un conteneur de transport à sec sur roulettes pour le transport des CART.

Un haut niveau de sécurisation doit être mis en place lors de la création d'une telle salle au vu du risque d'hypoxie lié à la manipulation de l'azote (Figure 4) :

- accès sécurisé autorisé uniquement aux personnes formées ;
- centrale de détection et d'affichage du taux en oxygène reliée à un (des) capteur(s) d'oxygène ;
- ventilation mécanique de base et ventilation forcée déclenchée en cas de taux en oxygène bas ;
- alarmes visuelle et sonore en fonction du taux en oxygène détecté ou défaut technique de la salle.

Un affichage réglementaire doit être présent à l'entrée de la salle : pictogrammes sur les risques liés à l'azote, conduite à tenir en cas d'hypoxie ou de brûlures, liste des sauveteurs secouristes à contacter en cas de personnes à secourir, liste des équipements de protection individuelle obligatoire à revêtir lors de la manipulation d'azote. Un équipement de secours et de protection doit également être à disposition à l'entrée de la salle en cas de besoin. Un manuel d'assurance qualité doit être rédigé par le pharmacien et la qualification de la salle doit être validée par celui-ci en lien avec l'équipe technique. Au quotidien, un suivi des paramètres de la salle (température ambiante, taux en oxygène, débit d'extraction), de la température à l'intérieur des cuves de stockage ainsi que leur niveau de remplissage en azote doit être réalisé. Une maintenance hebdomadaire du matériel de secours et de protection à l'entrée de la salle ainsi que des cuves est obligatoire afin d'assurer le bon fonctionnement de celles-ci et la sécurité liée à leur utilisation [18,19].



FIGURE 4

Sécurité à l'entrée d'une salle azote : exemple de la pharmacie du CHU de Lille.

Dans le cadre d'une convention de partenariat avec une unité de thérapie cellulaire pour le stockage du MTI, le circuit doit être organisé entre les deux parties afin que le pharmacien hospitalier puisse assurer les étapes qui lui incombent : la réception et la libération du produit. Une demande d'annexe d'une partie des locaux de l'unité de Thérapie Cellulaire à la PUI peut être demandée à l'Agence Régionale de la Santé et devra faire l'objet d'un dépôt de dossier et d'une autorisation de celle-ci.

3. Analyse de la prescription du CART

Actuellement les logiciels de prescription ne sont pas adaptés aux unités utilisées pour des posologies en millions de cellules comme c'est le cas pour les CART. Une demande d'évolution aux éditeurs de logiciels serait intéressante afin de pouvoir continuer à prescrire sur les logiciels utilisés dans les services informatisés. Un développement plus évolué vers des logiciels permettant de tracer toute les étapes du circuit du MTI tels que la réception du dry-shipper, le stockage, la prescription, la décongélation et les manipulations le cas échéant avant dispensation ainsi que le transport et l'administration dans le service de soins pourrait être réalisé à l'avenir. Les fournisseurs de logiciels pourraient s'inspirer

des logiciels actuellement utilisés dans les unités de thérapie cellulaire pour les greffes de CSH pour lesquelles une importante traçabilité sur l'identité donneur/receveur et les contrôles réalisés est obligatoire.

4. Manipulations et dispensation du CART

Le jour de l'administration du CART une (des) manipulation(s) (au minimum une décongélation) est (sont) réalisée(s) après confirmation par le service de soins. La décongélation des CART est sous la responsabilité du pharmacien et doit être réalisée dans la mesure du possible dans les locaux de la PUI, au mieux dans une salle propre ou dans les locaux de l'unité de thérapie cellulaire en cas d'autorisation de l'ARS. Cette étape nécessite l'achat d'un bain-marie par la PUI. La décongélation nécessitera au préalable le feu vert du service de soins et la vérification par deux personnes de l'identité du patient sur le produit et sa concordance avec la prescription du médecin. L'identitovigilance étant une étape clef de sécurisation du circuit du CART. Une manipulation supplémentaire des CART peut être demandée par l'industriel dans certains cas : mise en seringue, dilution, retrait d'un volume de la poche... Les mesures de confinement

imposées par le HCB seront différentes en fonction de la classe de confinement du médicament. Dans le cadre d'un confinement de classe C1 pour la préparation, aucune mesure n'est imposée par le HCB mise à part la nécessité d'avoir une porte du local de préparation pouvant se fermer. Néanmoins, il semble important que ces manipulations présentant un risque microbiologique pour le produit et un risque d'exposition pour le personnel soient réalisées dans une enceinte d'isotechnie, telle qu'une hotte à flux d'air laminaire et que celle-ci soit, dans la mesure du possible, dédiée à ces préparations. Dans le cas contraire, un travail par campagne devra être réalisé et le pharmacien devra valider la désinfection par voie aérienne et le nettoyage de la salle avant/après afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Dans le cadre d'une manipulation d'OGM, le traitement d'air de la hotte utilisée doit être rejeté à l'extérieur et ne doit pas être recyclé [17]. Dans un avenir proche, les PUI devront intégrer dans leurs futures salles de préparation des salles spécifiques à la préparation des MTI de thérapie cellulaire et génique. Dans l'idéal, il serait nécessaire de prévoir une salle de préparation spécifique à chaque catégorie de MTI : une salle dédiée aux MTI de thérapie cellulaire, une salle de préparation dédiée aux MTI de thérapie cellulaire et génique (CART) et une salle dédiée à la préparation des médicaments de thérapie génique composé de vecteurs biologiques (viraux, toxines...).

5. Le transport dans le service de soins

Une bonne coordination est indispensable entre le pharmacien en charge des manipulations des CART et le service de soins afin d'assurer le transfert du médicament dans le respect des délais imposés par les industriels. Ces délais parfois très courts (30 minutes entre le début de la décongélation et la fin de l'administration) sont justifiés par la présence d'un cryoconservateur au contact des cellules, le diméthylsulfoxyde (DMSO), qui possède une action toxique envers les cellules dès sa montée en température. Il est primordial pour la viabilité des cellules, et donc l'efficacité du traitement, que le délai entre la décongélation et l'administration soit le plus court possible. De plus, au vu du coût non négligeable du médicament, le transport doit être maîtrisé et l'heure de réception dans le service doit être tracée. Pour cela, il peut être préférable que le transport soit réalisé par du personnel de la pharmacie ou du service de soins lorsque cela est réalisable. Les CART seront conditionnés dans une boîte spécifique mentionnant le risque biologique sur le dessus. Au vu des courts délais entre la décongélation et l'administration imposés par les fournisseurs, il n'est pas obligatoire de prévoir une température dirigée et monitorée pendant le transport.

6. L'élimination des déchets ou traitement non administrés

L'élimination des déchets de préparation, le cas échéant, ou de décongélation (équipements de protection individuelle utilisés, eau souillée du bain marie) doit suivre les recommandations du HCB. Dans le cas d'un confinement de classe C1, il est mentionné « en l'absence possible d'inactivation par autoclave, les déchets (y compris gants, masque, blouses jetables) devront suivre la filière

DASRI avec mention OGM, le nom du service, le nom du responsable et son numéro de téléphone... » [15]. Si un autoclavage n'est pas possible sur site, une filière spécifique OGM doit être mise en place afin de respecter cette réglementation. Le traitement de ces déchets par le prestataire est réalisé par incinération à 850 °C. La traçabilité de l'incinération de ces déchets doit être conservée par le pharmacien et peut être demandée par un promoteur d'essai clinique. En l'absence de recommandations précises données par le HCB sur le traitement des déchets du service de soins liés à la manipulation du médicament CART, ceux-ci doivent également être pris en charge par une filière spécifique OGM par principe de précaution. Concernant les traitements non administrés, ceux-ci pourront être repris par le laboratoire s'ils l'exigent ou éliminés dans la filière spécifique OGM.

Suivi du patient après administration et déclaration des effets secondaires

Dans le service de soins, le pharmacien pourra accompagner les équipes dans la surveillance étroite du patient après injection. Le personnel infirmier doit être formé aux effets secondaires spécifiques de ces médicaments et connaître la conduite à tenir en cas de survenue d'évènement indésirable. Au vu de la gravité potentielle de certains de ces effets [20,21], il est important qu'un lien soit réalisé avec le service de réanimation qui peut être amené à prendre en charge ces patients et que les équipes soient également informées. Le traitement du syndrome de relargage des cytokines, principal effet secondaire, est l'anti-interleukine 6, le tocilizumab, qui n'a actuellement pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Le traitement doit être disponible à la pharmacie à tout moment et doit pouvoir être délivré en urgence. Une dotation pourra éventuellement être mise en place dans les services de soins à condition qu'une traçabilité des flacons utilisés soit réalisée et sérieusement tenue, au vu du prix du médicament (environ 800 € la cure). Dans le cadre d'un essai clinique la plupart des promoteurs ne fournissent pas le tocilizumab mais le rembourse. La déclaration des effets secondaires liés à ces nouveaux médicaments est importante et doit être assurée par le pharmacien en lien avec le Centre Régional de Pharmacovigilance. Il est à noter qu'en cas d'évènement indésirable survenu au moment du prélèvement des cellules, celles-ci n'ont pas encore été modifiées et n'ont pas encore le statut de médicament, dans ce cas ce sera une déclaration de biovigilance qui devra être réalisée. Dans le cadre de l'administration d'un Organisme Génétiquement Modifié, le suivi des patients est obligatoire jusque 15 ans après l'administration. Ces traitements s'accompagneront très certainement, au moment de leur commercialisation, d'un plan de gestion des risques important.

Rédaction d'un manuel d'assurance qualité

La mise en place du circuit du CART au sein de la pharmacie et dans le service de soins doit s'accompagner d'un manuel d'assurance qualité complet rédigé par le pharmacien. Toutes les étapes du circuit du médicament doivent être retranscrites sur des procédures écrites et validées. Les nouveaux équipements acquis par la pharmacie doivent tous faire l'objet d'une

qualification avec une procédure sur les modalités d'utilisation ainsi que d'une traçabilité des maintenances et requalifications. La création d'une salle de cryogénie, le cas échéant, nécessitera également une traçabilité de la qualification de la salle et d'un système d'assurance qualité validé. La rédaction de procédures connues du personnel fait partie de la sécurisation de la salle. Des procédures dégradées en cas d'incident doivent être rédigées et font parties des dossiers à constituer pour le MESR : conduite à tenir en cas de déversement d'OGM au sein de la PUI, conduite à tenir en cas de fuite de la poche de CART, en cas de problème technique sur une cuve de stockage...

Ce circuit du médicament mis en place et ce manuel d'assurance qualité spécifiques aux CART feront l'objet d'un audit par les industriels. En effet, les laboratoires commercialisant les CART mettent en place un système de qualification et d'audit des centres. Plusieurs visites seront réalisées (sur le site d'aphérèse, dans le service de soins et à la pharmacie) et donneront lieu à l'habilitation ou non des centres à traiter les patients par CART. Le pharmacien hospitalier joue un rôle primordial dans ces audits.

La formation du personnel impliqué

Le pharmacien doit se former à ces nouvelles thérapeutiques : de leur mode d'action et particularités de production, à leur réglementation, modalités d'administration et effets secondaires potentiels. Leur statut de médicament de thérapie génique complique la mise en place du circuit au sein de la pharmacie de même que l'absence de réglementation précise et adaptée aux PUI. En effet, les recommandations du manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés sont difficilement transposables aux PUI. Des diplômes universitaires existent afin d'enrichir ses connaissances dans le domaine des Médicaments de Thérapie Innovante.

La formation de l'ensemble du personnel impliqué dans le circuit est indispensable. Les particularités du circuit liées au produit doivent être acquises par le personnel et faire l'objet de formation spécifique.

Exemple d'une formation des agents de pharmacie à la réception d'un dry-shipper :

- Qu'est-ce qu'un dry-shipper ?

- À quoi sert-il ?
- Quels sont les risques et la réglementation associés ?
- Quelles sont les règles à respecter lors de leur manipulation ?

De même le stockage en cuve azote nécessite une formation spécifique aux risques liés à l'azote pour toute personne entrant dans le local de stockage qui sera par la suite habilitée à y entrer. L'habillement ainsi que les gestes spécifiques liés à la manipulation d'une cuve azote doivent être enseignés. La manipulation de cellules vivantes diffère de la manipulation de produits chimiques et doit être réalisée avec précautions. Par exemple, le temps de décongélation des cellules dans un bain - marie à 37 °C doit être contrôlé et maîtrisé afin de conserver la viabilité de toutes les cellules. Ces spécificités liées à la nature du produit et à sa conservation doivent être expliquées aux personnels impliqués dans le circuit de ces médicaments.

Conclusion

La double spécificité de ce nouveau type de médicament, à savoir :

- des cellules vivantes nécessitant un transport, une manipulation et une conservation particulière dans l'azote ;
- une modification génétique de leur génome, devant alors suivre la réglementation des Organismes Génétiquement Modifiés ;

confère à ces produits des exigences particulières que le pharmacien hospitalier doit maîtriser afin de mettre en place un circuit pharmaceutique approprié. La mise en place de ce circuit ne peut être réalisée sans une étude de faisabilité préalable, sans une communication importante avec le service de soins et sans une formation du personnel impliqué. Le suivi du patient après administration en lien avec le pharmacien hospitalier permettra de mieux connaître l'action et les effets secondaires de ces médicaments et d'assurer la sécurité des patients au long cours.

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du numéro supplément *Les cellules CAR-T : une révolution thérapeutique ?* réalisé avec le soutien institutionnel des partenaires Gilead : Kite et Celgene.

Références

- [1] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New Engl J Med* 2013;368:1509-18.
- [2] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385:517-28.
- [3] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-17.
- [4] Buechner J. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. *EHA 2017 [Abstract]*.
- [5] Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, et al. Intent to treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 2017;129:3322-31.
- [6] Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, Davila ML, Wang X, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2015;118:4817-28.
- [7] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126:2123-38.
- [8] Pan J, Yang J, Deng B, Zhao X, Zhang X, et al. High efficacy and safety of low dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory

- or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2017;31:2587-93.
- [9] Chang L-J, Dong L, Liu Y-C, Tsao S-T, Li Y-C, et al. Safety and efficacy evaluation of 4SCAR19 chimeric antigen receptor-modified T cells targeting B cell acute lymphoblastic leukemia-three-year follow-up of a multicenter phase I/II study. In: ASH 48th Annual Meeting; 2016 [Abstr.#587].
- [10] Kochenderfer JN, Somerville R, Lu T, Shi V, Bot A, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1803-13.
- [11] Turtle CJ, Hanafi L.-A.A., Berger C, Hudecek M, Pender B, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016;8:355ra116.
- [12] Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Waller EK, Borchmann P, et al. Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – an interim analysis. *Hematol Oncol* 2017;35:27.
- [13] Abramson J, Palomba ML, Gordon L, Lunning M, Arnason J, et al. High CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed CAR T cell product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001). *Hematol Oncol* 2017;35:138.
- [14] Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, et al. Phase I results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-CD19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther* 2017;25:285-95.
- [15] Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. Dernière mise à jour: 30/11/2014. Haut Conseil des Biotechnologies.
- [16] Guide OGM en milieu confiné. Juin 2013. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.
- [17] Recommandations S.F.P.O. sur le circuit hospitalier des Médicaments de Thérapies Innovantes. Avril 2015. Société Française de Pharmacie Oncologique.
- [18] Risques sanitaires liés à l'utilisation d'azote liquide. Mars 2008. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET).
- [19] Travaux dans une atmosphère appauvrie en oxygène: Préconisations pour la protection des travailleurs et prévention. Février 2012. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).
- [20] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-30.
- [21] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;15:47-62.