

# CAR-T Cells



## DE LA THEORIE A LA PRATIQUE

**KIMRIAH® Tisagenlecleucel**  
Novartis Anti CD 19



**YESCARTA® Axicabtagene ciloleucel**  
Gilead Anti CD 19



Post congrès  
28/11/2019

# Indication des Car-T Cells

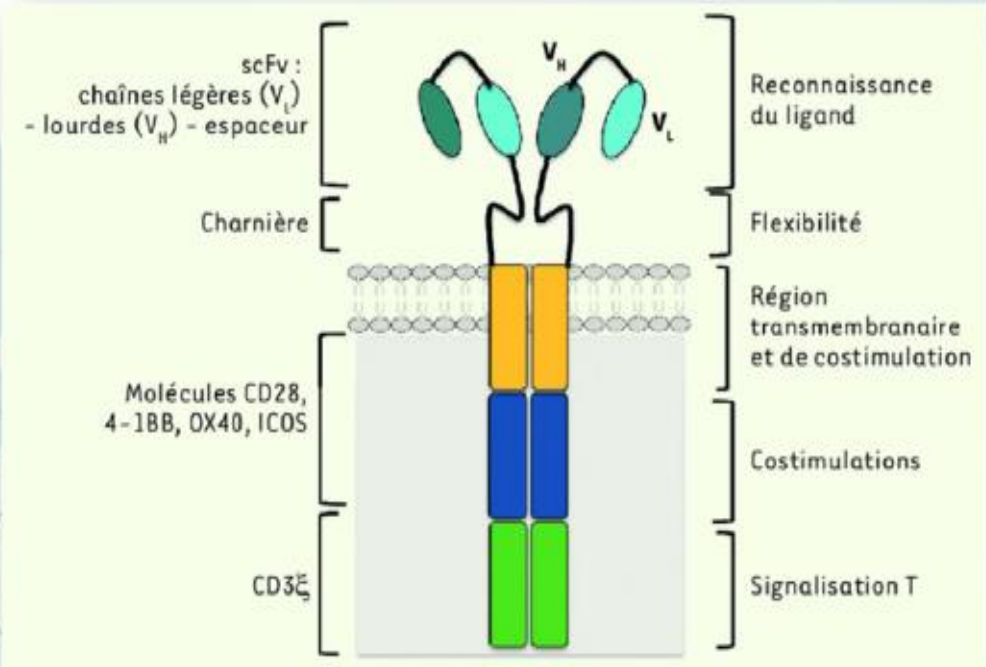


Antigène spécifique à  
fragment de chaîne  
variable  
(single chain)

CD19 (murin)

Co-stimulateur

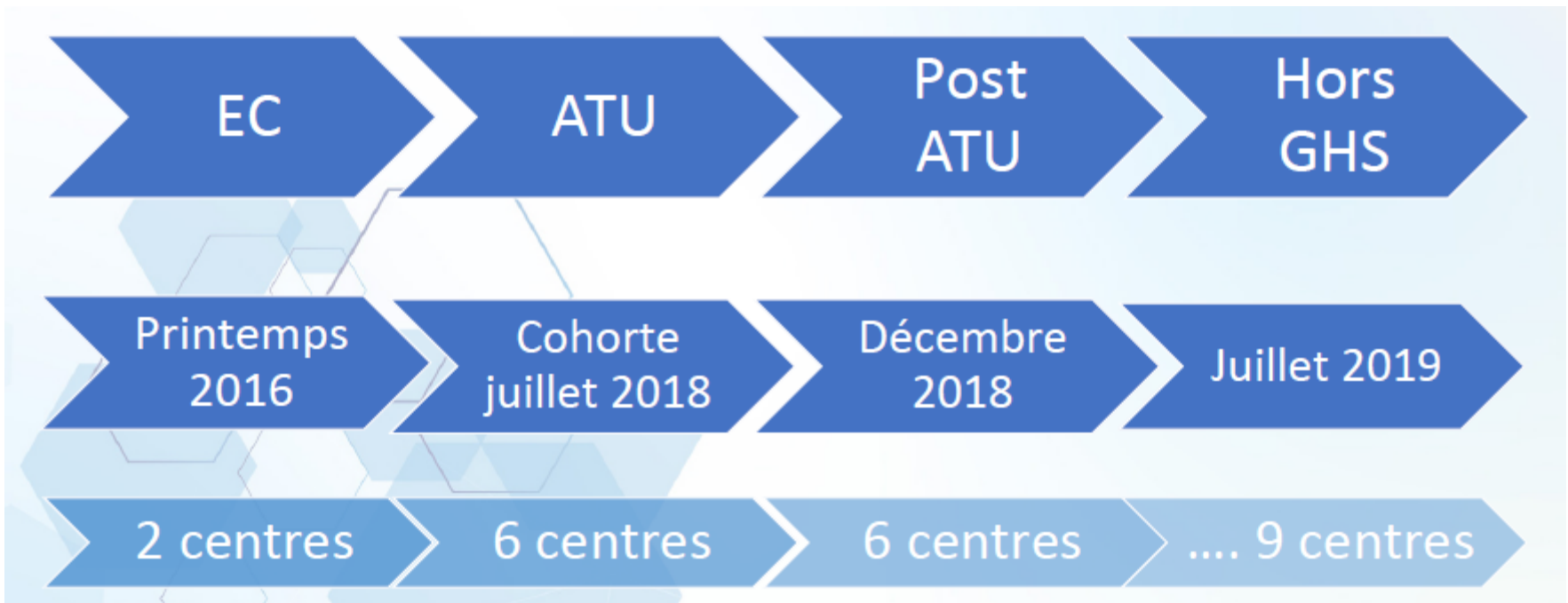
CD3 domain



LAL

LNH

# Un développement très rapide



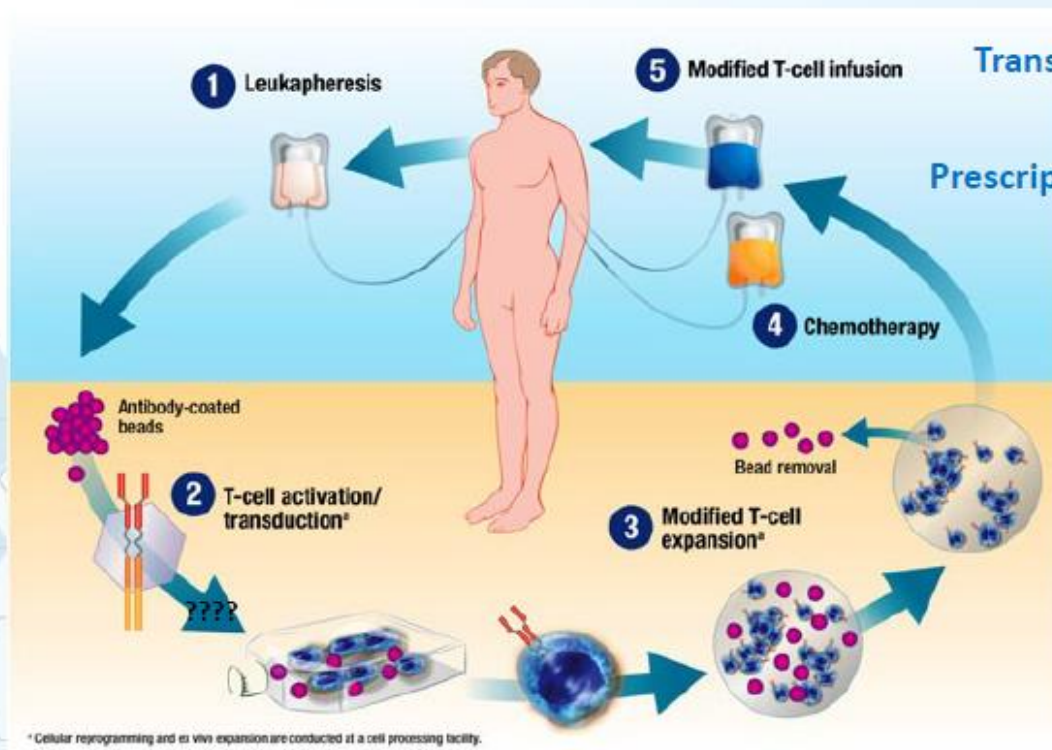
# Un processus de fabrication encore un peu lourd



Inclusion dans le process

Réservation d'une mise en fabrication

Commande



Fluda – Cyclo  
pour LAL  
Pour LNH

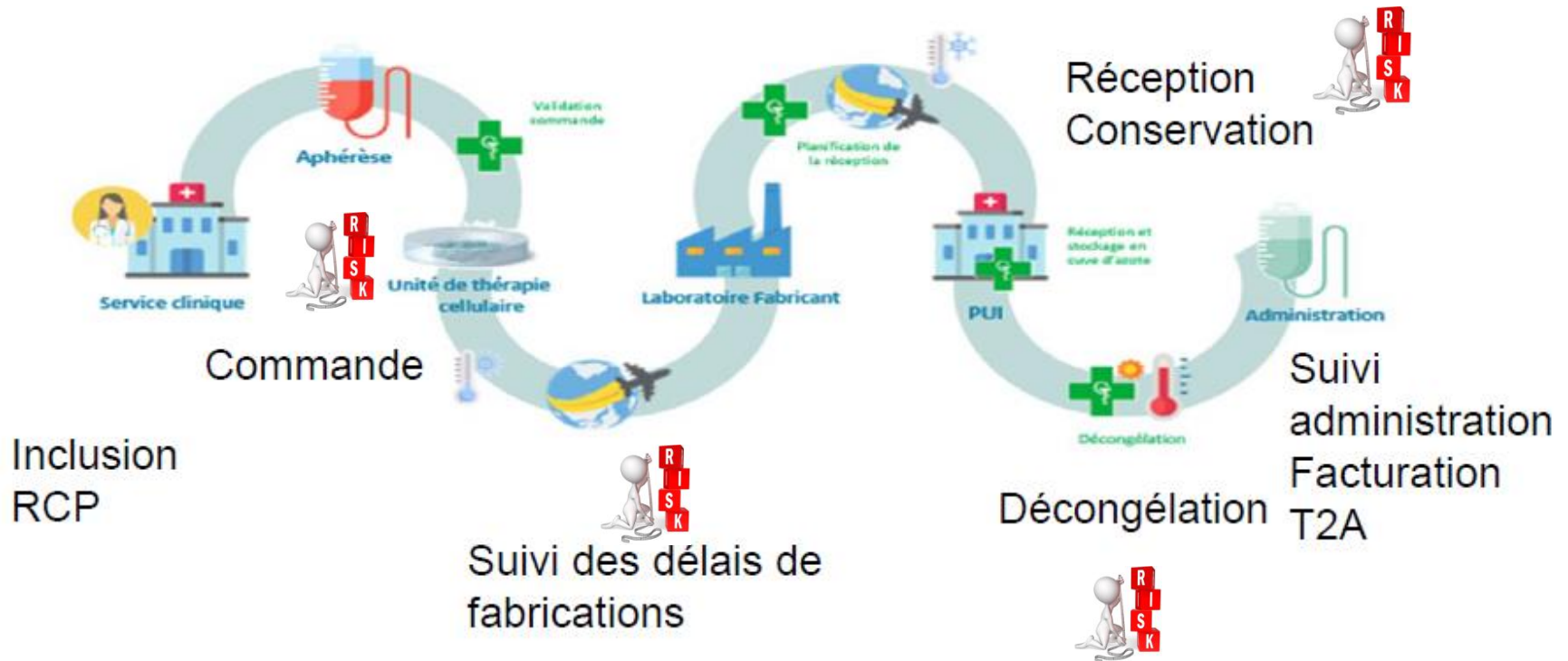
Réception du  
médicament

Facturation

Process de 15 - 21 jours

Suivi par un système informatisé

# Circuit pharmaceutique des étapes à « risques »



Rôles du pharmacien hospitalier

# Aspect réglementaire



## Arrêtés limitant l'utilisation des CAR-T cells à certains établissements de santé

### Unité d'aphérèse

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 08 août 2019

- Établissement autorisé à pratiquer les greffes de CSH
- Unité autorisée à effectuer le prélèvement par aphérèse des cellules à des fins thérapeutiques
- Établissement autorisé à prélever des cellules à des fins thérapeutiques
- L'établissement organise la conservation des cellules

# Aspect réglementaire



## Arrêtés limitant l'utilisation des CAR-T cells à certains établissements de santé

### Etablissement de santé

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 08 août 2019

- Equipe pluridisciplinaire organisant des RCP CAR-T cells évaluant l'éligibilité des patients
- Etablissement de santé agréé à l'utilisation confinée d'OGM classe 1 et 2 par le MESR
- Équipe pluridisciplinaire formée à la réception, conservation, manipulation, transport et administration des CAR-T cells et d'OGM ainsi qu'au suivi des patients
- Anti-interleukine 6 à disposition et prêts à l'emploi

# Aspect réglementaire



## Arrêtés limitant l'utilisation des CAR-T cells à certains établissements de santé

### Pharmacie à Usage Intérieur

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 08 août 2019

- PUI responsable de l'approvisionnement, de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et la dispensation des MTI
- Elle organise dans ses locaux la réception, la conservation, la mise en forme en vue de l'administration au patient et le transport
- Conservation et reconstitution **peuvent** être confiées à une UTC autorisée par l'ARS dans le cadre d'une convention
- PUI **autorisée à la reconstitution** des MTI ou exerçant déjà cette activité avant le décret du 21 mai 2019
- Elle assure la réception, la conservation, la **reconstitution** en vue de l'administration au patient, la dispensation des CAR-T cells.



# Aspect réglementaire



## Déclaration à l'ARS: éléments complémentaires demandés

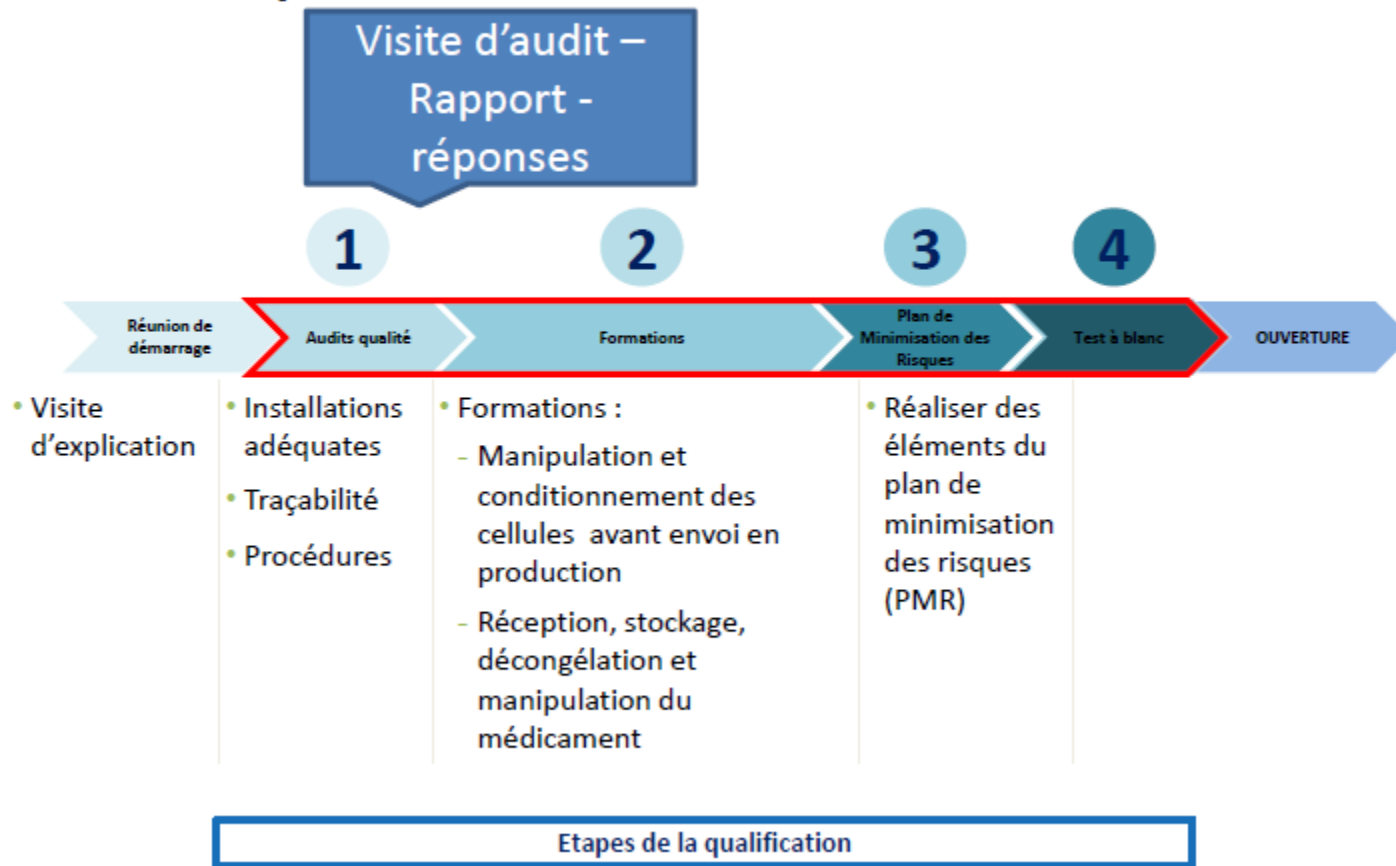


- Distance entre les locaux concernés de la PUI /UTC si convention, par rapport au service d'onco-hématologie
- Préciser les responsables du circuit à chaque étape (PUI et/ou UTC)
- Joindre l'autorisation ANSM de l'UTC
  
- Procédures:
  - relative au circuit des médicaments dits CART-cells
  - de conservation et reconstitution en vue de leur administration au patient
  - d'approvisionnement et de contrôles réguliers des stocks d'anti-interleukine 6 par les pharmaciens/ lieu de stockage.
  
- Qualifications des professionnels impliqués, date, lieu et type des formations suivies. Nombre de personnels formés par rapport aux effectifs du service (onco-hématologie, réanimation, neurologie, PUI et UTC).

# Aspect réglementaire



Processus de qualification du centre : 3 à 4 mois par les laboratoires



# Impacts organisationnels



## Réception des CART-cells



Formation indispensable des agents de réception à ces nouveaux contenants.



- Vérification du scellé, de la température interne, et de l'intégrité du produit
- Conformité du produit et étiquetage / prescription du médecin



De toutes les étapes de réception



# Impacts organisationnels

## Stockage

- Disposer d'une cuve dédiée au stockage des MTI( voire 2...).
- Penser à la formation et la qualification du personnel impliqué, y compris les pharmaciens de la PUI !
- Avoir défini et formalisé les responsabilités partagées avec la PUI. Et les conduites à tenir en cas d'alarmes !

## Stockage : local de cryogénie

Pictogrammes sur les risques

Bouton d'urgence ventilation forcée

EPI obligatoires

Alarme visuelle

Conduite à tenir en cas d'incidents

Centrale de détection en O<sub>2</sub>/ alarme sonore

Equipement de secours

Accès sécurisé et limité aux personnes formées



Salle de cryogénie du CHU de Lille

# Impacts organisationnels

## Transfert des CAR-T cells en cuve azote



Rack de taille adaptée



- ✓ Cuve de stockage N gazeux
- ✓ Remplissage automatique
- ✓ Suivi de la T°C en continu
- ✓ Alarme en cas de T°C/niveau de remplissage non conformes.



2 personnes requises dans la salle lors de l'ouverture de la cuve



**Back-up:** *Dry-shipper de transport*

- Maintenu à une T°C conforme en cas de problème;
- Remplissage nécessaire toutes les semaines ;
- Sonde de température mais pas sous alarme.

### Réception

A organiser en amont !

Réception par les (double vérification !) pharmaciens de la PUI et la thérapie cellulaire.

Risques de manipulation des poches.

Vérifier et photographier la poche.



# Impacts organisationnels



## Mise en forme des CART-cells



Décongélation au bain-marie à 37°C dans une salle ISO 8

- Gants stériles, masque, surblouse
- Sachet d'emballage stérile
- Thermomètre calibré
- Back-up bain-marie



- Horaires de sortie de cuve/décongélation
- T°C cuve/dry-shipper
- Vérification de l'identité du patient
- Double contrôle

## Décongélation

- A organiser en amont !
- Réalisée par les (à deux !) pharmaciens de la PUI et la thérapie cellulaire.
- Risques de manipulation de la poche.
- Surpoche stérile, bain marie qualifié.
- Transport vers le service clinique en mallette isotherme scellée.

# Impacts organisationnels

## Elimination des déchets


✓ **Classé C1** par le HCB: inactivation physique (autoclave) ou chimique (hypochlorite de sodium) ou filière spécifique OGM



Selon le HCB, sur le fût:

- Mention déchet OGM
- Nom du responsable du service
- Numéro de téléphone

## Transport des CART-cells

- Transport maîtrisé et tracé (  accusé de réception du service)
- Caisse de transport dédiée mention « risque biologique »
- Logistique habituelle non impliquée
- Certificat de libération joint.



Délais parfois très court entre la décongélation et l'administration (30min)

# Impacts organisationnels



- Définir en amont le circuit
- Vérifier équipements / moyens / disponibilités des acteurs
- Définir les moyens de communications entre les acteurs
- Définir les responsabilités partagées
- Vérifier la volonté de tous !
- Disposer d'un ARC / IDE de coordination
- Coût du séjour
- Engagement financier
  - Marché
  - Economat
  - PMSI

**Un petit conseil:  
Pensez à augmenter la capacité de votre boîte mail!!**



# Impacts organisationnels



## Impacts organisationnels des CAR-T cells : un résumé !

