



HAL
open science

Médicaments de thérapie innovante de type CAR-T cells anti-cd19 autorisés sur le marché européen : description et gestion des risques du circuit du médicament

Romain Zappitelli

► To cite this version:

Romain Zappitelli. Médicaments de thérapie innovante de type CAR-T cells anti-cd19 autorisés sur le marché européen : description et gestion des risques du circuit du médicament. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02325728

HAL Id: dumas-02325728

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02325728>

Submitted on 22 Oct 2019

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
FILIERE PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 18 Octobre 2019
Par M. Zappitelli Romain
Né le 25 août 1991

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988
Tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

----oOo----
**MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE DE TYPE CAR-T
CELLS ANTI-CD19 AUTORISÉS SUR LE MARCHÉ EUROPÉEN :
DESCRIPTION ET GESTION DES RISQUES DU CIRCUIT DU
MÉDICAMENT**
----oOo----

JURY :

Président : Madame le Professeur Florence SABATIER-MALATERRE

Membres : Monsieur le Professeur Christian CHABANNON (directeur de thèse)

Monsieur le Professeur John DE VOS

Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES

Madame le Docteur Anne-Dominique LAJOIX

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Je remercie respectueusement

Madame le **Professeur Florence Sabatier-Malaterre** d'avoir accepté de présider ce jury.

Monsieur le **Professeur Christian Chabannon** de m'avoir donné l'opportunité de découvrir le domaine émergent des cellules CAR-T. J'ai énormément appris sur la prise en charge des patients atteints d'hémopathie maligne, sur l'implantation des médicaments de thérapie innovante dans les hôpitaux français, et sur la place du pharmacien dans le circuit de ces médicaments. Travailler dans votre équipe au sein du centre de thérapie cellulaire fut un plaisir et un honneur. Il est rare de trouver une ambiance si chaleureuse et des gens aussi soucieux de bien faire dans le cadre de leur métier. Je vous remercie encore pour cette chance.

Monsieur le **Professeur John De Vos**, d'avoir accepté ce travail collaboratif entre l'IPC et l'hôpital Saint-Eloi, qui a permis d'inscrire ma thèse dans une démarche de partage et d'amélioration des pratiques relatives à la prise en charge des patients par les cellules CAR-T.

Madame le **Professeur Anne-Dominique Lajoix**, d'accepter de faire partie de mon jury de thèse, et de représenter les pharmaciens de la ville de Montpellier où j'ai effectué une partie de mon travail.

Monsieur le **Docteur Pierre Bertault-Peres**, d'assister à ma soutenance de thèse, et aussi de m'avoir « sauver la mise » quelques fois lors de mon internat. Je vous remercie pour votre patience et pour tout ce que j'ai pu apprendre au sein des hôpitaux de l'AP-HM.

Je remercie chaleureusement

Romain, qui m'a aidé à mettre en place cette collaboration avec l'hôpital Saint-Eloi, sans toi je n'aurais pas pu écrire cette thèse.

Sophie, pour m'avoir formé à la prise en charge des cellules CAR-T au sein du centre de thérapie cellulaire, dans la bonne humeur.

Martine, pour m'avoir fourni son aide pour l'analyse de risque présentée dans la thèse en tant que directrice qualité de l'IPC et pour l'aide qu'elle m'a apporté dans la rédaction de ma thèse.

Claude, Boris, Bechara, Elodie, Angela et **Carine**, pour avoir participé à l'analyse de risque. Merci aussi pour tous ces bons moments et toute la pédagogie dont vous avez fait preuve à mon égard.

Cécile, Sylvie, Sandrine et **Aurélié**, pour avoir fait de chaque journée au travail un moment agréable. Nos discussions vont me manquer, votre bonne humeur aussi.

Didier, Guillaume, Jérôme, Pierre, Lionel, Yanis, Ludovic, Oliver, Mr. Saïd, Zaza, Morgane, Stéphanie, Sarah, Elodie et **Julie**, pour m'avoir accueilli à bras ouvert dans l'équipe. Il est rare d'effectuer un stage d'internat au sein d'une équipe si chaleureuse et travailleuse, vous m'avez donné beaucoup d'espoir et de motivation pour accomplir mes missions de professionnel de santé. Longue vie à l'équipe du centre de thérapie cellulaire de l'IPC, des femmes de ménage aux biologistes, en passant par les coursiers et les techniciens, vous êtes formidables.

Madame Martine Charbit et toute **l'équipe de l'hôpital Nord** avec qui j'ai travaillé de nombreuses fois, merci de m'avoir formé à la prise en charge des patients à la pharmacie à usage intérieur.

Mehdi, Rudy et **Jonathan**, pour m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de ma thèse, et plus globalement pour être des amis sincères et aimants. Je compenserai vos pertes.

Tous mes amis, de Lacordaire, de la faculté et d'ailleurs, qui m'ont toujours soutenu dans mes choix et qui m'ont toujours poussé à accomplir mes études, de la plus belle des façons.

Mon père **Jean-Pierre** et ma mère **Djara**, qui ont toujours eu confiance en moi.

Ma famille au Cameroun et en Italie, pour leur soutien indéfectible et constant.

Mes grands-parents, qui m'ont donné l'exemple.

Leïla, qui a été d'un grand soutien moral lors de l'écriture de ma thèse, j'espère que l'aventure sera longue.

**« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS »**

Table des matières

I.	Les Médicaments de Thérapie Innovante	2
A.	Contexte réglementaire européen et définitions.....	2
B.	Le règlement n°1394/2007/CE.....	3
C.	Classification des MTI	6
1.	Médicaments de Thérapie Cellulaire (Cell-based Medicinal Products) :.....	6
2.	Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire (Tissue-Engineering Product) :.....	6
3.	Médicaments combinés (Combined ATMP) :.....	7
4.	Médicaments de Thérapie Génique (Gene-Therapy Medicinal Products) :.....	7
D.	Contexte réglementaire en France et impacts sur la pratique hospitalière	9
1.	Règlementation des MTI en France.....	9
2.	Gestions des MTI dans les ES français en pratique.....	11
II.	Les cellules CAR-T : avancée thérapeutique majeure du XXIème siècle	14
A.	Définition et développement historique	14
1.	Définition.....	14
2.	Immunothérapie : des anticorps monoclonaux aux cellules CAR-T.....	14
B.	Fonctionnement des cellules CAR-T	16
1.	Rôle et structure du récepteur chimérique CAR.....	16
2.	Les différentes générations de CAR-T	18
C.	Production et enjeux des cellules CAR-T	19
D.	Etat de la recherche clinique et application thérapeutique	22
1.	Les cellules CAR-T en onco-hématologie.....	22
2.	Evolution et perspectives en recherche clinique.....	24
3.	Applications thérapeutiques	25
E.	Les cellules CAR-T autologues anti-CD19 commercialisées en France :	26
1.	Mécanisme d'action.....	26
2.	Indications	27
3.	Posologies et mode d'administration.....	28
4.	Conditionnement et prémédications	29
5.	Effets secondaires et prise en charge des effets secondaires	30
6.	Conservation.....	31
7.	Contre-indications	32
8.	Surveillance	32
F.	Aspects réglementaires spécifiques et conséquences dans la prise en charge thérapeutique	32

1.	Prérequis	32
2.	Textes de lois relatifs aux cellules CAR-T anti-CD19	33
III.	Importance de la Qualité pour la dispensation des cellules CAR-T anti-CD19 en France dans la gestion du risque lié à leur dispensation.....	36
A.	Management de la qualité dans les ES français	36
1.	Démarche qualité : définitions et objectifs	36
2.	Cartographie des processus	38
3.	Assurance de la qualité	39
4.	Evaluation des pratiques professionnels.....	41
5.	Place des accréditations et des recommandations	41
B.	Analyse et gestion des risques.....	42
1.	Définition du risque	42
2.	PGR de Kymriah® et Yescarta® : Qualification des ES	43
3.	Gestion des risques : définition et enjeu	46
4.	Analyse des Modes de Défaillance et Etude de leur Criticité (AMDEC)	47
IV.	Circuit du médicament : les cellules CAR-T anti-CD19 en pratique à l'hôpital... 51	51
A.	Description générale du circuit d'un MTI de type CAR-T anti-CD19	51
1.	Définition du circuit du médicament	51
2.	Contexte hospitalier en France	52
3.	Cartographie des processus du circuit des MTI CAR-T anti-CD19.....	53
B.	Description générales des étapes du circuit du MTI Yescarta®	54
1.	Prescription du MTI Yescarta®.....	54
2.	Prélèvement et distribution du PC pour la production Yescarta®	56
3.	Production du MTI Yescarta®	60
4.	Distribution du MTI Yescarta®.....	62
5.	Prise en charge thérapeutique du patient	66
6.	Préparation du MTI Yescarta®	67
7.	Administration du MTI Yescarta®.....	69
8.	Surveillance post-administration du patient	70
V.	Analyse de risques de type AMDEC appliquée au circuit du Yescarta® à l'IPC (Marseille)	73
A.	Prélèvement du produit de leucaphérèse par l'unité de cytophérèse (E1).....	74
1.	Précisions sur le processus	74
2.	Identification et évaluation des modes de défaillances	74
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	76
4.	Comparaison du niveau de risque du processus avec le CHU Saint-Eloi	77

B.	Transport, réception, contrôle qualité et conditionnement du PC au CTC (E2 à E4) ...	78
1.	Précisions sur les processus	78
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	79
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	80
4.	Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi	80
C.	Transport du PC à Maastricht, vers l'EP du laboratoire Lonza (E5)	81
1.	Précisions sur le processus	81
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	81
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	82
4.	Comparaison du niveau de risque du processus avec le CHU Saint-Eloi	83
D.	Transport du MTI Yescarta® à l'IPC (E6)	84
1.	Précisions sur le processus	84
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	84
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	85
4.	Comparaison du niveau de risque du processus avec le CHU Saint-Eloi	85
E.	Réception et conservation du MTI à la zone de stockage de le CTC (E7)	86
1.	Précisions sur les processus	86
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	87
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	88
4.	Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi	88
F.	Conditionnement lympho-ablatif du patient au service d'hématologie (E8)	89
1.	Précisions sur le processus	89
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	89
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	90
4.	Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi	90
G.	Décongélation du MTI Yescarta® au CTC (E9).....	91
1.	Précisions sur le processus	91
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	93
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	93
4.	Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi	94
H.	Administration du MTI Yescarta® au patient et surveillance post-administration (E10 et E11)	94
1.	Précisions sur le processus	94
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	95
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	97
4.	Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi	97

I.	Processus de traçabilité (E12)	98
1.	Précisions sur le processus	98
2.	Identification et évaluation des modes de défaillance	99
3.	Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC	99
4.	Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi	100
VI.	Discussion.....	101
VII.	Bibliographie.....	106

Table des illustrations (tableaux)

Tableau 1 : Caractéristiques principales des 4 types de produits thérapeutiques à usage humain (4).....	3
Tableau 2 : Procédés d'ingénierie cellulaire permettant de distinguer les PTC et les MTI – Liste non exhaustive (4).....	3
Tableau 3 : Partage de responsabilité dans le circuit d'un MTI nécessitant une étape de prélèvement (ex : cellules CAR-T).....	12
Tableau 4 : Résultats des essais multicentriques majeurs impliquant des Cellules CAR-T dans le lymphome B (45) dont les essais ZUMA-1 (Gilead), JULIET (Novartis) qui ont permis la commercialisation rapide des spécialités Yescarta et Kymriah et l'essai TRANSCEND du laboratoire Celgene pour le JCAR017.....	23
Tableau 5 : Essais et laboratoires principaux pour les cellules CAR-T en onco-hématologie, tableau actualisé (61).....	23
Tableau 6 : Effets secondaires attendus dans le cadre de l'administration du Kymriah® et du Yescarta® (39).	30
Tableau 7 : Notes (de 1 à 5) attribuables à la détection, la gravité et la vraisemblance pour le calcul de la criticité en fonction du risque décrit (79).....	49
Tableau 8 : Table de calcul de l'index de criticité à l'IPC et actions à envisager en fonction du score de criticité (79).....	50
Tableau 9 : Comparaison de l'application du processus de prescription au CHU Saint-Eloi et à l'IPC	55
Tableau 10 : Comparaison de l'application des processus de prélèvement et de distribution du PC au CHU Saint-Eloi et à l'IPC	59
Tableau 11 : Processus de production du MTI Yescarta®	62
Tableau 12 : Comparaison de l'application du processus de distribution du MTI au CHU Saint-Eloi et à l'IPC65	
Tableau 13 : Comparaison de l'application du processus de prise en charge du patient au CHU Saint-Eloi et à l'IPC.....	67
Tableau 14 : Comparaison de l'application du processus de préparation du MTI au CHU Saint-Eloi et à l'IPC68	
Tableau 15 : Comparaison de l'application du processus d'administration du MTI au CHU Saint-Eloi et à l'IPC	70
Tableau 16 : Comparaison de l'application du processus de surveillance post-administration du patient au CHU Saint-Eloi et à l'IPC	72
Tableau 17 : Précisions sur le processus de prélèvement du produit de leucaphérèse par l'unité de cytophérèse	74
Tableau 18 : AMDEC du processus de prélèvement des lymphocytes T autologues du patient à l'unité de cytophérèse à l'IPC3.....	74
Tableau 19 : Actions de prévention relatives au processus de prélèvement du produit de leucaphérèse par l'unité de cytophérèse.....	76
Tableau 20 : Précisions sur le processus de transport, de réception, de contrôle et de conditionnement du PC au CTC.....	78
Tableau 21 : Evaluation des risques des processus de transport, de réception et de conditionnement des lymphocytes T autologues du patient par le CTC à l'IPC4.....	79
Tableau 22 : Précisions sur le processus de transport du PC à Maastricht au Pays-Bas.....	81
Tableau 23 : AMDEC du processus transport des lymphocytes T autologues du patient vers Maastricht.....	81

<i>Tableau 24 : Action de détection relative à la cession du PC au CTC</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 25 : Précisions sur le processus de transport du MTI vers l'IPC</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 26 : AMDEC du processus de transport du MTI de Maastricht à l'IPC.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 27 : Précisions sur les processus de réception et de conservation du MTI à la zone de stockage de le CTC.....</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 28 : AMDEC des processus de réception et de conservation du MTI Yescarta® par le pharmacien de la Pui à la zone de stockage du CTC à l'IPC1.....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 29 : Précisions sur le processus de conditionnement du patient hospitalisé dans le cadre de l'injection de sa thérapie Yescarta®.....</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 30 : AMDEC du processus de conditionnement lympho-ablatif du patient</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 31 : Action de surveillance pour l'anticipation des pénuries de produits de chimiothérapie pouvant toucher le processus de conditionnement lympho-ablatif du patient</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 32 : Précisions sur le processus de décongélation du MTI Yescarta® au laboratoire de thérapie cellulaire</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 33 : AMDEC du processus de décongélation de la poche de cellules CAR-T du patient à administrer .</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 34 : Précisions sur les processus d'administration et de surveillance du patient Yescarta®.....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 35 : AMDEC du processus d'administration du Yescarta® et de processus de surveillance post-administration.....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 36 : Précision du processus de traçabilité pour la prise en charge thérapeutique du patient par Yescarta®.....</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 37 : du processus de traçabilité dans le cadre de la dispensation du Yescarta® (leucaphérèse, MTI) à l'IPC.....</i>	<i>99</i>

Table des illustrations (tableaux)

Figure 1: Nombre d'essais cliniques utilisant des MTI dans le monde en fonction de leurs indications (2).....	1
Figure 2 : Phases cliniques du développement d'un MTI (8)	4
Figure 3 : Principe de l'Approche Basée sur le Risque (8)	5
Figure 4 : Les deux voies de la thérapie génique (12).....	7
Figure 5: Etapes d'autorisation d'un essai clinique de type MTI en France (22).....	10
Figure 6 : Circuit d'autorisation du médicament en France (23)	11
Figure 7 : Circuit des cellules CAR-T et du prélèvement de départ dans la fabrication d'un MTI dans les ES français en fonction du statut (25)	13
Figure 8 : La réponse immunitaire, immunité innée et acquise (26)	14
Figure 9: Structure schématique du TCR endogène dans les lymphocytes T, et du récepteur CAR (34).....	16
Figure 10 : Organisation générale du récepteur CAR (34).....	17
Figure 11 : Schéma des différentes générations de CAR (35)	18
Figure 12 : Circuit de production d'une cellule CAR-T autologue (39).....	20
Figure 13 : Les différents types de thérapies cellulaires ou géniques en essai dans le monde, ainsi que les différentes cibles des cellules CAR-T en essais cliniques (46).....	24
Figure 14 : Organisation du récepteur CAR-T des deux spécialités pharmaceutiques CAR-T commercialisées (50).....	27
Figure 15 : Interactions entre les différents processus dans la prodigation des soins dans un ES (61).....	37
Figure 16 : Exemple d'une cartographie des processus appliquée à l'activité chirurgicale (64).....	39
Figure 17 : Roue de Deming adaptée à la prise en charge médicamenteuse dans les ES (65).....	40
Figure 18 : PGR du MTI de thérapie génique Yescarta® (48).....	44
Figure 19 : Concepts clés de la gestion des risques (77).....	46
Figure 20 : Méthodes d'analyse de risques applicable en fonction des objectifs du projet d'amélioration de la qualité (68).....	47
Figure 21 : Etapes clés d'une analyse de risques (73)	48
Figure 22 : Description de la démarche d'analyse de risques de type AMDEC (78).....	49
Figure 23 : Macro processus du circuit du médicament (80).....	51
Figure 24 : Cartographie des processus dans le circuit d'un médicament de type CAR-T anti-CD19 l'hôpital..	53
Figure 25 : Dispositif d'alarme de température TempTale (à gauche), nano cool box et son contenu (à droite)	57
Figure 26 : Capture d'écran du logiciel ATH de prélèvement et de traçabilité en place au CHU Saint-Eloi	60
Figure 27: Conditionnement extérieur de protection du dry-shipper	63
Figure 28: Action de détection mise en place pour éviter la purge et la soudure de la tubulure de la poche du prélèvement de leucaphérèse des patients CAR-T au CHU Saint-Eloi à Montpellier : panneau « CAR-T NE PAS STRIPPER ».....	77
Figure 29 : Photos présentant les étapes de la réception et du stockage du Yescarta®.....	87
Figure 30 : Photos relatives au processus de préparation du MTI Yescarta®.....	92
Figure 31 : Chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de la qualité de l'air où sont hospitalisés les patients CAR-T (à gauche), perfusion Yescarta® branchée en y avec une solution de rinçage NaCl 0,9% (à droite).....	95
Figure 32 : Cartographie des risques sur les étapes du circuit du médicament Yescarta® pris en charge dans l'AMDEC à l'IPC	101

Glossaire

ABM : Agence de la Biomédecine

ABR : Approche Basé sur le Risque

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPC : Bonnes Pratiques de Thérapie Cellulaire

CAR: Chimeric Antigen Receptor

CAT : Committee for Advanced Therapy

CDMO : Contract Development and Manufacturing Organization

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CHRU : Centre Hospitalier Régionale et Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CMH-1 : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

CQ : Contrôle Qualité

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de Santé Publique

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CTC : Centre de Thérapie Cellulaire

CTD : Common Technical Document

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

EFS : Etablissement Français du Sang

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EP : Etablissement de Santé

ES : Etablissement de Santé

ESPIC : Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif

GMP : Good Manufacturing Process

cGMP : current Good Manufacturing Process

HAD : Hospitalisation à Domicile

HLA : Human Leucocytes Antigen

HCB : Haut Conseil des Biotechnologies

HPST : Hôpital Santé Patient Territoire

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IPC : Institut Paoli-Calmettes

IV : Intraveineuse

JACIE : Joint Accreditation Committee for ISCT & EBMT

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde

LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B

LMPGCB : Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique

LNGFR : Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor

LT : Lymphocyte T

MDS : Médicaments Dérivés du Sang

MESR : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAR : Patient à Risque

PGR : Plan de Gestion des Risques

PC : Produit cellulaire

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PTC : Préparation de thérapie cellulaire

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RCPr : Résumé des Caractéristiques du Produit

REMS : Risk Evaluation and Mitigation Strategy

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SMQ : Système de Management de la Qualité

TNG : Tumor Necrosis Factor

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UTC : Unité de Thérapie Cellulaire

UTCG : Unité de Thérapie Cellulaire et Génique

Introduction

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) représentent de nouvelles options thérapeutiques prometteuses pour la prise en charge de certaines maladies malignes, chroniques ou dégénératives sur lesquelles les médicaments traditionnels donnent des résultats mitigés (tumeurs solides, hémopathies malignes, maladie de Parkinson ...). Ce sont des « médicaments biologiques » dont le statut est défini dans le règlement n°1394/2007/CE de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ils sont soumis aux mêmes règles de qualité, de sécurité, et d'efficacité que les médicaments traditionnels, avec des risques particuliers liés à leurs différences et à leur processus de production complexe. C'est un secteur qui connaît une forte croissance, au total près de 412 essais cliniques pour des MTI sont en cours en Europe en 2019 dont 161 en phase III ou IV (1).

Indication	Number of Clinical trials	Indication	Number of Clinical trials
 Oncology (excluding hematology)	618 (58.3%)	 Infectious diseases	21 (2.0%)
 Cardiovascular	67 (6.3%)	 Genitourinary disorders	15 (1.4%)
 Musculoskeletal	60 (5.7%)	 Gastroenterology	14 (1.3%)
 Central nervous system	56 (5.3%)	 Respiratory	10 (0.9%)
 Endocrine, metabolic, and genetic disorders	44 (4.2%)	 Surgery	3 (0.3%)
 Dermatology	38 (3.6%)	 Lymphatic diseases	3 (0.3%)
 Hematology	36 (3.4%)	 Ear diseases	2 (0.2%)
 Immunology & inflammation	36 (3.4%)	 Geriatric diseases	2 (0.2%)
 Ophthalmology	35 (3.3%)		
Total 1,060 (100%)			

Figure 1: Nombre d'essais cliniques utilisant des MTI dans le monde en fonction de leurs indications (2)

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour présenter un récepteur chimérique spécifique d'un antigène cible. Grâce aux résultats spectaculaires constatés dans les essais cliniques portant sur le traitement des hémopathies malignes, les cellules CAR-T anti-CD19 tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis) et axicabtagene ciloleucel (Yescarta®, Gilead) ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne le 23 août 2018. Nous allons évoquer les enjeux relatifs à la dispensation des cellules CAR-T anti-CD19 dans les établissements de santé (ES) français, en prenant comme support le circuit du médicament Yescarta®, à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) à Marseille, et au CHU Saint-Eloi de Montpellier. Pour cela, une analyse de risques de type « Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC) » a été effectuée sur les étapes critiques du circuit sous la responsabilité de l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTC) et de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI).

I. Les Médicaments de Thérapie Innovante

A. Contexte réglementaire européen et définitions

Les MTI répondent à la définition du « médicament » donnée dans la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

« Substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical »

Contrairement aux médicaments classiques dont l'activité thérapeutique est portée par une substance d'origine chimique ou biologique, les MTI sont basés sur l'utilisation directe de composants du vivant, qui peuvent être des cellules, des tissus, ou des gènes. Ils sont évoqués pour la première fois dans le droit européen dans la directive 2003/63/CE qui modifie la directive 2001/83/CE et définit les médicaments de thérapie cellulaire et de thérapie génique.

Les tissus, cellules et préparations cellulaires utilisés en thérapie cellulaire ne sont pas des médicaments. Ils dépendent de la directive 2004/23/CE relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus, et des cellules humaines, depuis le 31 mars 2004. Elle s'applique aux matières premières humaines pour la production des MTI comme par exemple les lymphocytes T nécessaires à la production des cellules CAR-T, et concerne aussi les greffes cellulaires et tissulaires (3).

Le règlement n°1394/2007/CE, entre en vigueur le 30 décembre 2008. Il introduit pour la première fois la notion de « Médicaments de Thérapie Innovante » et complète les premières définitions données dans la directive 2003/63/CE.

Les particularités réglementaires de chaque type de produit thérapeutique sont listées dans le tableau 1 :

	Critères de classification du produit thérapeutique	échelle de production	Exportation	Réglementation applicable	Référentiel applicable	Infrastructure assurant la production et la distribution	AMM ?	Autorisation en France	Vigilance
Préparation de thérapie cellulaire	manipulation non-substantielle réinjection homologue	restreinte	autorisée	Nationale	Bonnes Pratiques Tissus/Cellules	Unité de Thérapie Cellulaire Banque de tissus	Non	ANSM Agence de biomédecine	Biovigilance
Médicaments expérimentaux de Thérapie Innovante préparés ponctuellement	manipulation substantielle réinjection non-homologue et homologue	restreinte	interdite	Européenne + Nationale	Bonnes Pratiques de Fabrication + BPF spécifiques + guidelines de l'EMA	Établissement pharmaceutique Établissement autorisé par l'ANSM	Non	ANSM	Pharmacovigilance
Médicaments de Thérapie Innovante	manipulation substantielle réinjection non-homologue et homologue	variable	autorisée	Européenne	Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments (partie IV +++) + guidelines de l'EMA	Établissement pharmaceutique Pharmacie à usage Intérieur	Oui (procédure centralisée)	ANSM HCB si OGM	Pharmacovigilance
Médicaments à usage humains	classification ATC	industrielle	autorisée	Européenne	Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments	Établissement pharmaceutique Pharmacie à usage Intérieur	Oui (procédure centralisée)	ANSM	Pharmacovigilance

Tableau 1 : Caractéristiques principales des 4 types de produits thérapeutiques à usage humain (4)

B. Le règlement n°1394/2007/CE

Ce règlement indique que (5) :

-Un MTI est un médicament biologique ayant subi au moins une modification lors de sa production et/ou si sa fonction essentielle n'est pas la même chez le donneur et le receveur, à la différence des Préparations de Thérapie Cellulaire (PTC).

<p>Préparations de thérapie cellulaire Manipulations non substantielles</p> <p>Découpage Broyage Façonnage Centrifugation Trempe dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes Stérilisation Irradiation Séparation, concentration ou purification de cellules Filtration Lyophilisation Congélation Cryoconservation Vitrification</p>
<p>Médicaments de thérapie innovante Manipulations substantielles</p> <p>Culture <i>ex vivo</i> Expansion/activation <i>ex vivo</i> Manipulation génétique (transfert de gènes, modification du génome) Altération du phénotype</p>

Tableau 2 : Procédés d'ingénierie cellulaire permettant de distinguer les PTC et les MTI – Liste non exhaustive (4)

-Les MTI sont soumis aux mêmes contraintes de qualité et de sécurité que les médicaments conventionnels. Leur production, leur contrôle, et leur distribution doivent être en accord avec le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments (actualisé le 06 mai 2019) dont la partie IV est consacrée aux MTI. Ils doivent être fabriqués dans un Etablissement Pharmaceutique (EP). Les MTI étant très différents entre eux, en terme de production et de contrôles à effectuer, des recommandations spécifiques viennent compléter le guide des BPF, comme par exemple la guideline concernant la qualité, les aspects cliniques et non-cliniques des MTI contenant des cellules génétiquement modifiées, comme les cellules CAR-T (6).

- Les MTI doivent faire l'objet d'une évaluation par essai clinique pour accéder au marché, comme prévu par la directive 2001/20/CE relative aux bonnes pratiques cliniques (BPC) (7). Les phases d'essai sont moins distinctes que dans le cas classique, puisque la phase I évalue aussi l'efficacité de la thérapie en cours d'essai.

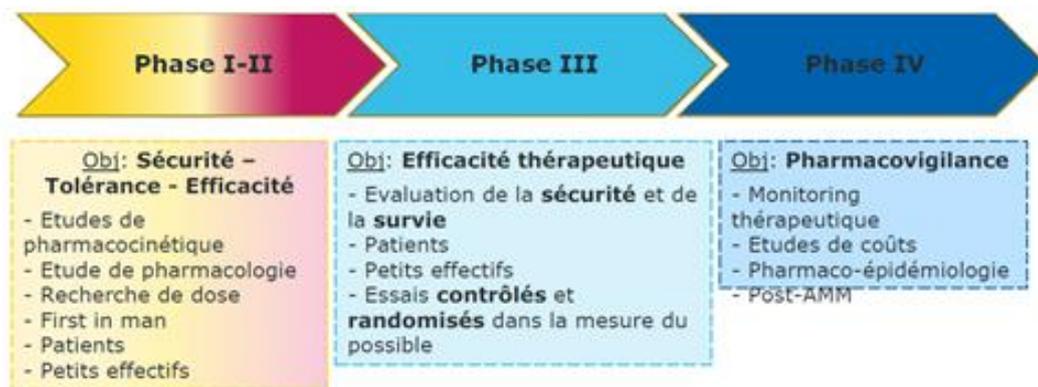


Figure 2 : Phases cliniques du développement d'un MTI (8)

-L'accès au marché passe par une procédure centralisée d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), au sens de la directive 2001/83/CE sur les médicaments à usage humain, avec un dépôt de dossier au format Common Technical Document (CTD) (9). L'octroi de l'AMM est la caution la plus élevée des pouvoirs publics pour proposer aux patients un produit conforme à la « formule » annoncée et dont le rapport bénéfice/risque a été évalué.

- le Committee for Advanced Therapy (CAT) est le comité d'expertise des MTI au niveau de l'Europe. Il rend des avis scientifiques spécialisés, classe ces médicaments et rédige les recommandations pour le compte du comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui donne les décisions officielles pour l'EMA concernant les candidats-médicaments.

- Les MTI relèvent de la pharmacovigilance comme les autres types de médicaments.

-Les MTI sont très différents entre eux (virus oncolytiques, cellules génétiquement modifiées, cellules souches pluripotentes induites différenciées...), l'évaluation des risques pour la santé humaine nécessite donc de la flexibilité pour s'adapter à chaque type de MTI. On utilise donc l'Approche Basée sur le Risque (ABR) pour cartographier les risques spécifiques et les facteurs de risque associés à l'utilisation d'un MTI à l'aide des données cliniques et non-clinique réunies par le laboratoire développant le médicament. Une guideline relative à cette approche est disponible depuis 2013 (10). L'ABR fournit le support au Plan de Gestion des Risques (PGR) qui est un résumé des risques associés à l'utilisation du MTI. Il présente des mesures de minimisation du risque et un plan de pharmacovigilance.

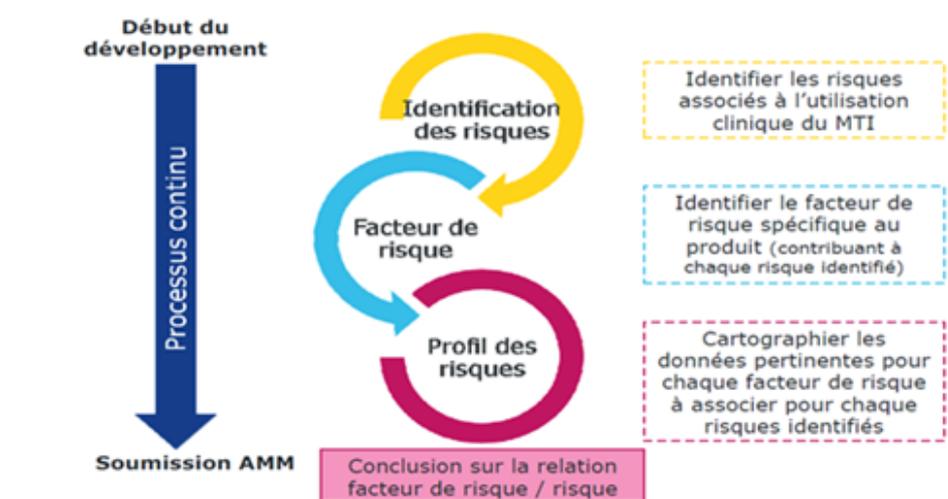


Figure 3 : Principe de l'Approche Basée sur le Risque (8)

-2 types d'exemptions sont prévus :

- L'exemption hospitalière qui introduit la notion de Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement (MTI-PP) en France. C'est un MTI préparé selon des normes spécifiques sur le territoire français, utilisé dans un hôpital français, et sous la responsabilité d'un médecin, pour un patient donné, par autorisation nominative octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en France.
- L'exemption éthique précise que les mesures et autorisations décidées à l'échelle communautaire concernant les MTIS ne portent pas atteinte à la législation nationale des pays de l'Union Européenne (UE).

C. Classification des MTI

1. Médicaments de Thérapie Cellulaire (Cell-based Medicinal Products) :

Contient des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle pour en modifier les caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles.

Ou

Des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.

De plus, il possède des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus ou utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

Ex : Zalmoxis® (MolMed) composé de cellules T allogéniques génétiquement modifiées avec un vecteur rétroviral codant pour le récepteur humain Δ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (LNGFR) et la thymidine-kinase HSV-1 (gène suicide) pour le traitement adjuvant lors de greffe de CSH haplo-identique chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes (11)

2. Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire (Tissue-Engineering Product) :

Cellules ou tissus répondant à au moins l'une des conditions suivantes :

Les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.

Ou

Les cellules ou les tissus n'étant pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Ex : Holoclar® (Chiesi) fabriqué à partir de cellules autologues de l'épithélium cornéen incluant des cellules souches limbiques pour le traitement des déficits modérés à sévères de cellules souches limbiques dûs à des brûlures oculaires.

3. Médicaments combinés (Combined ATMP) :

Si les 3 classes de MTI précédentes intègrent dans leur composition un ou plusieurs dispositifs médicaux et une partie cellulaire ou tissulaire qui contient des cellules ou des tissus viables. Ils sont qualifiés de médicaments combinés.

Leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs médicaux.

Ex : Maci® (Genzyme), qui associe des chondrocytes autologues amplifiés ex-vivo à une membrane de collagène de type I/III porcine pour le traitement symptomatique des douleurs du genou lié à des dommages cartilagineux chez l'adulte.

4. Médicaments de Thérapie Génique (Gene-Therapy Medicinal Products) :

Contient une substance active qui est constituée d'acide nucléique ou contient un acide nucléique recombinant (ADN/ARN) et administrée dans le but de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique. Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de sa séquence d'acide nucléique recombinant qu'il produit ou au produit de l'expression génique de cette séquence.

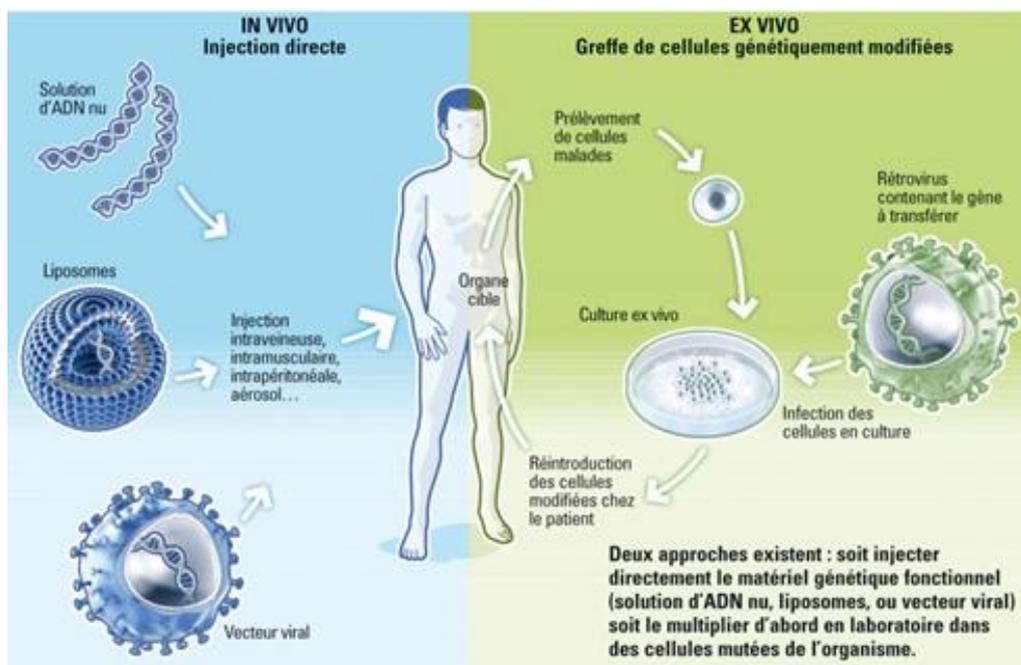


Figure 4 : Les deux voies de la thérapie génique (12)

Ex : Yescarta® (Gilead) constitué de cellules T autologues génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR) spécifique de l'antigène CD19 pour le traitement des lymphomes B chez le patient adulte.

Les deux premières spécialités pharmaceutiques à base de « cellules CAR-T » ont obtenu une AMM centralisée de la Commission Européenne le 23 août 2018 :

- Kymriah® (tisagenlecleucel) commercialisée par le laboratoire Novartis ;
- Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) commercialisée par le laboratoire Gilead.

D. Contexte réglementaire en France et impacts sur la pratique hospitalière

1. Règlementation des MTI en France

La notion de « médicament biologique » apparaît dès 2007 dans le Code de Santé Publique (CSP) par ordonnance (13). La juxtaposition des statuts définis précédemment a rendu difficile, sinon retardé, l'intégration des MTI à l'organisation hospitalière territoriale française. La transposition du règlement n°1394/2007 en droit national a lieu le 22 mars 2011 avec la loi n°2011-302 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques (14) puis complétée par le décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante (15). L'exemption hospitalière est transposée en droit français par l'arrêté du 4 février 2013 fixant le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des MTI-PP et des établissements ou organismes qui préparent ces produits. (13). Elle rend possible pour les UTC la production de MTI-PP après inspection et octroi d'un certificat de bonnes pratiques de fabrication par l'ANSM.

En France, le médicament est un monopole pharmaceutique (16), le MTI est donc sous la responsabilité d'un pharmacien et de la PUI pour sa dispensation à l'hôpital. Cette exclusivité rend le cas de la France particulier car le MTI est soumis au droit pharmaceutique pour sa production, son contrôle, sa conservation, sa distribution et sa dispensation (17). L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) est responsable de l'expertise, de l'évaluation et des décisions concernant les médicaments, elle « *garantit la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.* » et « *offre un accès équitable à l'innovation pour tous les patients* (18). »

Les MTI sont d'abord utilisés dans le cadre d'essais cliniques à l'hôpital conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 en France après autorisation par l'ANSM et avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP), dans le respect des BPC (19).

Pour les MTI en essai clinique, un dossier DUO doit être déposé et transmis au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR). Les différentes étapes de constitution de ce dossier énumèrent l'ensemble des informations nécessaires à la délivrance de l'agrément (fiche descriptive du projet, description du vecteur de transfert de gènes, de l'étude clinique, fiche VISA).

Si le MTI est un Organisme Génétiquement Modifié (OGM) comme c'est le cas des cellules CAR-T, le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) doit être sollicité pour demander le classement du médicament selon son risque de dissémination pour l'environnement et ses risques sur la santé humaine dans l'ES, conformément à la directive 2009/41/CE relative à l'utilisation confinée d'OGM, dont le contenu a été transposé dans la loi n°2008-595 du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés en France. Il existe deux groupes d'OGM (20). Le HCB détermine la classe de l'OGM parmi 2 classes de risque (groupe 1 : C1, groupe 2 : C2, C3 et C4) et les mesures de confinement nécessaires pour prévenir les risques de dissémination. L'avis est valable cinq ans (21).

Les étapes et délais d'autorisation pour un essai clinique sont résumés dans la figure 5 :

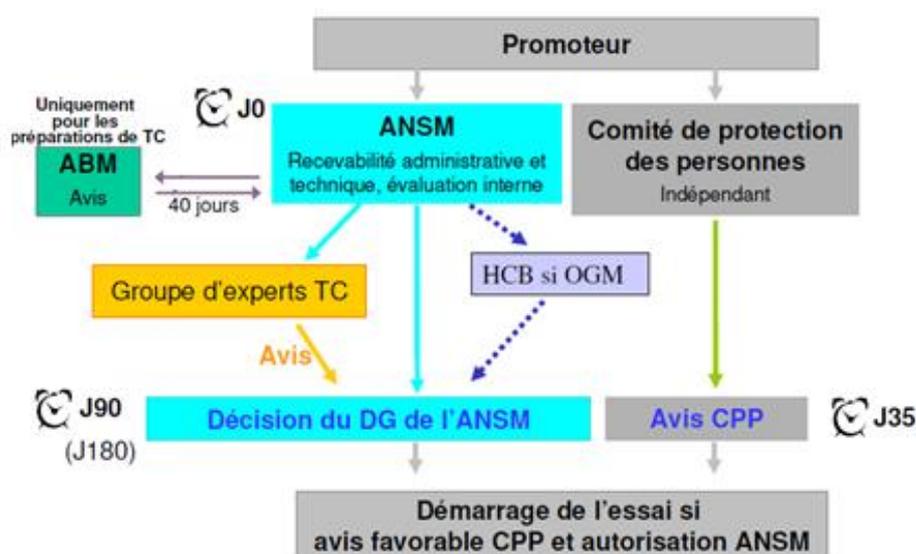


Figure 5: Etapes d'autorisation d'un essai clinique de type MTI en France (22)

Une fois l'AMM européenne centralisée octroyée, le circuit d'autorisation du MTI est identique à celui de tous les médicaments : la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le service médical rendu et l'appréciation du progrès thérapeutique, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) décide du prix, et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) définit le taux de remboursement, avant que la spécialité pharmaceutique soit autorisée dans nos hôpitaux (cf. figure 6). Le MTI peut être délivré sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dans l'attente de l'AMM, une fois que l'EMA a rendu un avis positif pour sa commercialisation. Cette mise à disposition précoce du MTI est accordée au cas par cas par l'ANSM.

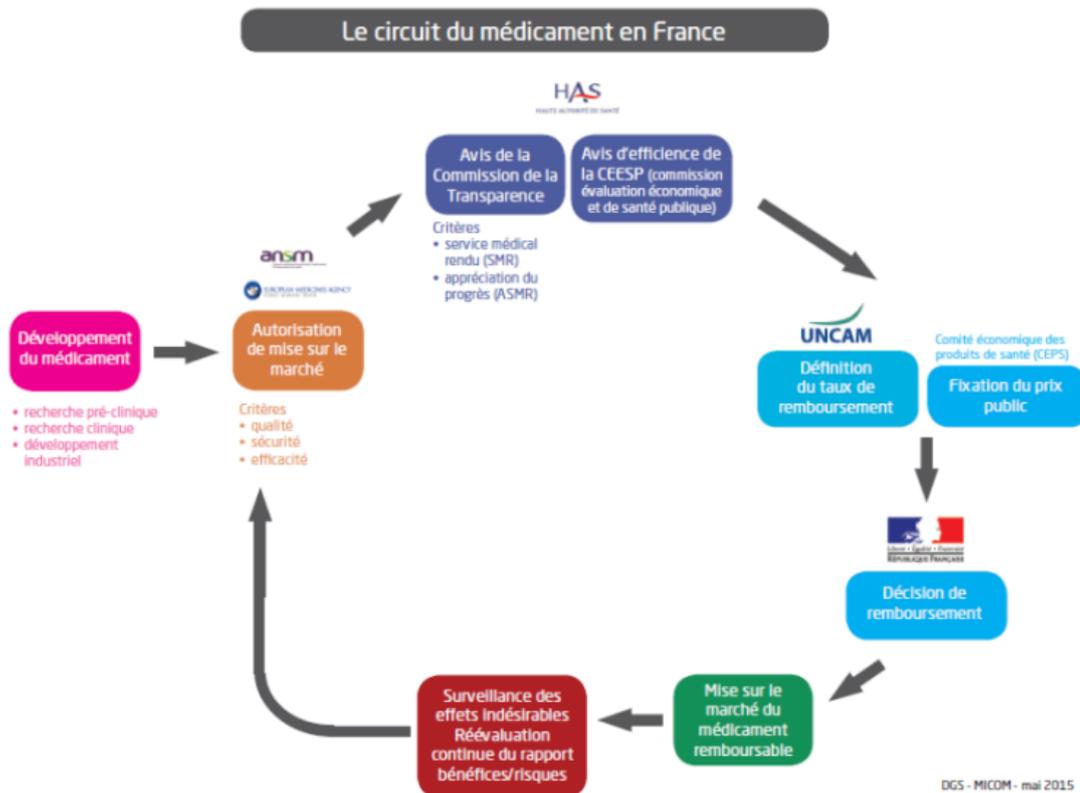


Figure 6 : Circuit d'autorisation du médicament en France (23)

2. Gestions des MTI dans les ES français en pratique

Les PUI et les pharmaciens hospitaliers sont responsables de la réception, du stockage, de la préparation et de la dispensation des médicaments à l'hôpital. Généralement, l'organisation des PUI françaises n'est pas suffisante pour gérer de manière indépendante le circuit du MTI pour plusieurs raisons :

- Les préparateurs en pharmacie, à la PUI ou dans les unités de reconstitution des chimiothérapies ne sont pas formés à la prise en charge de matériel biologique et aux risques liés à l'azote.
- Dans les ES, le matériel biologique est géré par les UTC et les banques de tissus qui sont responsables de la préparation, de la conservation, du transport, de la distribution et de la cession des tissus, des cellules et des PTC, conformément à l'article L1243-2 du CSP (24).
- Les MTI nécessitent d'être stockés dans des cuves en vapeur d'azote ou en congélateur spéciaux, à des températures inférieures à -150°C . Ces installations sont sous la responsabilité des UTC et des banques de tissus à l'hôpital.
- Les techniciens de l'UTC manipulant des prélèvements cellulaires détiennent les compétences nécessaires pour la prise en charge des MTI.

La mise en place du circuit de ces nouveaux médicaments implique un partage de responsabilité entre la PUI et l'UTC qui prend la forme d'une convention de partenariat. La convention précise, pour chacune des 2 entités, les responsabilités respectives, et permet à la PUI de déléguer une partie de ses activités à l'UTC, sous réserve de la présence d'un pharmacien de la PUI, en particulier pour le stockage dans les cuves en vapeur d'azote et la préparation des MTI cryopréservés.

Si une étape de prélèvement est nécessaire, le produit cellulaire de départ pour la fabrication du MTI (ou produit cellulaire intermédiaire) devra être cédé au laboratoire. Il est ensuite transmis à l'UTC.

Lieu de prise en charge	Rôle	Statut du matériel biologique	Opérateurs	Responsabilité
Centre de Prélèvement	Prélèvement	PC	Infirmière	Médecin préleveur
Unité de Thérapie Cellulaire (UTC)	Cession	PC	Technicien	Biologiste UTC
Etablissement Pharmaceutique	Fabrication	PC -> MTI	Technicien de production	Pharmacien responsable
Zone de stockage azoté de l'UTC	Conservation	MTI	Technicien	Biologiste UTC et pharmacien PUI
Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)	Préparation et dispensation	MTI	Préparateur	Pharmacien PUI
Service clinique	Administration et surveillance	MTI	Infirmière	Médecin prescripteur

PC : produit cellulaire de départ dans la fabrication du MTI

MTI : médicament de thérapie innovante

Tableau 3 : Partage de responsabilité dans le circuit d'un MTI nécessitant une étape de prélèvement (ex : cellules CAR-T)

Dans le cas des CAR-T ayant obtenu l'AMM, les lymphocytes T du patient sont manipulés par des techniciens de l'UTC, avant d'être conditionnés et cédés au laboratoire qui produira le MTI. Les CAR-T anti-CD19 seront ensuite réceptionnées par un pharmacien de la PUI dans les infrastructures de l'UTC de l'établissement, avant d'être décongelées. Le MTI est ensuite libéré et dispensé au service clinique prenant en charge le patient.

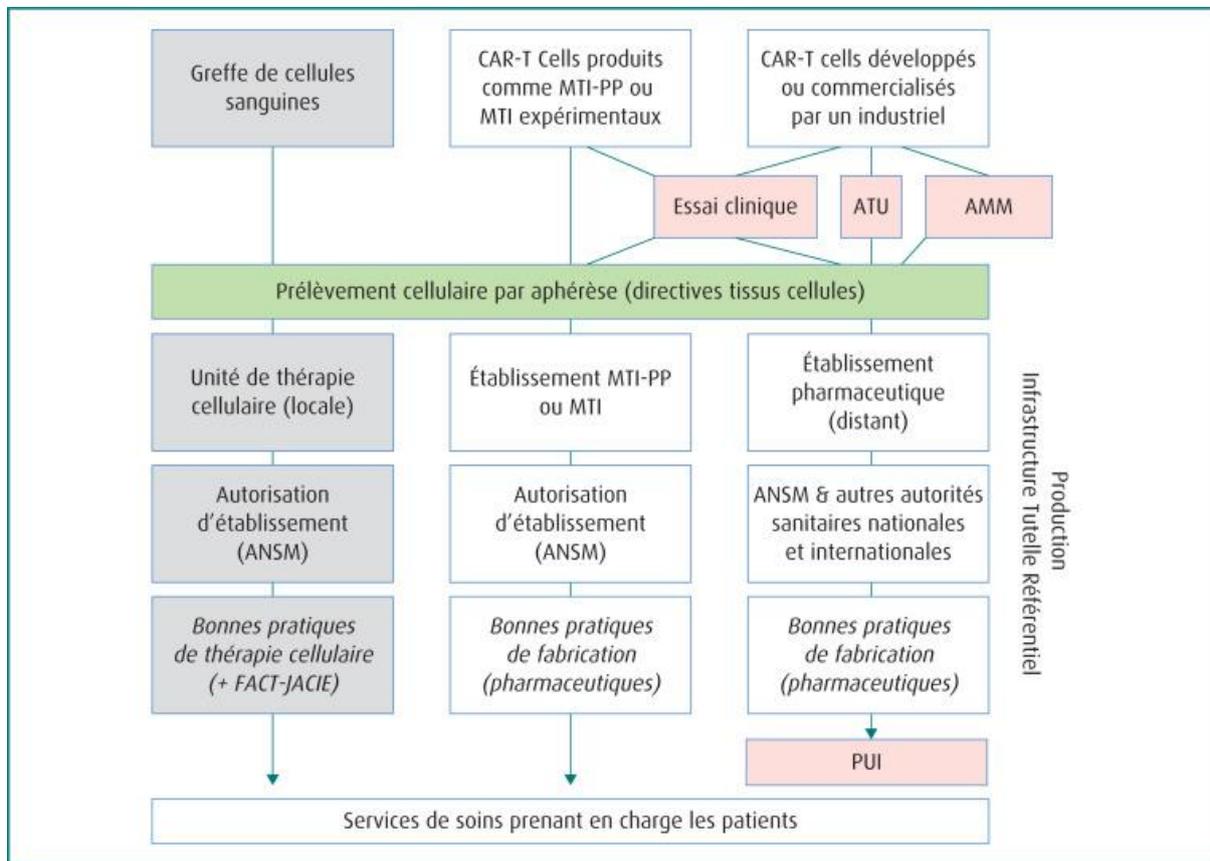


Figure 7 : Circuit des cellules CAR-T et du prélèvement de départ dans la fabrication d'un MTI dans les ES français en fonction du statut (25)

II. Les cellules CAR-T : avancée thérapeutique majeure du XXIème siècle

A. Définition et développement historique

1. Définition

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement modifiés exprimant un récepteur artificiel : ce récepteur chimérique antigénique, est apporté par transfert génétique dans les lymphocytes *ex vivo*. Les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie génique (cf. chapitre I.C.4). Leur fonction dépend de la séquence génétique codant pour le CAR apportée par des vecteurs de transfert génétique, bien que les cellules aient la même fonction après réinjection. Ces cellules acquièrent alors la capacité de détecter et de détruire les cellules porteuses de l'antigène membranaire dont le CAR est spécifique.

2. Immunothérapie : des anticorps monoclonaux aux cellules CAR-T

L'immunothérapie est une stratégie thérapeutique qui vise à "mobiliser" les défenses immunitaires du patient contre sa maladie.

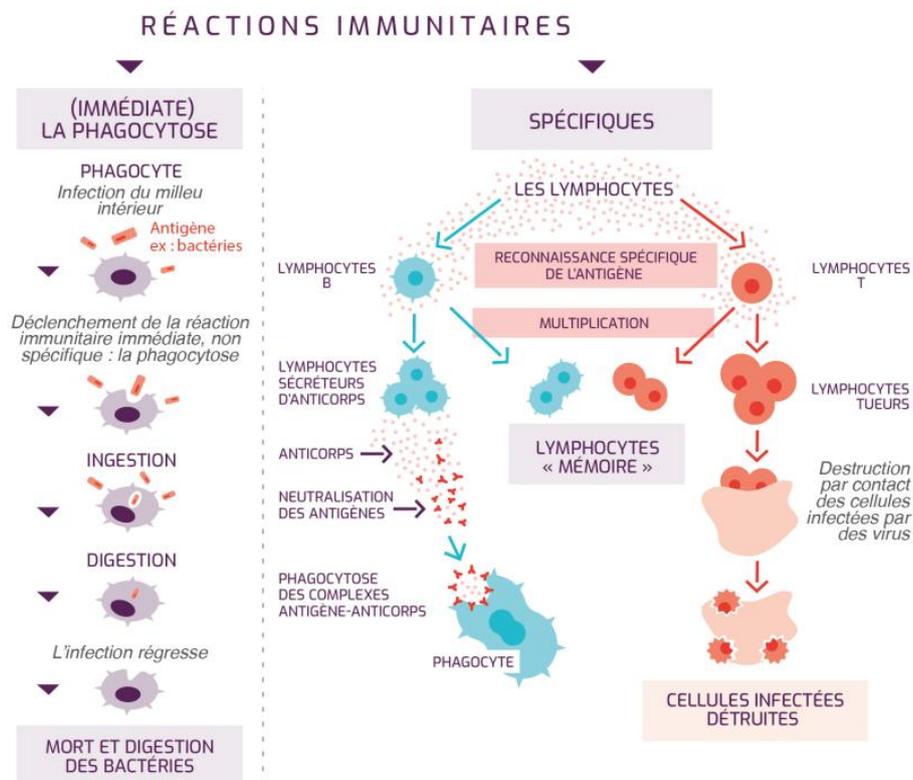


Schéma transformé, issu d'un manuel de SVT (classe de 3e) édité chez Hatier.

Figure 8 : La réponse immunitaire, immunité innée et acquise (26)

C'est un axe de développement important de la recherche cancérologique actuelle, puisque les cellules tumorales recourent à des stratégies de contournement du système immunitaire (échappement, subversion), notamment par down-régulation de l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I (CMH). Ces stratégies empêchent en grande partie l'activation de la réponse immunitaire spécifique grâce au récepteur des lymphocytes T (TCR en anglais) des lymphocytes T, acteurs majeurs de la réponse immunitaire cellulaire spécifique.

Les premières tentatives d'immunothérapie datent de la fin du XIX^{ème} siècle quand William Coley mobilise le système immunitaire à l'aide de bactéries afin de tuer une tumeur (27). Les anticorps monoclonaux sont découverts par Köhler et Milstein (28), qui reçoivent le prix Nobel pour leurs travaux en 1984 (29). Les premiers anticorps monoclonaux sont commercialisés à partir de 1994, dans le cadre du rejet aigu d'allogreffe (muromomab). Le premier anticorps monoclonal approuvé aux Etats-Unis en onco-hématologie fut le rituximab anticorps monoclonal anti- CD20 utilisé dans les lymphomes, en 1997 (30). Les cellules CAR-T succèdent donc à ces anticorps en tant qu'avancée thérapeutique majeure dans le domaine de l'immunothérapie anti-tumorale.

Ce récepteur fut découvert par le Dr. Zelig Eshhar en 1987, qui imagine pour la première fois la possibilité « d'armer » les lymphocytes T avec des récepteurs de synthèse dirigés contre les cellules cancéreuses. Il publie en 1993 (31), mais la structure du récepteur CAR ne permet pas encore d'application thérapeutique.

En 2010, le Dr. Steven Rosenberg réussit à traiter pour la première fois un patient atteint de lymphome grâce aux cellules CAR-T. Le 1^{er} patient atteint de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), Doug Olson, est traité en 2011. Il est toujours en rémission complète à ce jour (32). La greffe de CSH représentait jusqu'alors l'approche d'immunothérapie la plus utilisée pour traiter les hémopathies malignes mais ne ciblaient pas spécifiquement les cellules tumorales.

La 1^{ère} patiente française a été guérie en juin 2016 de son hémopathie. C'était une fille de onze ans atteinte d'une Leucémie Aigüe Lymphoïde (LAL) de la lignée B en rechute, qui a reçu du Kymriah® (33) dans le cadre de l'essai ELIANA.

B. Fonctionnement des cellules CAR-T

1. Rôle et structure du récepteur chimérique CAR

Habituellement, le lymphocyte T reconnaît sa cible par le TCR après présentation d'un fragment antigénique associé au CMH de type 1, par les cellules présentatrices d'antigène. Une fois fixé à l'antigène, le complexe CD3 zêta est responsable de l'activation du lymphocyte T après association au domaine intracellulaire du TCR. Le corécepteur CD8 d'autre part, est responsable de l'effet cytotoxique apoptotique sur la cellule cible (granzymes, perforines). Les lymphocytes T CD4 vont transmettre le signal aux autres effecteurs de la réponse immunitaire, en sécrétant des cytokines.

Les lymphocytes T combinent donc des propriétés de reconnaissance spécifique de l'antigène et de cytotoxicité (CD8 : cytotoxicité, CD4 : sécrétion de cytokine). Ils participent avec les lymphocytes B à la réponse immunitaire adaptative.

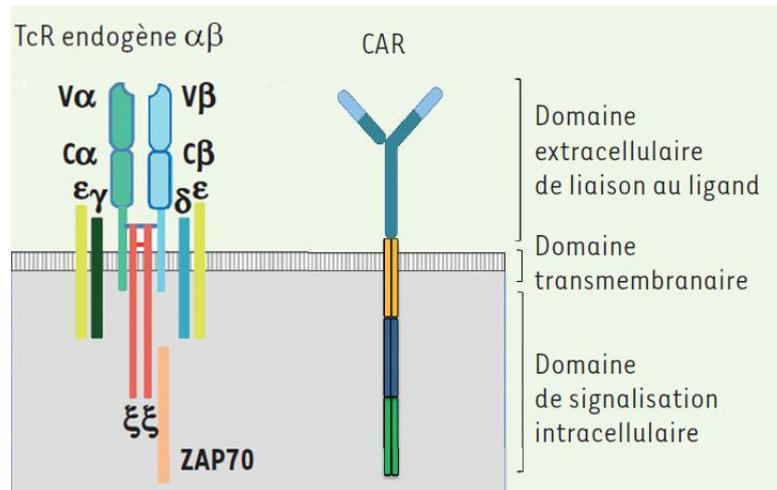


Figure 9: Structure schématique du TCR endogène dans les lymphocytes T, et du récepteur CAR (34)

Le Chimeric Antigen Receptor (CAR) est une « chimère » composée d'un domaine immunoglobuline de liaison à l'antigène cible extracellulaire et d'un domaine intracellulaire de signalisation du TCR. Le récepteur est composé de 4 domaines, quelle que soit la génération du récepteur :

- Un domaine scFv : fragment variable dérivé d'une immunoglobuline qui est le site de liaison à l'antigène cible.
- Un domaine d'espacement : assure la flexibilité du récepteur.

- Un domaine transmembranaire : rôle dans la connexion intra et extracellulaire et dans la transmission du signal d'activation du lymphocyte T.
- Un domaine intracellulaire de stimulation du TCR : activation du Lymphocyte T CD3 zêta (ξ) dépendante.
- \pm Un domaine de co-stimulation : améliore la réponse immunitaire, la mobilisation des autres acteurs de la réponse immunitaire, la persistance *in-vivo* et la prolifération des lymphocytes sa composition dépend de la génération du récepteur (cf. chapitre II.B.2).

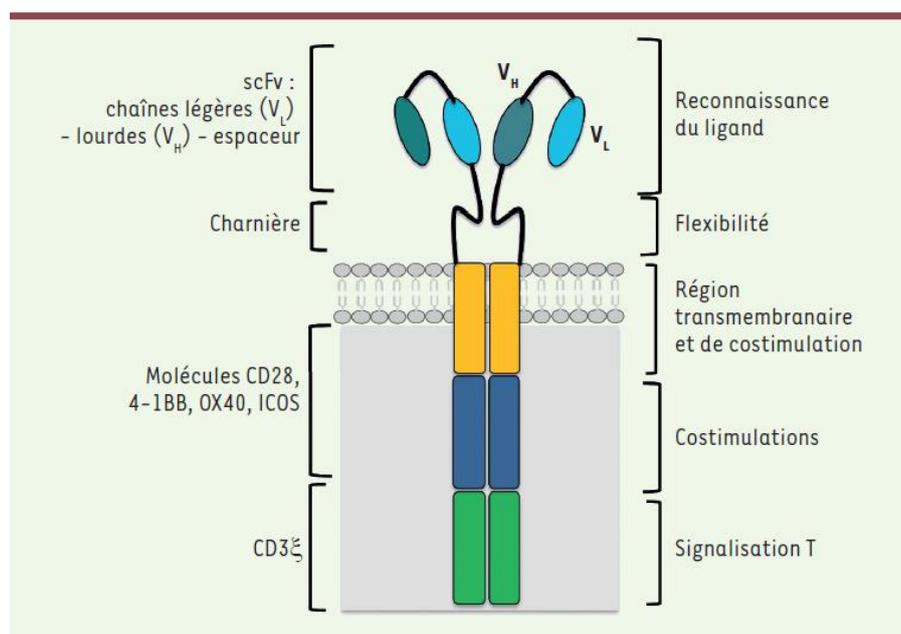


Figure 10 : Organisation générale du récepteur CAR (34)

Contrairement au TCR, les récepteurs chimériques à la surface des lymphocytes T modifiés peuvent reconnaître les antigènes indépendamment du CMH de classe I et des cellules présentatrices d'antigène. Ils lient directement les antigènes à la surface de la cellule cible, par la portion extracellulaire du récepteur CAR, qu'elle soit saine ou pathologique, avec une affinité de liaison plus grande que celle du TCR. Les cellules CAR-T sont donc des lymphocytes T CD4 et CD8 dont l'immuno-récepteur synthétique permet une activation et une liaison directe avec la cellule cible, grâce à un antigène spécifique de surface complémentaire du domaine scFv. Elles contournent donc les stratégies d'échappement immunitaire des tumeurs pour effectuer la réponse immunitaire anti-tumorale, grâce à un niveau d'activation et d'affinité supérieur aux lymphocytes T classiques, et à des signaux de co-stimulation qui entretiennent la réponse immunitaire. Ce sont des « super » lymphocytes.

2. Les différentes générations de CAR-T

Les différentes générations de cellules CAR-T dépendent de la structure du récepteur CAR, qu'on peut retrouver dans la figure 11 :

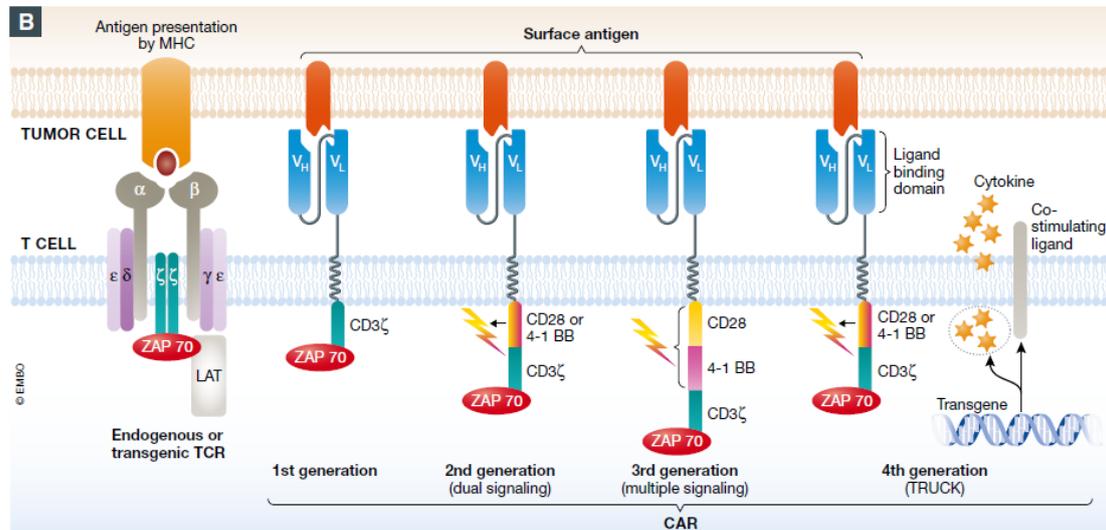


Figure 11 : Schéma des différentes générations de CAR (35)

- **1^{ère} génération**

Le domaine scFv, en bleu sur la figure 11, a été synthétisé à partir d'anticorps murins, il est directement associé par un domaine transmembranaire au complexe d'activation lymphocytaire CD3. Le récepteur acquiert la fonction de liaison à l'antigène spécifique de surface (extracellulaire) mais ne permet pas d'application thérapeutique du fait d'un défaut d'activation lymphocytaire.

- **2^{ème} génération**

Les cellules CAR-T de seconde génération se voient ajouter un domaine de co-stimulation CD28 ou CD137 (4-1BB), ce signal permet au lymphocyte de libérer des cytokines activatrices pour d'autres acteurs de la réponse immunitaire comme l'IL-2, et permet l'activation du lymphocyte, sa cytotoxicité, et sa capacité de prolifération, afin d'entretenir une réponse immunitaire anti-tumorale forte et durable, impossible dans le cas des récepteurs de 1^{ère} génération. Ce nouveau type de récepteur a permis le succès des premiers essais cliniques utilisant des cellules CAR-T par les équipes de C. June, M. Sadelain et S. Rosenberg (36). Les spécialités commercialisées Yescarta et Kymriah portent respectivement des récepteurs de 2^{ème} génération de type CD28 et CD137, associés au complexe CD3 et au domaine scFv.

- **3^{ème} génération**

Ils cumulent 2 domaines de co-stimulation afin d'améliorer la persistance des fonctions acquises à la 2^{ème} génération. Les domaines associés sont de type CD28, CD137, CD134 (OX40) ou ICOS.

- **4^{ème} génération**

Un transgène codant pour l'IL-12 est associé à un récepteur CAR de seconde génération (37). Elle a un rôle dans :

- ✓ Potentialisation de l'activité cytotoxique
- ✓ Régulation de la prolifération des lymphocytes T
- ✓ Régulation de la prolifération des cellules NK
- ✓ Induction de la production de l'INF-1
- ✓ Augmentation de la différenciation des cellules auxiliaires de type 1.

Elle prolonge la persistance des lymphocytes T modifiés, leur effet sur la cible et améliore leur capacité de recrutement des autres acteurs cellulaires de l'immunité. Ce type de cellules CAR-T est appelé TRUCKS (T cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing).

Ce nouveau type de récepteur, en complétant la réponse immunitaire cellulaire du lymphocyte, permet d'imaginer la prise en charge de maladie auto-immune, virale ou encore de maladies métaboliques dans le futur (38).

C. Production et enjeux des cellules CAR-T

Les CAR-T sont produites dans des EP, en accord avec les BPF, comme tout médicament. Cependant, la production des CAR-T implique une étape de prélèvement, afin d'obtenir des lymphocytes T CD3, qui compose le produit :

- Du patient, dans le cas de cellules CAR-T autologues.
- D'un donneur sain, dans le cas de cellules CAR-T allogéniques.

Cette phase initiale du processus de production est effectuée par leucaphérèse. C'est un processus qui consiste à prélever les leucocytes, en l'occurrence les lymphocytes T (CD3+), du donneur ou du patient. Les lymphocytes T sont séparés par centrifugation des autres cellules sanguines et extraits dans une poche, alors que les composants non prélevés sont

réinjectés. Les laboratoires, sous-traitent cette étape d'accès au produit de départ et doivent contrôler la qualité et la sécurité du prélèvement, d'après les BPF des médicaments.

Une fois les lymphocytes T obtenus, le circuit de production est commun pour les 2 cellules CAR-T, il répond aux exigences des BPF au niveau de l'EMA et aux Good Manufacturing Process (GMP) de la Food and Drug Agency (FDA), aux Etats-Unis.

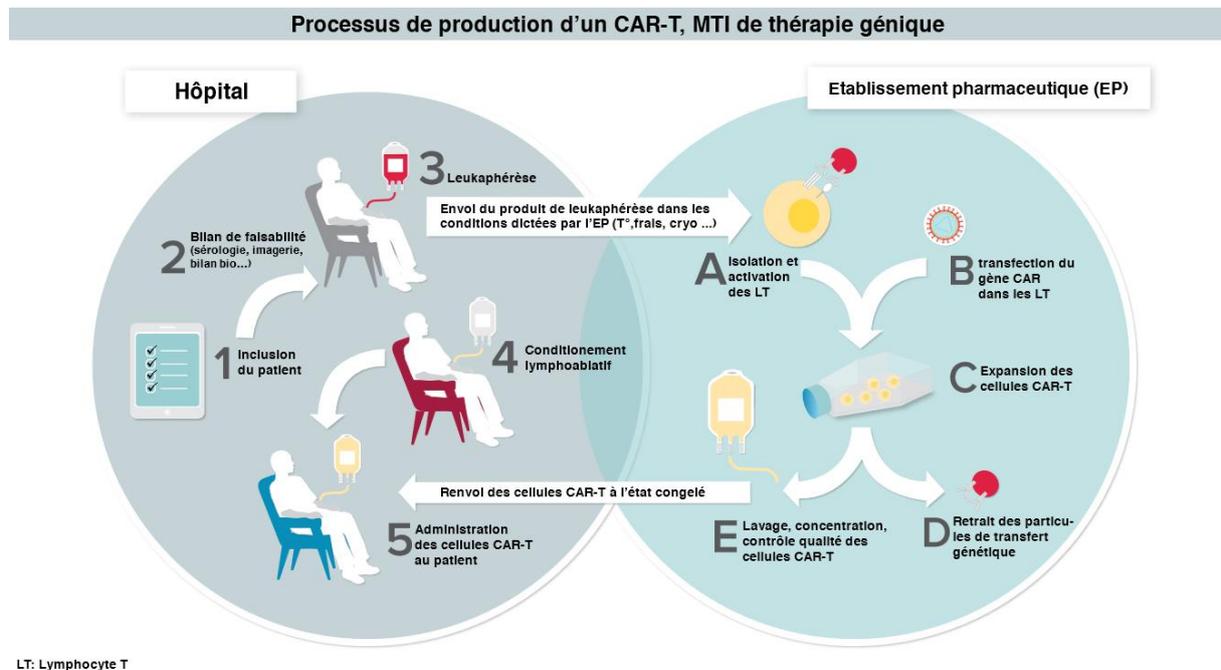


Figure 12 : Circuit de production d'une cellule CAR-T autologue (39)

1. Cession des lymphocytes T à l'EP.
2. Activation des lymphocytes par un mélange d'anticorps monoclonaux anti-CD3 et anti-CD28 couplés à des billes magnétiques, et par l'IL-2.
3. Infection des lymphocytes T *ex vivo* par un virus recombinant (lenti ou rétrovirus) codant pour le récepteur chimérique (modification substantielle n°1)
4. Culture et amplification *ex vivo* (modification substantielle n°2)
5. Purification et concentration des lymphocytes T modifiés
6. Conditionnement et congélation des cellules CAR-T
7. Libération des cellules CAR-T en tant que MTI.
8. Envoi des cellules CAR-T pour administration au patient

La nécessité de vecteur « current Good Manufacturing Process (cGMP)» ou compatible avec les exigences de qualité et de sécurité des BPF a incité l'industrie des biotechnologies à développer plusieurs types de vecteurs :

- Vecteurs viraux intégratifs (transduction)
 - Rétrovirus non-réplicatifs (production Yescarta) : ils sont très utilisés en recherche clinique. Ils présentent un profil de sécurité connu et un bon taux d'expression génique mais ne peuvent infecter que les cellules en division. Les rétrovirus de grade GMP n'expriment pas les gènes gag, pol, et env impliqués dans la réplication du virus. Le risque de voir resurgir des virus réplicatifs, bien que très faible, fait l'objet de contrôles stricts.
 - Lentivirus non-réplicatifs (production Kymriah) : ils sont encore plus utilisés que les rétrovirus, grâce à un potentiel de réactivation plus faible et à la possibilité d'infecter les cellules quiescentes. Leur production, en revanche, pose plus de problème pour satisfaire les exigences de bonnes pratiques de la FDA et de l'EMA.
- Vecteurs non-viraux (transfection)
 - Système transposon/transposase : le transfert génétique se fait par électroporation et apport d'un petit vecteur ADN appelé minicircle, qui remplace les plasmides conventionnels. Le système, aussi appelé « sleeping beauty » permet une intégration plus précise du gène codant pour le CAR par coupure puis intégration dans le génome de la cellule. Le risque oncogène est ainsi mieux maîtrisé, mais leur fabrication est plus longue et coûteuse que celle des vecteurs viraux intégratifs classiques (40).
 - ARN messenger transfert : c'est un système de transfection non-intégratif. Un ARNm est apporté par endocytose ou par électroporation. La persistance des ARNm dans le cytoplasme conditionne le taux d'expression du CAR. Le risque oncogène ou infectieux est nul pour ce type de stratégie.

La phase de production conditionne la qualité intrinsèque du produit, qui est très variable en fonction des caractéristiques du produit cellulaire de départ lymphocytaire (quantité de CD3+,

pureté de prélèvement...). On rapporte ainsi des cas d'échec de production, lié à la variabilité des prélèvements entre eux, et aux rendements aléatoires des procédés de transformation qui permettent d'obtenir les lymphocytes T modifiés viables.

Le processus de production dure environ 20 jours pour les 2 spécialités commercialisées et il faut compter 30 à 40 jours du prélèvement des lymphocytes à les réceptions des deux spécialités commercialisées Yescarta® et Kymriah®. C'est une des limites majeures de ces protocoles puisque le patient, en impasse thérapeutique, présente souvent un tableau clinique qui s'aggrave avec le temps si son état de santé se détériore rapidement ou si son cancer hématologique progresse pendant l'attente.

D. Etat de la recherche clinique et application thérapeutique

Les immunothérapies à base de cellules CAR-T donnent des résultats cliniques à partir de la 2nde génération de récepteur, une fois que leur activité cytotoxique a pu être maintenue dès 2008, grâce aux travaux du Dr. Brenner à Houston, sur une petite cohorte de patients atteints de neuroblastome pour lesquelles il obtient une réponse tumorale chez la moitié d'entre eux (41).

1. Les cellules CAR-T en onco-hématologie

Les résultats cliniques probants dans les hémopathies malignes ont suscité beaucoup d'enthousiasme. Ces thérapies pourraient ouvrir la voie à un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers hématologiques réfractaires ou récidivants, et plusieurs essais cliniques sont en cours devant le succès des stratégies impliquant le récepteur chimérique anti-CD19, après les premiers résultats spectaculaires de rémission obtenus sur les lymphomes B folliculaires (42) et sur les leucémies lymphoïdes aigües (43) ou chronique (44) dans des essais de phase I.

Variables	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND
Patients enrolled (treated), n	111 (101)	165 (111)	134 (114) 73 in CORE
Median follow up	27.1 months	19.3 months	12 months
Costimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
CAR T dose (range)	2.0×10^6 cells/kg	Median, 3.1×10^8 cells	DL1 5.0×10^7 cells DL2 1.0×10^8 cells
Lymphodepleting regimen	Flu $30 \text{ mg/m}^2 \times 3$ days Cy $500 \text{ mg/m}^2 \times 3$ days	Flu $25 \text{ mg/m}^2 \times 3$ days Cy $250 \text{ mg/m}^2 \times 3$ d or B $90 \text{ mg/m}^2 \times 2$ days	Flu $30 \text{ mg/m}^2 \times 3$ days Cy $300 \text{ mg/m}^2 \times 3$ days
Efficacy			
Best ORR (CR)	82% (54%)	52% (40%)	80% (59%)
6-month ORR (CR)	41% (36%)	33% (29%)	47% (41%)
Ongoing ORR (CR)	39% (37%)	NR	NR
mDOR	11.1 months	Not reached	9.2 months
12-month PFS	44%	66%	NR
18-month PFS	40%	64%	NR
12-month OS	59%	49%	63%
18- month OS	53%	43%	NR

Tableau 4 : Résultats des essais multicentriques majeurs impliquant des Cellules CAR-T dans le lymphome B (45)
dont les essais ZUMA-1 (Gilead), JULIET (Novartis) qui ont permis la commercialisation rapide des 2 spécialités Yescarta et Kymriah et l'essai TRANSCEND du laboratoire Celgene pour le JCAR017

Dans le tableau 4, on note que certains patients en rechute et/ou réfractaires aux autres types de traitements sont rentrés en rémission complète, avec disparition de leurs masses tumorales ganglionnaires, et normalisation du caryotype des lymphocytes B présents dans la moelle et dans le sang en quelques jours. Néanmoins, ces forts niveaux de réponse sont associés à une toxicité sévère en lien direct avec le mécanisme d'action des CAR-T anti-CD19, dont la composante principale est le syndrome de relargage cytokinique (CRS) consécutif aux sécrétions pro-inflammatoires impliquant les cellules T modifiées.

Groupe académique	Société biopharmaceutique	Partenaire industriel	Produits/indications	Etat d'avancement
Université de Pennsylvanie	-	Novartis (Suisse)	CAR-T autologue LAL, LDGCB, LLC, LF	AMM obtenue à la FDA et à l'EMA (2017/2018)
National Institutes of Health (NIH)	Kite Pharma (USA)	Gilead	CAR-T autologue LDGCB	AMM obtenue à la FDA et à l'EMA (2017/2018)
Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle Children's Research Institute	Juno therapeutics (USA)	-	CAR-T autologue LAL, LLC	Phase II
Institut Pasteur	Cellectis (France)	Servier Pfizer	CAR-T allogénique LAL, LLC, LAM, MM	Phase I
Baylor college of medicine	BluebirdBio (USA)	Celgene	CAR-T autologue LAL, LLC	Phase I
University of Texas MD Anderson Cancer Center	Ziopharm Oncology (USA)	Intrexon	LAL, LDGCB, LAM	Phase I

LAL: Leucémie aigue lymphoblastique
 LLC: Leucémie lymphoïde chronique
 LAM: Leucémie aigue myéloïde
 LDGCB: Lymphome diffus à grandes cellules B
 LF: Lymphome folliculaire
 MM: Myélome multiple
 EMA: European Medicines Agency
 FDA: Food and Drug Administration

Tableau 5 : Essais et laboratoires principaux pour les cellules CAR-T en onco-hématologie, tableau actualisé (61)

De nouveaux types de cellules CAR-T devraient bientôt arriver en fin de développement et concurrencer ou compléter l'offre thérapeutique des 2 laboratoires déjà présents.

2. Evolution et perspectives en recherche clinique

Le nombre d'essai clinique utilisant des cellules CAR-T a explosé ces 5 dernières années, passant de 208 essais en 2018, toutes phases confondus, à près de 302 en 2019 (cf. figure 13). Les perspectives d'évolution du domaine intègrent à la fois le souhait d'utiliser des stratégies allogéniques plutôt qu'autologues et la multiplication des antigènes cibles. Les cibles majeures des CAR concernent d'autres antigènes d'hémopathies malignes comme pour le myélome multiple (BCMA, CD20), pour les tumeurs solides (TAA, HER2 - cancer du sein muté, GD2 - cancers cérébraux, NY-ESO-1 - cancers du poumon, mésothéline - cancers mésothéliaux) pour les maladies auto-immunes (TNF alpha, IL6), voir contre les infections (EBV) (cf. figure 13).

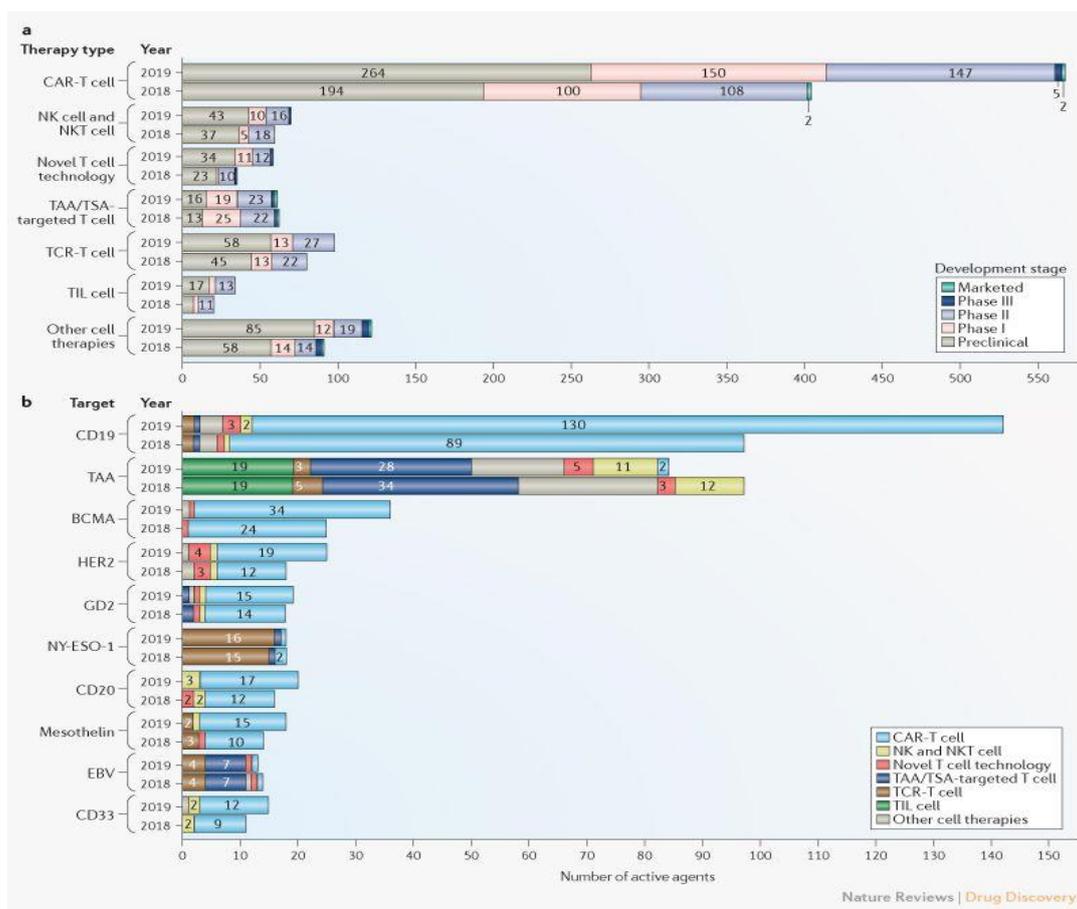


Figure 13 : Les différents types de thérapies cellulaire ou géniques en essai dans le monde, ainsi que les différentes cibles des cellules CAR-T en essais cliniques (46)

3. Applications thérapeutiques

Les cellules CAR-T ont essentiellement démontré leur efficacité dans les hémopathies malignes lymphoïdes avancées, grâce à des essais cliniques aux Etats-Unis et en Chine, sur un petit nombre de patients, et grâce à une communication scientifique et commerciale importante liée aux résultats spectaculaires des essais ZUMA-1 et JULIET.

La possibilité d'adapter leur spécificité antigénique à façon permet d'envisager l'utilisation de ces cellules sur des pathologies cancéreuses très diverses, y compris en dehors du domaine de la cancérologie, dans le futur. Mais, de par ses spécificités technologiques et innovantes, la prise en charge financière de ce type de stratégie représente un coût élevé pour les hôpitaux qui se heurtent actuellement aux problématiques de financement de l'innovation, et d'organisation des ES comme nous le verrons dans les chapitres suivants.

Les cellules CAR-T dirigées contre des antigènes spécifiques d'hémopathies malignes touchant la lignée B sont les premières cellules CAR-T à rejoindre l'arsenal thérapeutique des ES. Les résultats obtenus en « vie réelle » vont conditionner l'avenir des autres types de CAR-T, et favoriser ou ralentir l'implantation des CAR-T utilisées dans d'autres indications (surtout pour les tumeurs solides). Ce manque d'efficacité peut être expliqué par différents facteurs : absence de cible spécifique ou hétérogénéité d'expression de la cible, microenvironnement immunosuppresseur, faible pénétration intra-tumorale des lymphocytes T, défaut de persistance des CAR-T, résistance acquise des cellules tumorales au traitement, tolérance aux signaux d'apoptose. De nombreuses approches sont actuellement envisagées pour contrecarrer ces différents mécanismes de résistance (47) :

- ✓ Construction de CAR bispécifiques
- ✓ Combinaison avec des inhibiteurs d' « immune checkpoint »
- ✓ Cellules CAR-T rendus insensibles aux molécules immunosuppressives
- ✓ Association synergique avec un virus oncolytique
- ✓ Administration intra-tumorale
- ✓ Surexpression du ligand PD-L1 impliqué dans l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T

E. Les cellules CAR-T autologues anti-CD19 commercialisées en France :

Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) - $0,4 - 2 \times 10^8$ cellules, dispersion pour perfusion, du laboratoire Gilead.

- Autorisé le 18 octobre 2017 par la FDA.
- Autorisé le 23 août 2018 par l'EMA après avis positif du CHMP rendu le 28 juin 2018.
- Prix en France : 320 000 €

Kymriah® (tisagenlecleucel) - $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules, dispersion pour perfusion, du laboratoire Novartis.

- 1^{ères} cellules CAR-T autorisées le 30 août 2017 par la FDA.
- Autorisé le 23 août 2018 par l'EMA après avis positif du CHMP rendu le 28 juin 2018
- Prix en France : 350 000 €

1. Mécanisme d'action

Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) est un MTI d'immunothérapie constitué de cellules T autologues génétiquement modifiées. Les lymphocytes T se lient aux cellules cancéreuses et aux lymphocytes B normaux exprimant le CD19. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19, les domaines de co-stimulation CD28 et CD3 zêta activent la cascade de signalisation, qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion de cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19 mais aussi à l'apparition d'effets secondaires, très fréquents dans le cadre de ces thérapies (48).

Kymriah® (tisagenlecleucel), de même que Yescarta® est une thérapie anticancéreuse autologue impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un CAR, afin d'éliminer les cellules exprimant le CD19. Le CAR est constitué d'un fragment d'anticorps murin à chaîne unique qui reconnaît le CD19 et est fusionné aux domaines de signalisation intracellulaire : CD137 et CD3 zêta. Le CD3 zêta est

essentiel pour initier l'activation des lymphocytes T et l'activité anti-tumorale, tandis que le 4-1BB favorise l'expansion et la persistance de tisagenlecleucel. Lors de la liaison aux cellules exprimant le CD19, le CAR transmet un signal favorisant l'expansion des lymphocytes T et la persistance de tisagenlecleucel (49).

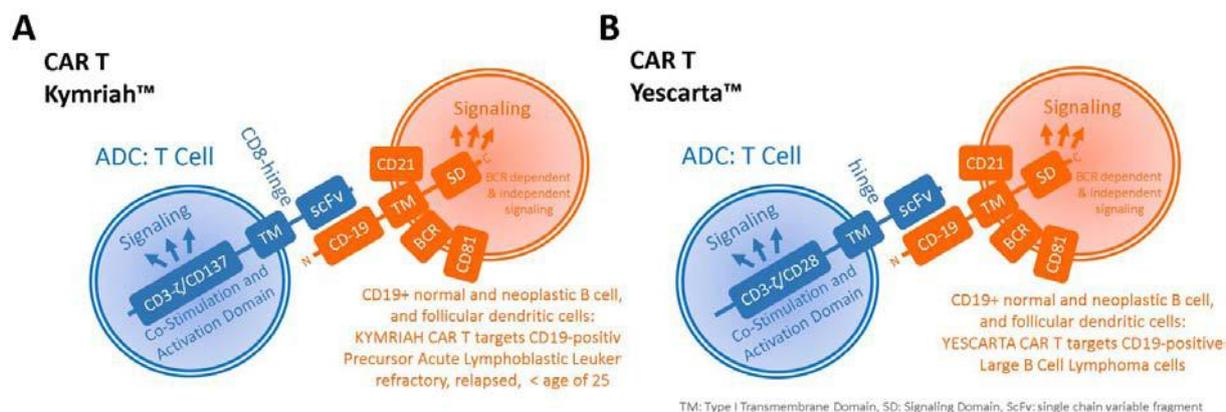


Figure 14 : Organisation du récepteur CAR-T des deux spécialités pharmaceutiques CAR-T commercialisées (50)

2. Indications

Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, en 3^{ème} ligne de traitement.

Le lymphome est l'une des 4 hémopathies les plus fréquentes :

- Lymphome diffus à grandes cellules B : 4096 cas, dont 60% chez les hommes avec un taux d'incidence de 5 pour 100 000 personnes années (51).
- On prévoit un réservoir de patient total compris entre 400 et 800 patients, en France.

Kymriah® (tisagenlecleucel) peut être prescrit dans 2 indications :

- Chez l'enfant et le jeune adulte jusqu'à 25 ans atteints de LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
- Chez l'adulte atteint de LDGCB et du LMPGCB en rechute ou réfractaire après échecs de 2 lignes de traitement.

Kymriah® et Yescarta® sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement, leur prescription est réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

3. Posologies et mode d'administration

La notion de posologie pour les MTI n'a pas le même sens que pour les types de médicaments. Pour les 2 types de cellules CAR-T, la dose de médicament injectée correspond à la quantité de lymphocytes T génétiquement viables en dispersion dans la poche. Nous n'avons aucune information précise sur le contenu cellulaire des poches que nous recevons des 2 laboratoires au sein de l'ES, les certificats d'analyse n'étant pas partagés avec l'équipe soignante avant l'administration des cellules CAR-T. C'est une situation particulière car le nombre de cellules efficacement transduites, la viabilité de ces cellules, le stade de différenciation des lymphocytes T, la quantité de DMSO et la quantité des impuretés dans la poche sont autant de paramètres qui conditionnent la sécurité et l'efficacité de ces thérapies (52).

L'administration est strictement autologue, par voie intraveineuse (IV) sans filtre de réduction leucocytaire, après lavage de la tubulure de perfusion au sérum physiologique en perfusion par gravité en 30 minutes. L'injection est effectuée dans la chambre du patient, équipée d'un système de traitement et de contrôle de l'air, du fait de la déplétion lymphocytaire préalable du patient. Tout au long de l'administration, on agite délicatement la poche pour éviter la formation d'agrégats cellulaires. Quand le contenu a été entièrement perfusé, l'infirmière diplômée d'état (IDE) rince à nouveau la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % en gardant le même débit de perfusion afin de s'assurer que la totalité de Yescarta® a été perfusé.

Les posologies sont différentes selon les indications pour les deux MTI.

Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel) dans ses indications pour les lymphomes B :

- Dose unique de contenant 2×10^6 cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel (ou au maximum 2×10^8 cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids ≥ 100 kg) dans une poche de perfusion contenant environ 68 ml de dispersion.

Kymriah® (tisagenlecleucel) chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B :

- Pour les patients de moins de 50 kg : de 0,2 à 5×10^6 lymphocytes T viables porteurs d'un CAR/kg de poids corporel.
- Pour les patients de plus de 50 kg : de 0,1 à $2,5 \times 10^8$ lymphocytes T viables porteurs d'un CAR

Kymriah® (tisagenlecleucel) chez les adultes atteints de LDGCB

- De $0,6$ à 6×10^8 lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

4. Conditionnement et prémédications

La disponibilité des 2 spécialités doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lympho-ablative, détaillée ci-dessous pour les deux MTI :

Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) dans les lymphomes :

- Cyclophosphamide 500 mg/m^2 IV et fludarabine 30 mg/m^2 par voie intraveineuse doit être administrée les 5^{ème}, 4^{ème} et 3^{ème} jours avant la perfusion de Yescarta.

Kymriah® (tisagenlecleucel) dans la LAL de type B :

- Fludarabine 30 mg/m^2 IV par jour pendant 4 jours et cyclophosphamide 500 mg/m^2 IV par jour pendant 2 jours en commençant avec la première dose de fludarabine.

Kymriah® (tisagenlecleucel) dans les lymphomes :

- Fludarabine 25 mg/m^2 IV par jour pendant 3 jours et cyclophosphamide 250 mg/m^2 IV par jour pendant 3 jours en commençant avec la première dose de fludarabine.

Il est recommandé d'administrer aux patients une prémédication par paracétamol et diphenhydramine (ou un autre antihistaminique H1) dans les 30 à 60 minutes avant l'administration. Les cellules seront perfusées sans filtre cellulaire à déleucocyter.

5. Effets secondaires et prise en charge des effets secondaires

Les effets secondaires des cellules CAR-T anti-CD19 sont liés à leur mécanisme d'action. Ils sont constants, et apparaissent à différents niveaux d'expression (du grade I au grade IV pour le CRS et la neurotoxicité). Les différents effets indésirables ainsi que leurs prises en charge thérapeutique sont listés dans le tableau 6 :

Effets indésirables liés aux immunothérapies utilisant les cellules CAR-T anti CD-19

	Symptômes et signes	Timing	Management
Syndrome de relargage cytokinique (CRS)	Fièvre, myalgies, hypotension, hypoxie, défaillance organique	1 à 3 semaines après injection des cellules CAR-T	Tocilizumab Corticostéroïdes En cas de CRS sévère vasopresseurs, traitement symptomatique, réanimation
Neurotoxicité	Confusion, délire, hallucinations, encéphalopathie, aphasie, paralysie faciale, mutisme, myoclonie, tremblements, somnolence, crises	Concomitant ou retardé par rapport au CRS	Corticostéroïdes Traitement symptomatique incluant des anti-épileptiques
Syndrôme d'activation des macrophages (MAS)	Ferritine +++, CRP, D-dimère, hypofibrinogénémie associée à des saignements, ASAT/ALAT/TG +++)	Concomitant ou juste après le CRS	Tocilizumab
Aplasie cellules B	Hypogammaglobulinémie	Dans les premières semaines après l'administration, peut perdurer	Immunoglobuline IV Prophylaxie antibiotique dans certains cas
Tricytopenie prolongée	Anémie, thrombopénie, leucopénie plus ou moins profonde, saignement, infections opportunistes	Peu fréquent	Transfusion CGR et PL Traitement ou prophylaxie antibiotique/antifongique

CAR: Chimeric Antigen Receptor
CRP: protéine C réactive
TG: Triglycérides
PL: Plaquettes

ASAT/ALAT: transaminases hépatiques
IV: Intraveineuse
CGR: culot de globule rouge

Tableau 6 : Effets secondaires attendus dans le cadre de l'administration du Kymriah® et du Yescarta® (39)

Dans l'essai ZUMA-1, qui a permis la commercialisation rapide du Yescarta®, un CRS est survenu chez 93 % des patients, dont 12 % ont présenté un CRS de grade ≥ 3 mettant en jeu le pronostic vital. Il n'existe pas de critères objectifs permettant une définition consensuelle du CRS. Les critères Penn, de l'université de Pennsylvanie ou les critères Lee du centre médical MD Anderson sont utilisés afin de confirmer le CRS (53). Le délai moyen d'apparition était de 2 jours, mais peut aller jusqu'à 12 jours dans le cas de CRS tardifs. Le délai moyen de résolution était de 7 jours.

Les signes ou symptômes les plus fréquents associés au CRS incluent la fièvre (76 %), l'hypotension (41 %), l'hypoxie (21 %), la tachycardie (21 %) et les frissons (19 %). Les effets indésirables graves susceptibles d'être associés au CRS incluent atteinte rénale aiguë,

fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hypotension, hypoxie (liste non-exhaustive) (60). L'utilisation de médicaments dirigés contre le Tumor Necrosis Factor (anti-TNF) n'est pas recommandée pour la prise en charge du syndrome de relargage cytokinique associé à Yescarta®. Le tocilizumab est le traitement curatif pour cet effet secondaire récurrent. C'est un médicament disponible en ATU nominative en France, dont la disponibilité doit être vérifiée avant l'administration des cellules CAR-T

La neurotoxicité se manifeste par des symptômes aigus de confusions, d'apraxie, d'aphasie, de délire, de crises d'épilepsie et d'œdème cérébral. Ils répondent à l'administration de corticoïdes comme la dexaméthasone ou la méthylprednisolone.

6. Conservation

Le Yescarta® et le Kymriah® doivent être conservés à des températures inférieures à -150°C. La cryoconservation des cellules CAR-T congelées se fait donc la plupart du temps dans des cuves en vapeur d'azote thermorégulées avec traçabilité des paramètres.

Le produit de leucaphérèse pour la production du Kymriah® doit être congelé et stocké à des températures inférieures à -120°C dans les 24h après le prélèvement dans des cryobags. Si la cryoconservation du produit de leucaphérèse n'est pas effectuée dans les 4 heures suivant le prélèvement, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C jusqu'à ce que le processus de cryoconservation soit initié à l'aide d'un congélateur progressif. Des contrôles qualités sont exigés par le laboratoire Novartis sur le produit de leucaphérèse, notamment concernant la quantité de globules blancs présents dans la poche, à la différence du produit de leucaphérèse du Yescarta® qui est cédé sans attendre les résultats des contrôles qualités effectués sur les échantillons prélevés.

De plus, Pour le Kymriah®, le laboratoire Novartis peut nous envoyer jusqu'à trois poches de volumes différents (de 50 à 250 ml selon le volume total à perfuser) alors que le Yescarta® est reçu en une seule poche.

Quand elles sont décongelées, les cellules CAR-T sont stables 3 heures à température ambiante.

7. Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'injection des cellules CAR-T anti-CD19 (à part l'hypersensibilité, comme pour tous les produits injectables). Il existe cependant des situations où l'injection doit être annulée ou reportée :

- ✓ Persistance d'effets indésirables graves non résolus suite à des chimiothérapies précédentes, surtout en cas de réactions pulmonaires, cardiaques ou d'hypotension ;
- ✓ Une infection en cours ou une maladie inflammatoire non-résolue ;
- ✓ Une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) non- résolue ;
- ✓ Cancer en progression.

8. Surveillance

Les signes et symptômes d'un potentiel CRS, des évènements neurologiques et autres toxicités doivent être surveillés quotidiennement chez les patients les 10 premiers jours après l'administration. Le service d'hématologie doit envisager d'hospitaliser le patient les 10 premiers jours après la perfusion ou immédiatement après l'apparition des premiers signes/symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines et/ou d'évènements neurologiques.

Après la période d'hospitalisation recommandée, la surveillance du patient être réalisée à la discrétion du médecin. Les patients doivent être informés de leur obligation à rester à proximité d'un établissement médical qualifié pendant au moins 4 semaines suivant la perfusion.

Le patient est surveillé mensuellement après sa sortie de l'ES pendant les 6 premiers mois. Un suivi sur plusieurs années est prévu.

F. Aspects réglementaires spécifiques et conséquences dans la prise en charge thérapeutique

1. Prérequis

L'accès aux cellules CAR-T est très règlementé :

- Les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie génique. Elles sont donc des OGM. En France, conformément au règlement n°1394/2007/CE, c'est le HCB qui est responsable du classement de l'OGM en fonction du risque qu'il représente pour la santé humaine et pour l'environnement (cf. chapitre I. D). Une autorisation

d'utilisation est donc nécessaire pour l'utilisation de ces deux médicaments dans les ES. Les cellules CAR-T anti-CD19 commercialisées sont OGM de Classe 2 du fait de la modification rétrovirale des lymphocytes T (54). L'administration des cellules au patient se fait en C1 (TL1).

- Les lymphocytes T des patients prélevés dans les unités de cytophérèse sont des **cellules** mononuclées sanguines (CMN), ils nécessitent le dépôt d'un « dossier portant sur les activités de préparation, de distribution ou de cession de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de PTC » à l'ANSM, qui décide ou non d'autoriser l'activité de distribution des produits cellulaires de départ pour la production du Kymriah® et du Yescarta® sur dossier, au niveau de l'UTC.
- L'établissement doit déclarer son activité à l'Agence Régionale de Santé, et être autorisé pour les activités de prélèvements des cellules mononuclées sanguines par l'ANSM, afin de mettre à disposition le produit cellulaire de départ auprès des laboratoires exploitant les deux spécialités.
- Qualification par les laboratoires Gilead ou Novartis. (cf. chapitre III.B.2)
- Valider les exigences « structurelles » de l'arrêté du 28 mars 2019 (65).

2. Textes de lois relatifs aux cellules CAR-T anti-CD19

Arrêté du 28 Mars 2019 (55)

Publié au Journal officiel du 10 avril 2019, il définit les critères d'autorisation des ES prescripteurs de traitements par cellules CAR et précise le rôle des pharmacies à usage intérieur (PUI). Il a eu un impact pratique majeur :

- Le prélèvement des lymphocytes T ne peut se faire qu'au sein d'un ES autorisé à effectuer des greffes de CSH. Si ce n'est pas le cas, l'ES peut collaborer avec une unité autorisée dans un autre établissement. L'ES doit pouvoir conserver les cellules en attente d'envoi à l'EP.

- L'administration des cellules CAR-T indiquées dans le traitement des lymphomes B et des LAL B ne peut se faire que si les conditions suivantes sont validées :
 - ✓ Déclaration à l'ARS des activités de prélèvements et d'administration en lien avec l'utilisation des deux spécialités commercialisées.
 - ✓ Organisation de réunions pluridisciplinaires pour l'inclusion des patients dans les protocoles CAR-T.
 - ✓ Autorisation d'utiliser des OGM de classe 2 par le HCB.
 - ✓ Capacité de la PUI à réceptionner, conserver, et préparer le MTI. Elle organise en particulier l'ensemble des étapes de dispensation du MTI.
 - ✓ Formation et maintien des compétences du personnel médical, paramédical et logistique qui intervient sur le circuit notamment pour la réception, la conservation, la manipulation, le transport, le suivi et l'administration des cellules CAR-T.
 - ✓ Présence d'une unité de soins intensifs d'hémo-oncologie reconnue par l'ARS, avec accès permanent possible à une activité de réanimation médicale pour les patients CAR-T et doté d'un accès à des chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de l'air.
 - ✓ Présence d'un service de neurologie reconnu par l'ARS et d'un service d'imagerie équipé du matériel pour la réalisation d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale en urgence. Le ou les neurologue(s) référent(s) sont désignés par l'équipe d'hématologie de l'ES.
 - ✓ Coordination exemplaire des professionnels de santé impliqués dans le circuit, avec un personnel en nombre suffisant, et bien formé. De plus, des réanimateurs habitués au contexte de réanimation en onco-hématologie doivent être disponibles pour la prise en charge du patient en cas de passage en soins intensifs.
 - ✓ Accès permanent à 4 doses de tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-6, pour la prise en charge du CRS (au service de réanimation ou à la pharmacie).

Ces exigences sont strictes et ont posé des soucis dans les ES qui délivraient déjà les cellules CAR-T anti-CD19. En effet, la centralisation des activités rend rare l'existence d'un ES qui accueille à la fois un service de neurologie, un service de réanimation formé à l'onco-hématologie, et un service capable d'effectuer des IRM en urgence. La rigidité de cet arrêté a été contestée, les autorités publiques ont donc publiées des corrections au mois d'août 2019.

Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 (56)

- Les ES peuvent prélever les lymphocytes T s'ils sont autorisés à prélever des cellules à des fins thérapeutiques, et non plus à prendre en charge des protocoles de greffe de CSH.
- Le stockage du produit cellulaire intermédiaire en attente d'envoi à l'EP est maintenant de la responsabilité de du laboratoire produisant le MTI, et plus de l'ES.
- Des corrections sémantiques qui rendent moins rigides le « niveau » d'obligation général et autorisent par exemple les ES effectuant déjà ces activités avant la publication du précédent arrêté à continuer d'administrer les cellules CAR-T anti-CD19.
- Les obligations concernant la nomination d'un neurologue, et la coordination des services d'hématologie et de réanimation sont remplacés par « *l'ES organise ses activités cliniques pour permettre à un neurologue de procéder à l'évaluation initiale des patients traités par cellules CAR-T et d'être présent sur place dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière des patients traités par cellules CAR-T* »

Cet arrêté, plus réaliste, car moins contraignant d'un point de vue juridique, est beaucoup plus compatible avec l'utilisation des cellules CAR-T en pratique, dans un contexte où le système et les ES ne sont pas encore adaptés à la prise en charge des biothérapies et à leur niveau d'exigence réglementaire et de sécurité.

Arrêté du 8 juillet 2019 relatif aux exigences de prise en charge pour l'axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®) (57)

Cet arrêté précise les informations nécessaires à transmettre aux autorités de santé pour la prise en charge du Yescarta® par la sécurité sociale, elles permettent de dresser le profil du patient, de sa maladie et de renseigner le déroulé des soins (utilisation ou non de tocilizumab, type d'effets secondaire rencontrés et leurs prises en charge, devenir à long terme, résultats de la thérapie, maladies secondaire...). La remontée d'information devra se faire les 1^{er} mars, 1^{er} juin, 1^{er} septembre et 1^{er} décembre de chaque année. Le suivi à long terme pour les patients ayant reçu des cellules CAR-T est de 15 ans.

Les traitements par cellules CAR-T impliquent donc plusieurs services qui doivent collaborer pour prodiguer des soins de qualité au patient en impasse thérapeutique, et abaisser les risques d'évènements indésirables, notamment l'impact des effets secondaires à fort retentissement clinique.

III. Importance de la Qualité pour la dispensation des cellules CAR-T anti-CD19 en France dans la gestion du risque lié à leur dispensation.

A. Management de la qualité dans les ES français

1. Démarche qualité : définitions et objectifs

La qualité a plusieurs définitions, selon le contexte et l'époque ; en 1987, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne une définition pour les ES :

« démarche qui doit permettre de garantir à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en matière de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène, et pour sa grande satisfaction, en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins ».

A l'origine et en dehors du contexte médical, son objectif premier était la conformité des lots de produits, avant de s'orienter plus tardivement vers la satisfaction des clients. C'est une démarche d'entreprise au départ, qui a posé les bases du contrôle qualité, à partir de 1912 (58). Avec le temps, les méthodes et approches utilisées pour atteindre et compléter ces objectifs se sont transformées et enrichies.

La politique qualité est définie par la norme ISO 9000 comme « *les orientations et objectifs généraux d'un organisme, concernant la qualité, tels qu'ils sont exprimés formellement par la direction au plus haut niveau* ». C'est donc une expression des objectifs stratégiques poursuivis par l'établissement en matière de qualité (59). L'IPC a inscrit sa politique globale d'amélioration continue de la qualité et de sécurité des soins dans son projet d'établissement. Parmi les orientations stratégiques de cette politique, la gouvernance de la sécurité des secteurs ou activités à risques, tels que les traitements utilisant des cellules CAR-T, les protocoles de greffe de CSH, ou la radiothérapie, constitue un axe de progrès majeur (60).

La démarche qualité est la mise en application de cette politique. Elle passe par la formalisation des procédures, le développement d'une approche processus, et une surveillance des actions d'améliorations de la qualité en cours. Pour rester cohérente et pragmatique, c'est une démarche dont la faisabilité doit être évaluée (61).

Un processus est une succession de tâches planifiées, réalisées par des opérateurs, en utilisant du matériel et des informations et en suivant des documents d'instructions afin d'obtenir un résultat correspondant à un objectif fixé.

L'approche processus se définit comme une séquence d'actions, d'activités ou de tâches formant le circuit pour la réalisation/production d'un service. Elle facilite l'analyse des processus et leur regroupement, de la prescription à la surveillance post-administration, en passant par l'administration dans le service d'hématologie, dans le cas du circuit d'un MTI de type CAR-T (62).

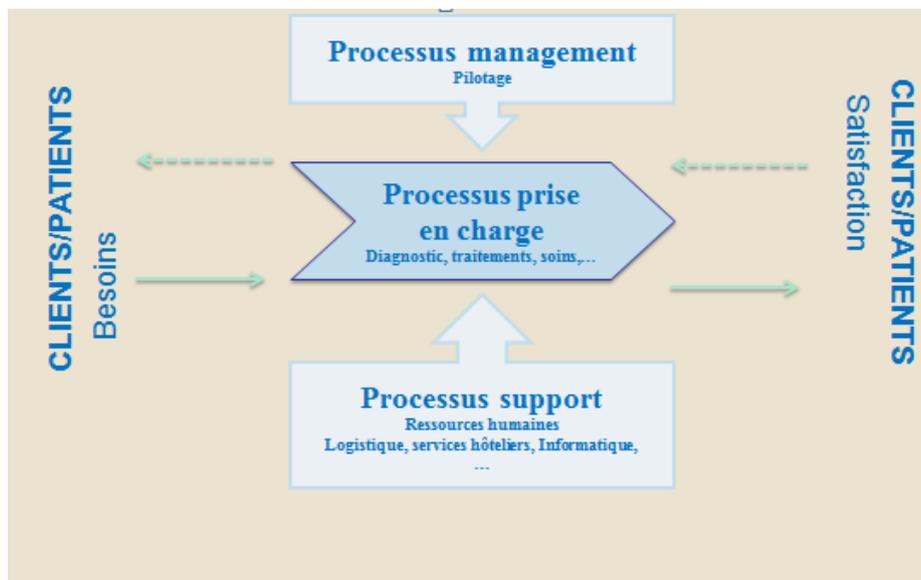


Figure 15 : Interactions entre les différents processus dans la prodigation des soins dans un ES (61)

L'approche processus permet de structurer la démarche de management de la qualité et de repérer les étapes et situations à risque dans le parcours de soin. Cette prise de conscience progressive de son intérêt en France est liée à des dysfonctionnements du système de soins qui ont donné lieu à plusieurs crises sanitaires :

- Affaire du sang contaminé à partir de 1991 : contamination de patients hémophiles avec le virus de l'hépatite C et le VIH.
- Affaire des surirradiés de l'Hôpital Épinal au début des années 2000.

- Affaire de la clinique du sport en 1997 : 1^{er} scandale à grande échelle dans un établissement hospitalier lié à des infections nosocomiales.
- Prothèses mammaires défectueuses de l'entreprise Poly Implant Prothèse à la fin des années 2000.
- Valvulopathies acquises des patients victimes du Médiator® (benfluorex) en 2010.

Le domaine de la santé, peu préoccupé par la qualité et la gestion des risques avant ces scandales, s'est vu de plus en plus concerné et impliqué dans ces démarches. L'irruption massive de la technologie dans les soins, les exigences croissantes des patients de recevoir des traitements justifiés et administrés par des arguments rationnels, et l'aversion au risque qui caractérise l'évolution de nos sociétés ont ouvert la voie aux démarches qualité et à la gestion des risques dans les ES (60).

2. Cartographie des processus

La cartographie des processus désigne « toute méthode de représentation visuelle des processus et connexions entre processus » (63). Elle permet de faire apparaître les trois types de processus :

- **Processus de réalisation (ou opérationnels)** : permettent la réalisation du produit ou des soins dans l'ES. Ces processus couvrent le cycle de vie du produit de santé de la prescription à la surveillance post-administration dans notre cas. (en blanc sur la figure 16).
- **Processus de support (ou de soutien)** : ensemble des processus donnant les ressources nécessaires à la réalisation des autres processus. Ils représentent une activité interne, généralement transversale, qui permet d'assurer le bon fonctionnement de l'hôpital. Ils contribuent au succès des processus de réalisation, en leur fournissant les moyens d'un bon déroulement. Ce sont des processus relatifs aux ressources humaines, à la gestion documentaire, à l'environnement de travail et à la communication. (en bas sur la figure 16).
- **Processus de management** : ils ont une action directe sur le fonctionnement de l'organisme et sur sa dynamique d'amélioration. Ces processus sont liés au déploiement de la politique qualité et à l'amélioration de l'efficacité du Système de Management de la Qualité (SMQ). Ils assurent la cohérence des processus de réalisation et de support. (en haut sur la figure 16).

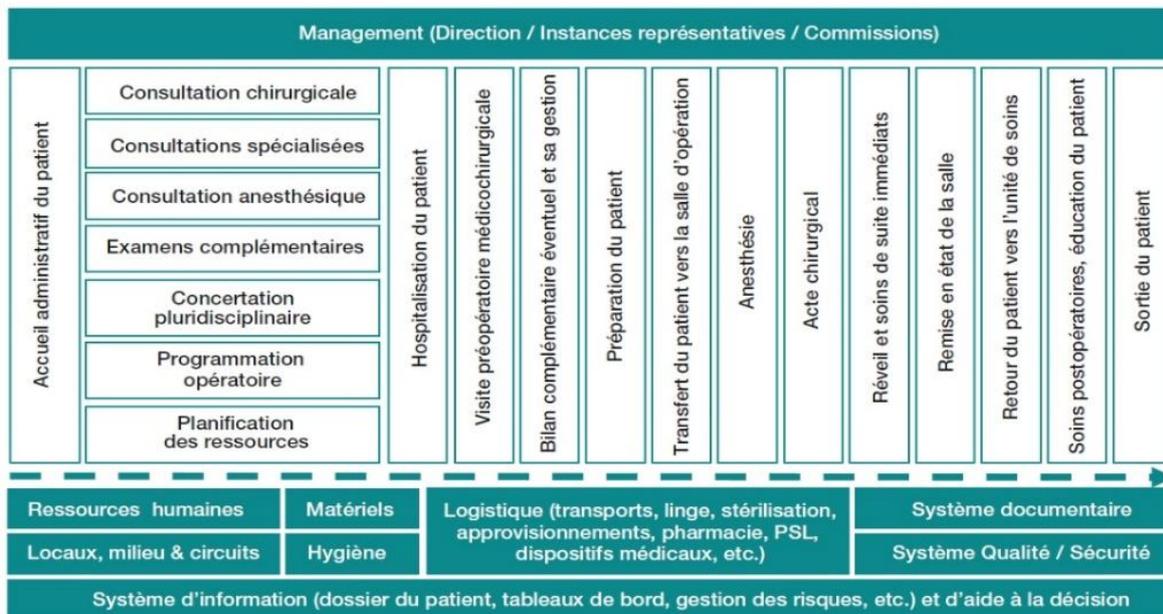


Figure 16 : Exemple d'une cartographie des processus appliquée à l'activité chirurgicale. (64)

Le circuit des MTI de type CAR-T anti-CD19 est un processus complexe où le risque est permanent et omniprésent tout au long du circuit. Ce risque est inhérent aux caractéristiques de ce macro-processus, notamment par (65) :

- La diversité des pathologies qui peuvent affecter le patient.
- Le terrain et les antécédents du patient.
- L'implication de plusieurs processus qui sont en interface (prescription, stockage, prélèvement, dispensation, administration, évaluation, surveillance).
- La multiplicité des acteurs intervenant à toutes les étapes du processus (médecin, transporteur, pharmacien, préparateur...).
- La multiplicité des lieux, liée à une centralisation des activités (ex : IRM, cytophérèse)
- La diversité des organisations concernées. (laboratoires, sous-traitants, ES).

3. Assurance de la qualité

Selon l'International Standardisation Organisation (ISO), l'assurance qualité est « *la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites* » (66). L'assurance de la qualité recouvre l'ensemble des dispositions prises par l'établissement pour améliorer sa capacité à satisfaire des exigences de qualité. L'organisme peut ainsi assurer qu'il a mis en place un système qui détecte, mesure, et corrige les dysfonctionnements potentiels afin de mettre en place les actions préventives appropriées.

Dans le domaine de la santé, elle concerne **la qualité des soins**. Elle se matérialise dans les ES sous la forme d'un SMQ qui centralise les procédures relatives aux processus clés, formule des indicateurs (benchmarking), et veille au bon déroulement de l'amélioration continue de la qualité en hiérarchisant les points à améliorer. Une formalisation excessive peut alourdir ou figer l'organisation et nuire à la réactivité des professionnels de santé, qui doivent avant tout, travailler intelligemment, en pensant à l'incidence de leur pratique sur la santé du patient.

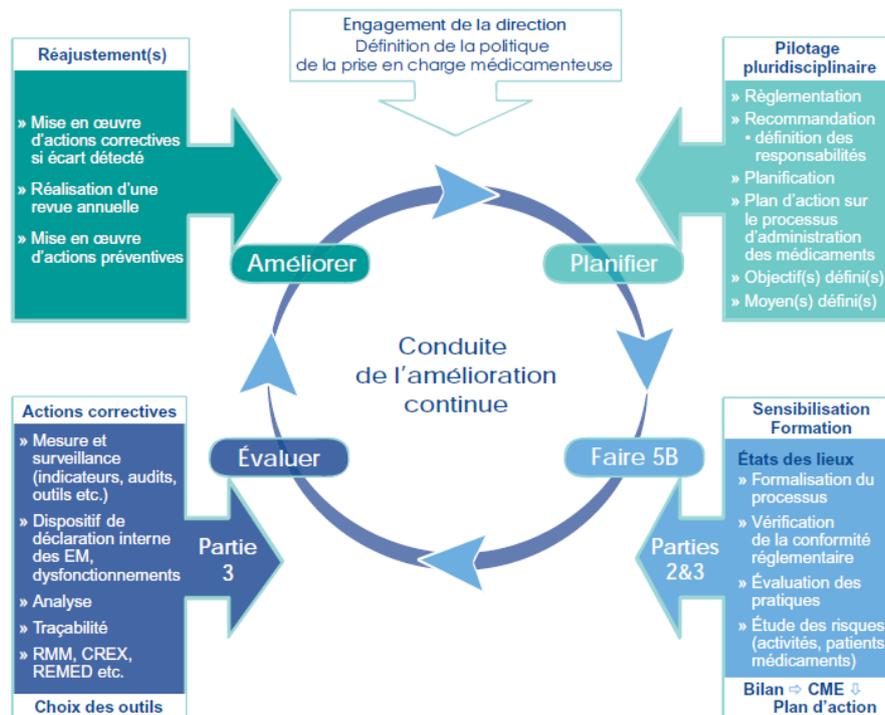


Figure 17 : Roue de Deming adaptée à la prise en charge médicamenteuse dans les ES (65)

Chaque établissement bâtit donc son système qualité dans lequel un certain nombre de fonctions doivent être assurées (67) :

- Accompagnement et gestion des projets ;
- écoute des patients ;
- optimisation et simplification des processus ;
- gestion documentaire grâce à un système centralisé ;
- mesure de la qualité par des indicateurs ;
- recrutement de responsables qualité ;
- sensibilisation de tous les personnels d'ES à la démarche qualité.

La suppression des dysfonctionnements repose sur des changements de pratique qui seront obtenus en associant dans le processus de formalisation les acteurs concernés. Pour s'assurer que les procédures sont respectées et les risques minimisés, un suivi est nécessaire et prend la forme d'audit, de réunion, ou de revue de direction.

4. Evaluation des pratiques professionnels

L'Évaluation des Pratiques Professionnels (EPP) se définit comme « *l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode validée comportant la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. Les pratiques professionnelles sont constituées à la fois de pratiques individuelles et collectives ; elles comportent une dimension organisationnelle. Ces pratiques concernent les activités diagnostiques, thérapeutiques ou préventives (68)* ». Elle participe à l'amélioration continue des pratiques hospitalières.

Pour attester de l'efficacité d'un système d'assurance qualité et du respect des bonnes pratiques relatives à une activité, on recourt aux inspections et aux audits. Elles évaluent les pratiques professionnelles et les pratiques organisationnelles concourant à une prise en charge.

5. Place des accréditations et des recommandations

L'accréditation est une procédure d'évaluation et de reconnaissance formelle de la compétence d'un laboratoire, d'un organisme d'inspection ou d'un organisme certificateur à réaliser des activités spécifiques bien définies et examinées lors d'un audit. Elle concerne le plus souvent des spécialités à risque à l'hôpital (greffe, radiothérapie ...).

Le programme Joint Accreditation Committee for ISCT & EBMT (JACIE) est un programme européen d'accréditation adapté du programme américain FACT qui évalue l'ensemble des activités de CSH (prélèvement, laboratoire, services clinique). Le programme a été largement promu en Europe au niveau des centres souhaitant mener des activités de greffe de CSH. Il s'appuie sur un référentiel de standards requis dans le processus de greffe, qui peuvent être utiles dans pour les activités CAR-T, notamment pour les laboratoires Gilead et Novartis qui qualifient les ES pour l'utilisation des cellules CAR-T. Le développement de ce programme dans les ES est source d'amélioration des soins. Les activités de greffes de CSH autologues et allogéniques (partie clinique et partie prélèvement/transformation) de l'IPC et de l'hôpital Saint-Eloi sont accréditées par le programme JACIE.

D'autres organismes comme la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) éditent des recommandations, comme celles relatives aux « *Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène* » (69) qui ont aidé les professionnels de santé à mettre en place le circuit CAR-T dans les hôpitaux français. Elles sont rédigées par un consortium de professionnels de santé spécialisés sur le sujet.

Concernant les MTI, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a diffusé en 2015 pour le circuit hospitalier des MTI (70). Ces recommandations ne sont pas opposables juridiquement mais guident les ES dans la prise en charge de ces thérapies innovantes en cours d'implantation en France.

B. Analyse et gestion des risques

1. Définition du risque

Étymologiquement, le mot risque est un mot emprunté à l'italien « *risco* », devenu « *rischio* » en italien moderne et issu du latin « *resecum* » qui signifie « ce qui coupe » (71). Le risque n'a pas de définition universelle, « *Si nous lisons dix articles ou livres différents sur le risque, nous ne devons pas être surpris de voir le risque décrit de dix façons différentes.* » concluaient Yates et Stone en 1992, après avoir interrogé un grand nombre de spécialistes de la gestion du risque dans le domaine médicale et industriel. C'est l'OMS qui donne la définition générale du risque dans le domaine de la santé : « *probabilité d'une issue sanitaire défavorable ou un facteur qui augmente cette probabilité* (72). »

La recommandation sur l'ABR appliquée aux MTI définit le risque comme « *un effet défavorable potentiel qui peut être attribué à l'utilisation clinique d'un MTI et qui concerne le patient et/ou une autre population (tel le personnel soignant ou la descendance)* (10). »

Ainsi nous pouvons en déduire que risque = conséquences x probabilités.

Le profil de sécurité des cellules CAR-T, dans la prise en charge des hémopathies malignes, se rapproche de celui des greffes autologues de CSH, il intègre plusieurs types de risques :

- **Risques intrinsèques** : liés au mécanisme d'action et aux procédés de production des lymphocytes T modifiés
 - effets indésirables (cf. chapitre II.E.5) ;

- mutagénèse insertionnelle, liée à l'utilisation d'un vecteur viral intégratif ;
- défaut de fabrication imputable à la qualité du produit de départ (lymphocyte T du patient) ou à la réalisation des étapes critiques de production et de préparation (transfection, décongélation du produit de leucaphérèse ou du MTI...) ;
- **Risques liés au patient** : notion de patients à risque (PAR)
- **Risques logistiques** : sous-traitance du transport vers l'EP, et de l'EP vers l'ES.
- **Risques pour les professionnels de santé** : risque d'Accidents d'Exposition au Sang (AES) dans le cas des cellules CAR-T

Un risque, s'il est mal maîtrisé, peut aboutir à un événement indésirable qui se définit comme un « événement défavorable survenant chez un patient ou dans le processus de soin » (73).

La connaissance et l'analyse de risques nous permettent d'estimer les possibilités de sa prévention. Notre rôle, en tant que professionnel de santé, est d'anticiper au maximum les risques avérés ou potentiels afin d'abaisser leur probabilité de réalisation, qui, dans le cas des cellules CAR-T, impliquent des coûts humains et économiques très importants, en plus de l'incidence sur la santé et le bien-être du patient.

Ces démarches sont devenues une obligation réglementaire depuis la promulgation de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, dite loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire (HPST). Elle place les ES et ses acteurs au cœur des dispositifs d'amélioration de la sécurité des patients. L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans l'ES vient compléter la loi HPST en incitant les établissements à structurer leur démarche de gestion de la qualité et des risques liés aux soins (74).

Les titulaires de l'AMM, effectuent ce travail de prévention du risque préalablement à la commercialisation de leur spécialité, au cours du développement du MTI, à travers le Plan de Gestion des Risques présent dans le dossier d'AMM. Ils appliquent l'ABR (cf. chapitre I.B.).

2. PGR de Kymriah® et Yescarta® : Qualification des ES

Le PGR représente une première barrière d'atténuation du risque préalable à la commercialisation de la spécialité pharmaceutique, elle est réglementaire et pousse le laboratoire à anticiper les dangers potentiels de ce nouveau protocole thérapeutique.

Risques importants identifiés	Evénements neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux Syndromes de relargage cytokinique Cytopénies incluant anémie aplasique Infections Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	Cancers secondaires Immunogénicité Formation d'un Rétrovirus Compétent pour la réplication (RCR) Syndrome de Lyse Tumorale (TLS) Aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) Transmission d'agents infectieux à partir du produit Diminution de la viabilité du produit en cas de préparation inadéquate de la perfusion
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez des patients non-caucasiens Utilisation chez les patients présentant des troubles auto-immuns Tolérance à long terme

Figure 18 : PGR du MTI de thérapie génique Yescarta® (48)

La commission européenne a autorisé Yescarta® et Kymriah® sous réserve de la mise en place de **mesures additionnelles de réduction des risques** dans le cadre du PGR, afin de minimiser les risques d'incident au maximum. Ces mesures impliquent directement les ES :

- ✓ **Accès au tocilizumab** (anti IL-6) : « le titulaire de l'AMM doit s'assurer de la mise à disposition sur site et immédiate de 4 doses de tocilizumab pour chaque patient en tant que traitement symptomatique du CRS ; la disponibilité du tocilizumab dans tous les hôpitaux et leurs services associés doit être vérifiée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché jusqu'à ce qu'un traitement autorisé pour le CRS soit disponible dans l'UE (48) (49). » Pour rappel C'est une spécialité pharmaceutique disponible en France dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. La PUI doit donc s'organiser pour autoriser son utilisation en cas d'urgence.
- ✓ **Qualification du centre de soin et programme d'éducation continu** : « afin de réduire les risques associés au traitement par YESCARTA et KYMRIAH, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les hôpitaux et leurs services associés sont spécifiquement qualifiés et que les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi le programme d'éducation dans le cadre de la dispensation des spécialités anti-CD19 (48) (49). »

Pour satisfaire ces exigences, les deux laboratoires ont développé puis exporter en Europe un système de qualification par inspection, le Yescarta® Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program (75) et le Kymriah® REMS Program (76).

L'objectif de ces 2 programmes est le même :

- La formation et le maintien des compétences des professionnels de santé impliqués dans la prescription (médecin), la dispensation (pharmacien), l'administration (IDE) et la conservation du MTI.
- La formation des nouveaux acteurs du circuit qui rejoignent l'équipe de soin.
- La tenue d'une traçabilité des formations et des staffs.
- La validation des procédures relatives au circuit du médicament dans l'ES (prescription, traçabilité, prélèvement, stockage, transport) pour assurer un bon déroulement des soins et des processus annexes.
- La qualification doit être menée sous la forme d'un audit externe des processus liés au circuit du MTI CAR-T dans l'ES.
- Un audit du circuit après la qualification pour évaluer la pérennité de la formation continue, et des procédures.
- Evaluation finale sous la forme d'un « essai à blanc » en utilisant une poche témoin à la place du vrai médicament.

Les laboratoires, en plus de cette étape de qualification, ont l'obligation d'auditer les sous-traitants et les fournisseurs de matières premières pour la production des cellules qui interviennent dans la chaîne de production des cellules CAR-T. C'est une exigence des BPF, auxquelles tous les MTI sont soumis (cf. chapitre I.B.).

Les étapes et procédures de prélèvement ont donc été auditées, évaluées et validées pour satisfaire les exigences de ces bonnes pratiques, dans les 2 centres de soins présentés dans la thèse, puisque le matériel de départ les lymphocytes T du patient est prélevé par l'établissement de soins pour la production des spécialités cellulaires CAR-T autologues.

Ces étapes de qualification, en plus de satisfaire les exigences réglementaires relatives à la sécurité (65), à l'efficacité et à la qualité du MTI peuvent être interprétées comme des barrières immatérielles de prévention dans la gestion du risque a priori. Elles sont apportées par les laboratoires et « filtrent » les ES dont la structure organisationnelle permet ou ne permet pas encore l'implantation des cellules CAR-T, à travers un réseau d'exigences de qualité, de sécurité, et de traçabilité précises. Pour le laboratoire, la qualification de l'ES vaut pour autorisation de commande le MTI auprès du laboratoire. Ces exigences de qualification sont retranscrites juridiquement dans l'arrêté du 28 mars 2019 (55).

L'analyse de risques effectuée au sein de l'IPC, dans le cadre de la pratique hospitalière, complète donc ces étapes de qualification.

L'incertitude qui demeure autour des risques liés à l'utilisation des MTI, et des cellules CAR-T est liée à un manque de recul par rapport à ces thérapies innovantes. Les risques potentiels, mal connus aujourd'hui, imposent une application du principe de précaution, à travers l'analyse et la gestion des risques au niveau des ES.

3. Gestion des risques : définition et enjeu

La gestion des risques permet d'appréhender les risques du circuit du médicament dans des situations réelles. On peut en retrouver les grandes lignes dans la norme ISO 9001, sans qu'elle soit pour autant citée. Pour les cellules CAR-T commercialisées, il apparaît nécessaire d'amorcer des démarches de gestion du risque au niveau des ES, sur le terrain, si on veut pouvoir bénéficier à long terme des MTI et éviter tout incident majeur lié à leur utilisation. Les essais cliniques permettent une prise en charge optimale du patient et des risques associés au traitement ce qui minimise ainsi au maximum l'incidence du risque, mais qu'en est-il de la situation « **en vie réelle** » ? En organisant la gestion des risques avérés et potentiels dans le cadre du traitement, il est possible d'en limiter l'impact afin de protéger les patients.

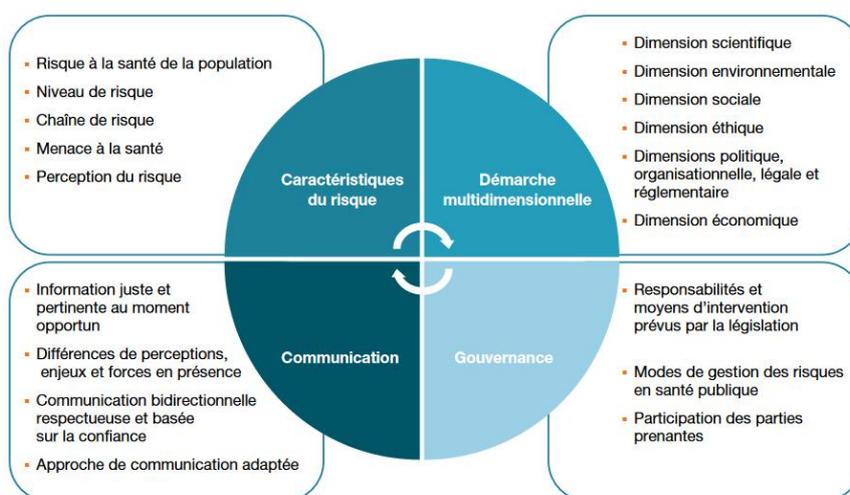


Figure 19 : Concepts clés de la gestion des risques (77)

Les risques doivent être identifiés et pris en charge selon une méthodologie définie, adaptée aux moyens et aux objectifs de l'établissement de soins. Il existe plusieurs types d'analyse de risques qui s'adaptent aux différents moyens et objectifs des organisations sanitaires et des entreprises. Dans notre cas, l'analyse de risque a pour objectif de maîtriser les risques du circuit des cellules CAR-T anti-CD19 : l'AMDEC processus est la méthode de choix.

▫ OBJECTIFS	▫ APPROCHES	▫ MÉTHODES UTILISABLES
▫ Réaliser le bilan d'une pratique au regard de l'état de l'art	▫ Approche par comparaison à un référentiel	▫ Audit clinique ▫ Audit clinique ciblé ▫ Revue de pertinence ▫ Enquête de pratique
▫ Optimiser ou améliorer une prise en charge ou un processus donné ▫ Maîtriser les risques d'un secteur ou d'une activité	▫ Approche par processus	▫ Analyse de processus ▫ Chemin clinique ▫ AMDEC ¹
▫ Traiter un dysfonctionnement ▫ Analyser et traiter des événements indésirables	▫ Approche par problème	▫ Méthode de résolution de problème ▫ Analyse des processus ▫ Revue de mortalité-morbidité ▫ Méthodes d'analyse des causes
▫ Surveiller un phénomène important et agir en fonction du résultat	▫ Approche par indicateur	▫ Mise en place et analyse d'indicateurs ▫ Maîtrise statistique des processus
▫ Implanter une démarche d'évaluation et mesurer son efficacité	▫ Recherche évaluative	▫ Méthodes spécifiques

Figure 20 : Méthodes d'analyse de risques applicable en fonction des objectifs du projet d'amélioration de la qualité (68)

4. Analyse des Modes de Défaillance et Etude de leur Criticité (AMDEC)

L'analyse de risque repose sur 3 principes :

- Evaluation des risques
- Maîtrise des risques
- Travail pluridisciplinaire

Pour limiter ces risques, on peut envisager une étude de type AMDEC, qui est recommandée par la HAS et compatible avec les moyens et les objectifs sur le circuit des cellules CAR-T à l'IPC. Les étapes clés sont schématisées dans la figure 21 :

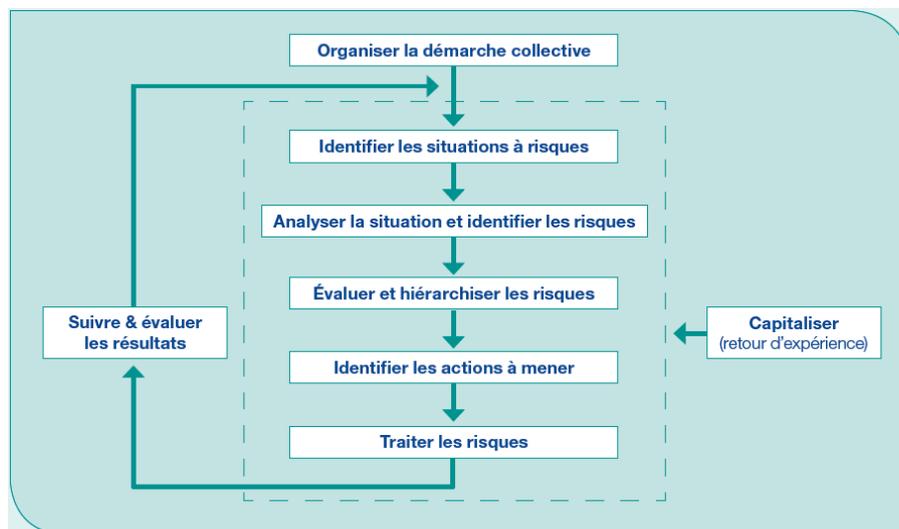


Figure 21 : Étapes clés d'une analyse de risques (73)

L'AMDEC permet d'apprécier un risque par rapport à sa fréquence d'occurrence (vraisemblance), à sa détectabilité, et à son impact sur le patient et sur le système de soin (sa gravité). C'est un examen des modes de défaillance d'un système, qu'ils produisent des dommages ou de simples dysfonctionnements. Elle peut être réalisée a priori ou a posteriori, comme c'est le cas dans la thèse. Elle consiste à :

1. Coordonner les acteurs du circuit du médicament dans des réunions pluridisciplinaires pour la définition des étapes des processus, l'identification et la cotation des modes de défaillances.
2. Identifier les modes de défaillances relatifs à chaque processus analysé.
3. Rechercher et identifier leurs effets et leurs causes, sur le patient, et sur le circuit.
4. Coter le risque alloué à ces modes de défaillances, par rapport à leur probabilité de détection (D), à leur gravité (G) et à leur fréquence d'occurrence (V). En multipliant ces valeurs entre elles, nous calculons la criticité pour conclure sur le niveau de risque associé.
5. Pour les risques critiques identifiés, on doit mettre en place des actions préventives, de protection, de récupération, de surveillance, ou d'atténuation, susceptibles d'en éviter sa survenue et surveiller leur réalisation.

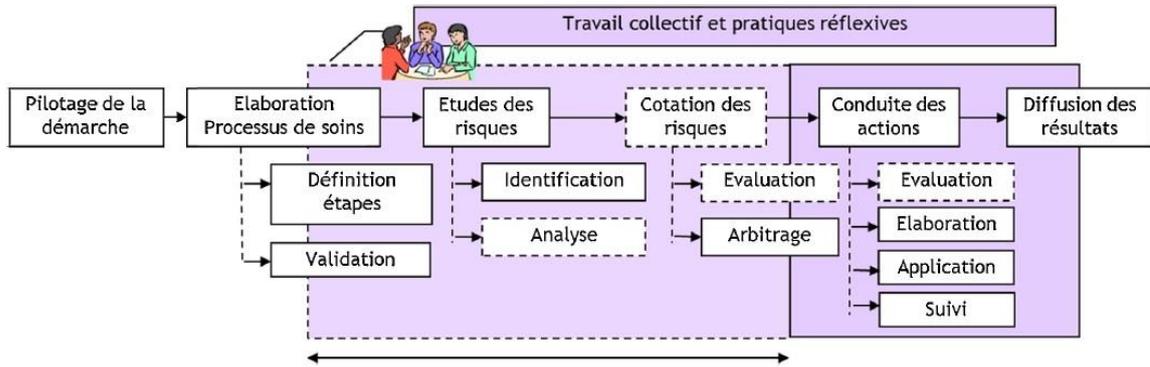


Fig. 1. Description de la démarche d'étude des risques.

Figure 22 : Description de la démarche d'analyse de risques de type AMDEC (78)

A l'IPC, une procédure précise le mode opératoire de l'AMDEC, elle donne les modalités du calcul de l'index de criticité et la démarche à suivre pour effectuer l'analyse de risque. Pour chacun des 3 critères (vraisemblance ou fréquence, détectabilité, gravité), un score de 1 à 5 est attribué, selon les tableaux suivants :

Détection/Maîtrise		
Note	Critère	Eléments d'appréciation
1	DéTECTABLE MaÎTRISÉ	Evident à l'opérateur de la tâche On sait faire face, bonne maîtrise
2	En grande partie détectable En grande partie maîtrisé	Un coup d'œil suffit Plans d'action en place avec indicateurs
3	En partie détectable En partie maîtrisé	Il faut chercher pour le voir Organisation en place sans évaluation
4	Partiellement détectable Partiellement maîtrisé	Quasi indétectable à l'opérateur Quelques actions insuffisantes
5	Non détectable Non maîtrisé	Non détectable Aucune action en place

Gravité		
Note	Niveau	Eléments d'appréciation
1	Mineure	Sans conséquence
2	Significative	Conséquence avec préjudice réversible totale
3	Majeure	Conséquence avec préjudice réversible partielle
4	Elevée	Conséquence avec préjudice irréversible partielle
5	Très élevée	Conséquence avec préjudice irréversible totale

Vraisemblance		
Note	Niveau	Eléments d'appréciation
1	Très Peu Significatif	Vraisemblance de survenue supérieure ou égale à 5 ans (≥ 5 ans)
2	Peu Significatif	Vraisemblance de survenue supérieure ou égale à 1 an et inférieur à 5 ans (≥ à 1 an et < 5 ans)
3	Significatif	Vraisemblance de survenue trimestrielle (≥ 3 mois et < 1 an)
4	Elevée	Vraisemblance de survenue mensuelle (≥ 1 mois et < 3 mois)
5	Très élevée	Vraisemblance de survenue hebdomadaire (< 1 mois)

Tableau 7 : Notes (de 1 à 5) attribuables à la détection, la gravité et la vraisemblance pour le calcul de la criticité en fonction du risque décrit (79)

L'index de criticité se calcule en multipliant $D \times G \times V = C$. Un paramètre est critique s'il influence négativement la qualité du produit ou des soins à prodiguer au patient. Le référentiel de décision est défini ainsi :

		Détection				
		1	2	3	4	5
G*V	25	25	50	75	100	125
	20	20	40	60	80	100
	16	16	32	48	64	80
	15	15	30	45	60	75
	12	12	24	36	48	60
	10	10	20	30	40	50
	9	9	18	27	36	45
	8	8	16	24	32	40
	6	6	12	18	24	30
	5	5	10	15	20	25
	4	4	8	12	16	20
	3	3	6	9	12	15
	2	2	4	6	8	10
1	1	2	3	4	5	

Cotation	Risque	Référentiel de décisions
$C < 24$	Faible	Risque acceptable : pas d'action
$25 \leq C \leq 48$	Modéré	Tolérable sous contrôle : action de surveillance +/- indicateur de suivi
$50 \leq C$	Fort	Inacceptable : mise en place d'actions préventives ou de protection +/- d'un indicateur de suivi ou de résultat

Tableau 8: Table de calcul de l'index de criticité à l'IPC et actions à envisager en fonction du score de criticité (79)

Une fois l'index de criticité calculé (de 1 à 125), on peut adapter le niveau des actions d'atténuation du risque (prévention, détection, protection, surveillance), à partir d'un score de criticité supérieur ou égal à 25. Pour prévenir efficacement l'occurrence d'un évènement indésirable, il faut surveiller le bon déroulé des actions d'atténuation du risque et formuler des indicateurs pertinents, quand c'est possible et utile.

IV. Circuit du médicament : les cellules CAR-T anti-CD19 en pratique à l'hôpital

A. Description générale du circuit d'un MTI de type CAR-T anti-CD19

1. Définition du circuit du médicament

Le circuit du médicament est divisé en 2 parties à l'hôpital :

- **Le circuit clinique** : il concerne le patient et inclut la prescription par un médecin, la dispensation par le pharmacien (analyse pharmaceutique, mise à disposition des informations utiles au bon usage du médicament) et l'administration dans les services cliniques.
- **Le circuit logistique** : il concerne le produit et inclut les étapes de commande, de réception, de stockage, de préparation et de délivrance.

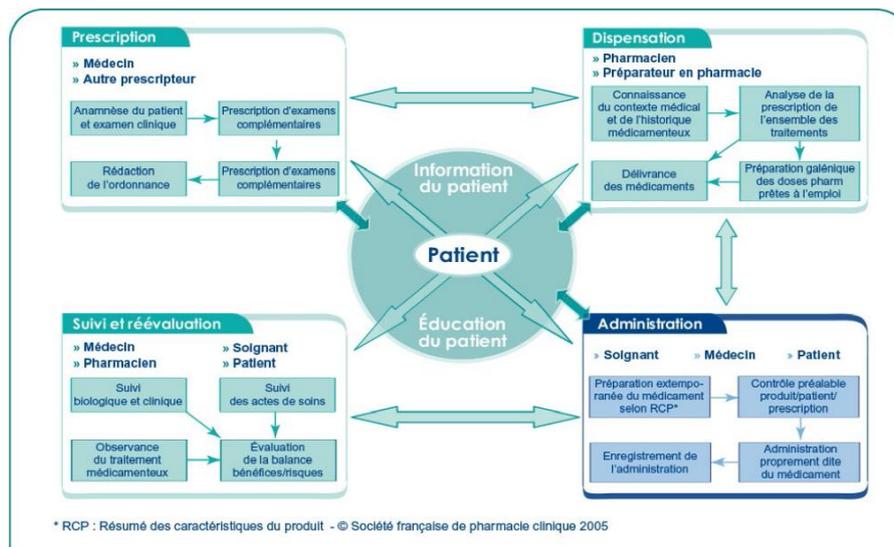


Figure 23 : Macro processus du circuit du médicament (80)

Le circuit des cellules CAR-T anti-CD19 dans les ES est un processus complexe et hétérogène. La circulation des informations relatives au produit et au patient, et la coordination des interventions et des acteurs sont des facteurs essentiels à son déroulement sans incident.

2. Contexte hospitalier en France

Tous les ES n'ont pas pu être autorisés à utiliser les cellules CAR-T anti-CD19, la capacité à proposer ce type de traitement dépend :

- De l'organisation de l'ES, qu'elle soit géographique ou structurelle ;
- De la capacité de l'ES à satisfaire les exigences réglementaires décrites précédemment et liées au circuit d'un MTI de thérapie génique, en particulier celles de l'arrêté du 28 mars 2019, spécifiques des cellules CAR-T commercialisées ;
- Du volume de patients concernés par ce type de thérapie et de leurs profils ;
- Du niveau de formation et de l'expérience des acteurs du circuit dans la prise en charge des MTI, et dans la prise en charge des lymphomes ;
- Des accréditations et certifications en cours de validité au niveau des services impliqués dans le circuit
- De la qualification par les laboratoires Gilead et Novartis.

Le laboratoire Gilead, qui exploite le MTI Yescarta®, a qualifié 9 centres de soins sur le territoire français (situation en août 2019) :

- L'hôpital Saint-Louis de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui a été le centre de référence pour le traitement des CAR-T dans notre pays ;
- L'hôpital Robert-Debré, à Paris ;
- Le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille ;
- Le CHU de Rennes ;
- Le Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Nancy ;
- Le centre hospitalier Lyon-Sud ;
- L'IPC à Marseille ;
- Le site Saint-Eloi du CHU de Montpellier ;
- Le CHU de Toulouse

L'IPC et l'hôpital Saint-Eloi ont été qualifiés pour l'utilisation du Yescarta® en décembre 2018. Les premiers patients ont été traités à partir de janvier 2019. Au mois de juillet 2019, 24 patients ont pu être inclus dans les protocoles de traitement utilisant les cellules CAR-T anti-CD19 à l'hôpital Saint-Eloi, et 19 patients à l'IPC.

3. Cartographie des processus du circuit des MTI CAR-T anti-CD19

La cartographie des processus impliqués dans le circuit du médicament va permettre de mieux appréhender les étapes de circuit et de visualiser les acteurs qui sont mis interface :

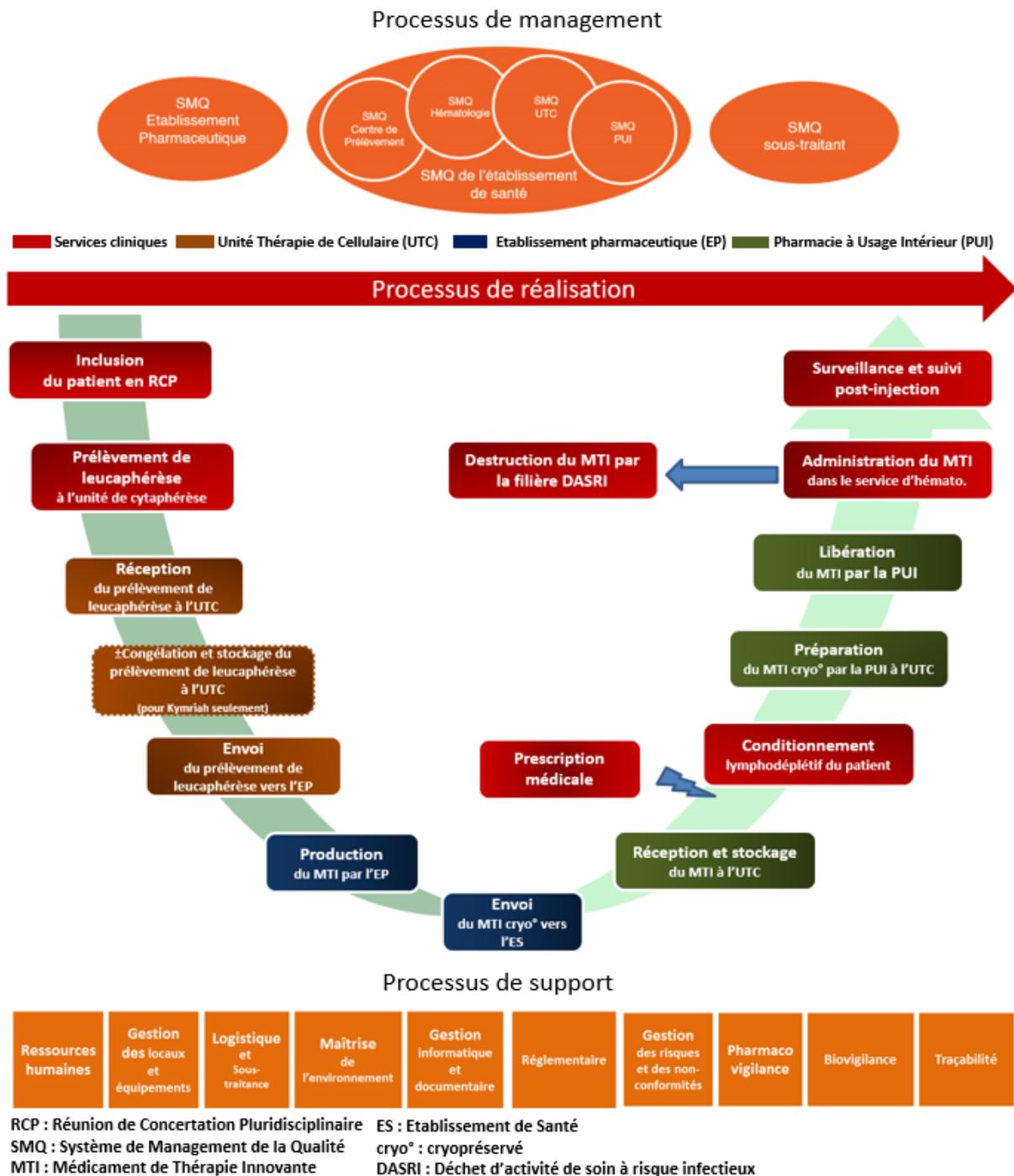


Figure 24 : Cartographie des processus dans le circuit d'un médicament de type CAR-T anti-CD19 l'hôpital

La mise en place du circuit hospitalier mobilise plusieurs acteurs:

- L'ES qualifié et autorisé pour l'administration des CAR-T ;

- Le laboratoire exploitant l'AMM ;
- Les sous-traitants (Quick pour le transport du produit cellulaire et du MTI, Lonza pour les premières étapes de production du MTI) ;
- Les organismes de veille sanitaire (Agence de la Biomédecine (ABM) : biovigilance / Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) +ANSM : pharmacovigilance) ;
- Les organismes délivrant les autorisations relatives à la préparation, à la conservation et à l'administration d'un MTI de thérapie génique cellulaire (HCB, ANSM, ARS)

A l'IPC, seul le Yescarta® a été utilisé dans la prise en charge des lymphomes B en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitement. Nous décrierons donc le circuit des CAR-T anti-CD19 dans le cadre de cette indication en prenant l'exemple du Yescarta®, qui a été utilisé dans les 2 ES. La description des étapes du circuit du médicament Yescarta® a été rendue possible grâce à ma participation à la dispensation du MTI à l'IPC, au sein du Centre de Thérapie Cellulaire (CTC), et à l'organisation de 3 réunions avec l'équipe de soin en charge des protocoles CAR-T au CHU Saint-Eloi. Pendant ces réunions, nous avons échangés sur nos procédures et nos pratiques liées au traitement des premiers patients par cellules CAR-T anti-CD19 (service d'hématologie et d'aphérèse clinique, PUI, UTC).

B. Description générales des étapes du circuit du MTI Yescarta®

1. Prescription du MTI Yescarta®

a) Description des étapes du processus

1. Inclusion dans le protocole de traitement par Yescarta®

Le patient est présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) où la décision d'utiliser le MTI est prise collégalement après évaluation du profil du patient par un médecin hématologue et un neurologue de l'ES conventionné (55).

2. Planification de la leucaphérèse

Pour Yescarta®, les médecins prescripteurs renseignent deux dates de leucaphérèse potentielles pour le patient dans l'interface de gestion informatique Kite Konnect™ (81). Une fois l'une des dates confirmées, ils transmettent le dossier à un médecin de l'unité de cytophérèse où le patient se rendra pour le prélèvement. Ils sont formés par le laboratoire lors de la qualification du site. Un mail de confirmation est envoyé à l'équipe médicale par le coordinateur logistique du laboratoire.

3. Signature des consentements

Il y a 2 consentements à faire signer au patient : un pour la collecte de ses lymphocytes et l'autre pour l'injection du Yescarta®. Ces consentements sont signés lors des consultations médicales liées au protocole CAR-T auprès du médecin hématologue, et lors de la consultation qui précède le prélèvement, avec le médecin préleveur.

4. Bilan de faisabilité (ou d'inclusion)

Des examens biologiques et d'imagerie sont prescrits par le médecin hématologue pour confirmer la faisabilité de la thérapie et l'inclusion du patient : bilan cardiaque (échographie + consultation), bilan neurologique (imagerie + consultation), bilan pneumologique (EFR), bilan sanguin (NFS), radiographie, sérologies (VIH, VHB/C, syphilis). Ces examens et analyses valident l'aptitude du patient à recevoir les cellules CAR-T, conformément à l'arrêté du 28 mars 2019 (65). Il doit être validé pour autoriser l'administration du médicament.

5. Commande du Yescarta®

Quand l'inclusion du patient est finalisée et qu'elle a été renseignée dans la plateforme de gestion informatique, un pharmacien de la PUI commande le médicament au laboratoire.

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

PRESCRIPTION DU MTI YESCARTA®	Application du processus dans le cadre de la pratique hospitalière	
	IPC	CHU SAINT-ELOI
Inclusion dans le protocole de traitement par Yescarta®	en RCP lymphome	en RCP lymphome
Planification de la leucaphérèse	par Kite Konnect®	par Kite Konnect®
Signature des consentements	pendant les consultations du médecin prescripteur (injection) et du médecin préleveur (prélèvement), avant la leucaphérèse	pendant une consultation conjointe du médecin prescripteur et du médecin préleveur, avant la leucaphérèse.
Bilan de faisabilité	Externalisé : l'IPC ne dispose pas de tout le matériel nécessaire pour les examens du bilan d'inclusion, dans le temps adéquat	Internalisé : le CHU de Montpellier dispose de l'ensemble du matériel pour le bilan, grâce à ses différents sites sur la ville.
	Pour le bilan neurologique, le patient consulte un neurologue conventionné du CHU de la Timone	Le neurologue fait parti du CHU Montpellier, le patient voit un neurologue de l' hôpital Gui-Chauliac (adjacent au site Saint-Eloi)
Commande de la spécialité CAR-T anti CD19	la PUI commande directement au laboratoire	la PUI transmet sa commande à la plateforme de commande Euromédecine , qui centralise les achats pharmaceutiques pour les différents sites du CHU

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 9 : Comparaison de l'application du processus de prescription au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

Il n'existe pas de différences majeures au niveau du processus de prescription du Yescarta® entre les deux ES. Celles qui ont le plus d'impact restent du domaine de la logistique :

- Bilan de faisabilité : L'IPC doit externaliser une partie des examens nécessaires au bilan de faisabilité. En effet, l'IPC est un Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC) qui assure une mission de service publique hospitalier en tant que CLCC. Certains examens comme l'IRM ou le bilan cardiaque ne peuvent être effectués dans un délai compatible avec ceux de la production du Yescarta®, sans perturber l'activité des autres secteurs de soins. Le plateau technique de l'IPC est plus restreint (ex : 1 IRM) (82) que celui du CHU de Montpellier (ex : 4 IRM) (83), qui assure une mission globale de service hospitalier et dispose de plusieurs sites pour effectuer ces examens. La multiplicité des plateaux techniques au CHU de Montpellier permet donc d'obtenir les résultats de ces examens plus rapidement qu'à l'IPC. Il en va de même concernant le bilan neurologique. L'hôpital Gui-Chauliac est adjacent au site Saint-Eloi ce qui facilite la collaboration et la transmissions des informations du patient relatives au patient (même base de données, collaboration régulière).
- Commande du Yescarta® : les commandes pharmaceutiques sont centralisées à la plateforme Euromédecine au CHU de Montpellier, alors que la PUI de l'IPC commande directement le médicament au laboratoire Gilead. Cette différence n'a pas de conséquence.

2. Prélèvement et distribution du PC pour la production Yescarta®

a) Description des étapes du processus

6. Réception de la nano cool box

Quelques jours avant le prélèvement, l'UTC reçoit une « Nano cool box » déposée par un coursier de l'entreprise Quick, qui sous-traite le transport du PC pour le laboratoire. La vérification du contenu de la nano cool box doit se faire d'après la procédure Kite du laboratoire, par 2 personnes formées et habilitées de l'UTC. Elle consiste en une vérification par double contrôle des dates de péremption du matériel (dispositif nano cool + dispositif d'alarme de température temptale), à un inventaire du contenu (étiquette patient, étiquette pour l'envoi, sachets, rapport d'aphérèse, alarme température). Deux nano cool box de back-

up sont stockées en permanence au sein de l'UTC, leur renouvellement est automatique à péremption.



Figure 25 : Dispositif d'alarme de température TempTale (à gauche), nano cool box et son contenu (à droite)

Les 2 personnes qui ont vérifié le contenu de la Nano cool box attestent de sa conformité dans la section « Vérification et inspection du kit de transport nano cool » du rapport d'aphérèse livré avec le conditionnement. Il sera transmis à l'unité de cytophérèse avec l'étiquette patient éditée par le laboratoire. La nano cool box permet une conservation du produit de leucaphérèse entre 2 et 8°C pour une durée de 48 à 92 heures (84).

7. Prélèvement des lymphocytes T autologues par leucaphérèse

La leucaphérèse a lieu au service de prélèvement de l'ES, sous la responsabilité d'un médecin préleveur de l'unité de cytophérèse. Elle se fait le matin généralement, une fois les résultats de sérologies du patient validés. Elle est effectuée par une des IDE habilitées lors de la qualification de l'IPC par Gilead. L'isolation cellulaire est réalisée avec l'un des systèmes d'aphérèse suivants :

- ✓ **Système d'aphérèse Spectra Optia®**
- ✓ **Séparateur Fenwal Amicus™**

L'appareil est validé et qualifié pour le prélèvement des lymphocytes T autologues du patient. Le prélèvement sera réalisé d'après la procédure la procédure Kite. Si on ne peut pas prélever par voie veineuse, un médecin effectue la leucaphérèse par un cathéter fémoral. Le début et la fin du prélèvement sont horodatés. Une fois la leucaphérèse effectuée, le PC est acheminé à l'UTC, accompagné du rapport d'aphérèse. Les acteurs du prélèvement, médecin et IDE, reportent les informations relatives à la leucaphérèse dans la section « Prélèvement d'aphérèse » du rapport d'aphérèse.

8. Transport du PC vers l'UTC

Le transport à l'UTC s'effectue dans une mallette dédiée équipée d'un traceur de température quand cela est possible.

9. Réception et contrôle qualité (CQ) du PC à l'UTC

Le PC est cédé à l'UTC (traçabilité au niveau de la section « Remise de l'enregistrement » du rapport d'aphérèse). Il est ensuite transféré dans un laboratoire de classe C. Après enregistrement du produit cellulaire, un technicien de l'UTC prélève 2 échantillons de contrôle qualité à l'aide de poires présentes sur la poche de leucaphérèse, avec consigne explicite de ne pas introduire de site d'injection sur la poche (procédure Kite).

10. Conditionnement du PC à l'UTC

Un technicien de l'UTC manipule la poche à conditionner en suivant la procédure Kite (activation du temptale et du dispositif nano cool, conditionnement de la poche dans la nano cool box, pose des scellés) il est double contrôlé par une personne habilitée de l'UTC. Le conditionnement est ensuite scellé. Le technicien et la personne qui double contrôle le conditionnement complète la section « conditionnement et expédition » du rapport d'aphérèse. La Nano cool box permet une conservation du PC entre 2 et 8°C pour une durée de 48 à 92 heures (84).

11. Cession du PC au transporteur

Le PC est cédé dans la journée à un coursier de l'entreprise de transport médical Quick, entreprise de sous-traitance pour le transport extra hospitalier du laboratoire Gilead.

b) Application des processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

MISE A DISPOSITION DU PC DE DEPART POUR LA PRODUCTION DU MTI YESCARTA®	IPC	CHU SAINT-ELOI
Réception de la Nano Cool Box	par le cadre technicien, les biologistes du CTC, ou les internes Centre de Thérapie Cellulaire (CTC)	par les secrétaires et les biologistes de l'UTC Unité de Thérapie Cellulaire (UTC)
Prélèvement des lymphocytes T autologues par leucaphérèse	à l'unité d'aphérèse IPC3 système d'aphérèse Spectra Optia	au service d'aphérèse du bâtiment d'hématologie système d'aphérèse Spectra Optia
	vérification physique : double contrôlé par deux IDEs -> traçabilité à remplir sur le document "fiche technique de prélèvement de cytophérèse"	vérification numérique par le logiciel de cytophérèse : l'IDE associe le patient par son bracelet à l'étiquetage de la poche, la poche est libérée si l'association est bonne en fin de recueil -> traçabilité automatique Pour s'assurer que la poche ne soit pas strippée et purgée une pancarte "CAR-T, ne pas stripper" est accroché sur le Spectra Optia
	En cas d'indisponibilité veineuse, pose d'un catéter fémoral par un médecin habilité (+/- échoguidée)	En cas d'indisponibilité veineuse, pose d'un catéter fémoral par un des 2 médecins préleveurs (+/- échoguidée)
Transport du PC vers l'UTC	Mallette dédiée , par un coursier du service d'aphérèse	Mallette dédiée + sonde de température , par un coursier du service d'aphérèse
Réception du PC à l'UTC	CQ + échantillonnage en salle blanche classe C (LAB-01 ou 02)	CQ + échantillonnage en salle blanche classe C (P3T)
Conditionnement du PC	cession au coursier QUICK au CTC	cession au coursier QUICK à l'UTC

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 10 : Comparaison de l'application des processus de prélèvement et de distribution du PC au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

Une seule différence a été relevée. Elle concerne les procédures d'identitovigilance et de traçabilité liées au prélèvement des lymphocytes T du patient : le logiciel « ATH » utilisé à l'unité d'aphérèse thérapeutique et d'hémovigilance de l'hôpital Saint-Eloi (développé spécifiquement pour le service) permet de sécuriser et de tracer les étapes de prélèvement automatiquement grâce à un système d'association du bracelet du patient et des étiquettes de la poche par un scanner de code-barres. Une triple validation numérique bracelet patient - étiquette AREM poche - étiquette SEC (encadré en rouge sur la figure 26) est nécessaire pour libérer la poche. Cette méthode permet de s'affranchir du facteur humain et est moins chronophage que le double contrôle physique mis en place à l'IPC pour les IDE.

vue d'une Cytaphérese

Taille (cm) 172 Poids (Kg) 81

Heure 09:00 Debut en minutes 302 Fin 14:02

Calcul début séance Debut en minutes

Calcul Fin de séance OPTIA Cont AMICUS % du temps écoulé

Fin en minutes

Debut en min

TA avant 110/95,94 Temp Avant 36,5 Poids Avant 81

TA après Temp Après Poids Avant

Tracabilité

08:46 T:14 Julie: Identification Initiale pose bracelet Patient Cyta Etiquette Bracelet. Veilf OK: Num séjour = OK = 7072769110

08:55 T:5 Julie: Cyta Identification 1: Arrivé

08:56 T:3 Julie: VVP Pose retour cathlon rose avant bras droit

09:00 T:0 Julie: Début OK

09:00 T:0 Julie: VVP Pose aspiration aiguille à fistule pli du coude gauche

09:11 T:12 Julie: Constante Poids 81

09:11 T:12 Julie: Consentement éclairé OK

09:13 T:13 Tank: Validation médicale: Aucun changement de traitement pris ces 15 dernier jours. Aucun problème infectieux.

09:14 T:15 Julie: Veilf temps restant OK fait

09:45 T:45 Julie: Fournillement Lévre levre et bouche, pose augmenté à 10 cc/h et machine vitesse diminuée à 50 talo augmenté à 13

09:47 T:47 Julie: Veilf temps restant

09:47 T:48 Julie: Cyta Identification 2: en cours

09:48 T:48 Julie: Fournillement Lévre soulagée

09:48 T:48 Julie: Perfusion Ca Début 2 calcium+ 1 magnésium vitesse 5 cc/h

09:49 T:49 Helme: Identification 2 Etiquette AREM ATH 1464 Cyta Etiquette AREM ATH. Veilf OK: Num séjour = OK = 7072769110

Précrit Evénements

Procédure Couche Surveillance

Procédure Aggregat Surveillance

Procédure Fin collecte

Procédure Fin procedure

Procédure Poche déconnecté

Procédure Poche dans la malette

Procédure Départ Mallette

Validation Identification

Identification Bracelet

Etiquette AREM

OK = 7072769110

Identification intermédiaire

Etiquette AREM 1464

OK = 7072769110

Identification de fin de Recueil

Bracelet Patient

Etiquette AREM Poche

Etiquette SEC

Validation consentement éclairé

W:\Greif\Hema\BDD\Docum

Validation Infection

Voie Centrale: OUI

Voie Centrale Ty: PAC

Voie Centrale Com: Depuis mars 2018 fonction infectieux: Aucun changement de traitement pris ces 15 dernier jours. Aucun

CRP Avant:

Ouverture Circuit CEC: HAA:

Validation Infection:

Validation transfusion

Transfusion: NON

Transfusion Comm: Dernière fin mai

Transfusion Conformité: OUI

Prescription

Bilan Avant:

Hémato (NFS; Formule)

Biochimie (Bilan, Urée, créat; Protides, Albumine; Calcium; Phos; Mg; + Bilan Hépatique complet + LDH+ CRP) et si fièvre faire 2 hémocultures

Bilan Après:

Hémato (NFS) a Avec formule

Biochimie (Bilan, Urée, créat; Uricémie; Calcium; Phos; Mg; Prot Alb)

Prescription:

2 amp 10 ml de chlorure de Ca++ à 10 % et 1 g de Ch de magnésium à la seringue électrique à débiter à 05 min du début de la séance à passer sur toute la durée la cytapphérese

Diffu K 600 mg avant et 600 mg après cyta

Prescription technique

OPTIA Cont

Prescription: Salahedine BOUHM

Ht 33,2

GB: 4,01

PLAQ: 362

Nb_Vol_ttt: 3,5 Qm: 60

Vol TTT: 15899 DUREE: 275

Rabo_AC: 10

Vol ACD total: 1589,9

Debit_AC: m/min/NST

#nom ?

Vol_Plasma_Add: 0

Vol Add Sto Mix: Plasma moy

Edition etiquette

Etiquette ISBT

Français

Figure 26 : Capture d'écran du logiciel ATH de prélèvement et de traçabilité en place au CHU Saint-Eloi

Nous aborderons l'impact de cette différence sur les risques du processus de prélèvement dans le chapitre suivant.

3. Production du MTI Yescarta®

a) Description des étapes du processus

12. Transport du PC vers l'EP partenaire

Le coursier part immédiatement pour Maastricht aux Pays-Bas, en automobile. Il y arrivera le lendemain matin, après une escale à Paris, quand il part du sud de la France.

13. Réception du PC à l'EP partenaire européen

L'EP au sein duquel les modifications substantielles auront lieu se trouve aux Etats-Unis. Le laboratoire Gilead a développé un contrat de sous-traitance de type « Contract Development and Manufacturing Organization » (CDMO) avec l'entreprise suisse Lonza, en accord avec les BPF. Il a pour objectif de déléguer les étapes de production et de qualification qui concerne le PC à l'entreprise suisse afin d'optimiser les délais et la capacité de production,

deux paramètres essentiels dans la prise en charge par les CAR-T anti-CD19. Ce CDMO est en place en attendant l'implantation d'un EP en Europe (85).

Le PC est réceptionné par l'EP de Lonza, après vérification de la conformité du rapport d'aphérèse et du PC.

14. Qualification, amplification et congélation du PC par l'EP partenaire européen

Le PC sera qualifié, amplifié et congelé avant d'être envoyé à l'EP de Gilead aux Etats-Unis, pour la production des cellules CAR-T anti CD-19 autologues.

15. Libération du PC par l'EP partenaire européen

Le PC est libéré en tant que produit cellulaire de départ dans la production du CAR-T pour la production d'un MTI de thérapie génique.

16. Transport du PC de départ pour la production du MTI vers l'EP exploitant l'AMM

Envoi du PC à El Segundo, en Californie, par transport aérien (vol KLM).

17. Réception PC de départ pour la production du MTI à l'EP du laboratoire exploitant l'AMM

Le PC est réceptionné par l'EP de Gilead, une chaîne de production unique est allouée pour la production des lymphocytes T autologue modifiés génétiquement du patient.

18. Production du MTI de thérapie génique à partir du PC (cf. chapitre III.C)

Le produit est décongelé, lavé puis activé (IL2, anticorps anti CD3 et anti CD28), avant d'être transduit par un rétrovirus PG13-CD19-H3 pseudotypé (Gibbon Ape Leukemia Virus) portant la séquence codant pour le récepteur CAR de 2^{ème} génération. Elle est composée d'un domaine scFv spécifique de l'antigène CD19, d'un domaine de stimulation CD3 zêta, et d'un domaine de co-stimulation CD28. Après transduction, les cellules sont amplifiées, congelées et conditionnées en suspension dans une poche de 68 ml avec une solution contenant 5% de DMSO et 2.5% d'albumine sérique humaine.

Le laboratoire peut produire une poche dite « back-up » si la quantité de lymphocytes T autologues au départ le permet. L'ES n'est pas notifié quant à la disponibilité de cette poche back-up, sauf en cas de problème sur la poche de Yescarta® initiale, empêchant son injection (conditionnement lésé, perte de stérilité, perte des cellules liés aux conditions de conservation).

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

PRODUCTION DU MTI YESCARTA®	IPC	CHU SAINT-ELOI
Transport du PC à l'EP européen	Etapes sous la responsabilité du laboratoire GILEAD , de son sous-traitant pour les étapes de production en Europe LONZA , et de son sous-traitant pour le transport QUICK	
Réception du PC à l'EP européen		
Qualification, amplification, congélation du PC		
Libération du PC		
Transport du PC à l'EP (USA)		
Réception du PC à l'EP (USA)		
Production du MTI de thérapie génique à partir du PC (USA)		

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 11 : Processus de production du MTI Yescarta®

Toutes les étapes du processus de fabrication sont effectuées sous la responsabilité du laboratoire Gilead et sont effectués dans des EP, elles sont donc identiques pour les deux ES.

4. Distribution du MTI Yescarta®

a) Description des étapes du processus

19. Libération et conditionnement du MTI

Le Yescarta® autologue est libéré une première fois si tous les contrôles qualités (viabilité, quantité de cellules CD4/CD8, absence de particules virales ...) sont conformes :

- Stérilité → Sécurité
- Mycoplasmes et endotoxines → Sécurité
- Particules compétentes pour la réplication → Sécurité
- % de CD3+ et % de cellules CAR-T → Pureté et identité
- Quantification des résidus de production → Pureté
- Test de cytotoxicité → Efficacité
- Immunophénotypage → Efficacité

En cas de non-conformité liée à l'efficacité du MTI, et non à sa sécurité d'utilisation, le laboratoire peut libérer le produit si le médecin prescripteur accepte la non-conformité et le risque qui y est alloué. La traçabilité documentaire complète est aussi vérifiée.

Une fois libéré, un mail de notification est envoyé à l'équipe soignante pour convenir d'une date de livraison, et organiser le planning des soins pour le patient (conditionnement, hospitalisation, vérification du bilan de faisabilité). L'équipe soignante n'a pas d'informations précises relatives au contenu de la poche qui sera injectée, en effet le certificat d'analyse complet qui autorise la libération du médicament n'est pas transmis à l'ES. Le Yescarta® est ensuite conditionné dans un **dry-shipper** chargé en azote (dénomination officiel : récipient Dewar sous LN2 en phase vapeur), qui permet de **conserver le MTI à une température inférieur à -150°C** lors des transports suivants. Le dry-shipper est équipé avec un **traceur de température**, et avec un système de traçabilité des chocs et des inclinaisons. Le dry-shipper est lui-même emballé par un conditionnement extérieur de protection.



Figure 27: Conditionnement extérieur de protection du dry-shipper

20. Transport du MTI cryopréservé vers l'EP partenaire européen

Envoi du MTI en dry-shipper à **Maastricht, aux Pays-Bas**, par transport aérien (vol KLM).

21. Réception et libération du MTI cryopréservé par l'EP partenaire européen

Le MTI est libéré une seconde fois sur le territoire européen par Lonza, c'est une manière de double-contrôler la conformité du MTI avant son administration.

22. Transport du MTI cryopréservé vers l'ES

Envoi du MTI en dry-shipper à l'ES par coursier automobile Quick.

23. Réception du MTI cryopréservé par la PUI de l'ES

Un pharmacien de la PUI est informé de l'arrivée du dry-shipper à la zone de conservation, la réception se fait dans la salle de stockage de l'UTC pour abaisser au maximum le temps de transfert du MTI dans les **cuves en vapeur d'azote dédiées**. C'est un technicien formé à la cryoconservation, qui s'occupe de manipuler le MTI, il est équipé de gants et de lunettes de protection.

Après avoir vérifié l'intégrité du dry-shipper, le pharmacien de la PUI vérifie la concordance des informations entre les étiquettes et documents de réception et les informations transmises au laboratoire par l'hôpital. Si elles sont conformes, le pharmacien fait ouvrir le conditionnement extérieur en coupant son scellé. Après avoir vérifié l'absence d'alarme de température, le dry-shipper est ouvert puis le technicien transfère **la cassette** Yescarta® au-dessus de la cuve en vapeur d'azote pour vérifier la conformité des informations présentes sur celle-ci (identité du patient, numéro de lot...) ainsi que l'intégrité de la poche congelée. Le dry-shipper du laboratoire est récupéré par le coursier une fois la réception confirmée et le transfert dans la cuve en vapeur d'azote effectué.

24. Conservation du MTI cryopréservé dans une cuve en vapeur d'azote dédiée

La poche est insérée dans un des racks de la cuve en vapeur d'azote dédiée et sera conservée à une température inférieure à -150°C. Le pharmacien de la PUI prévient le service d'hématologie de la réception du Yescarta®, qui ne peut pas conditionner le patient avant que la réception soit validée le conditionnement lympho-ablatif du patient.

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

DISTRIBUTION DU MTI YESCARTA®	IPC	CHU SAINT-ELOI
Libération et conditionnement du MTI (USA)	Etapas sous la responsabilité du Laboratoire KITE GILEAD , de son sous-traitant pour les étapes de production en Europe LONZA , et de son sous-traitant pour le transport QUICK	
Transport du MTI vers l'EP européen		
Réception et libération à l'EP européen		
Transport du MTI vers l'ES		
Réception du MTI par la PUI	Pharmacien PUI-CTC (mi-temps) , à la zone de stockage du CTC	Pharmacien PUI , à la zone de stockage de l' UTC
Conservation du MTI en cuve azoté dédiée	Stockage en vapeur d'azote à -150°C dans une cuve dédiée	Stockage en vapeur d'azote à -150°C dans une cuve dédiée

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 12 : Comparaison de l'application du processus de distribution du MTI au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

La seule différence à relever concerne le statut du pharmacien mobilisé pour la réception du MTI à la zone de stockage, et pour les processus suivants sous sa responsabilité :

- **Réception du MTI par la PUI** : à l'IPC, un pharmacien partage son activité entre la PUI et le CTC. Cette particularité permet au pharmacien de participer à l'ensemble des étapes du circuit, de la cession du produit de leucaphérèse à l'administration du MTI. L'expérience acquise grâce à ce statut, et l'implication régulière du même pharmacien dans la prise en charge des cellules CAR-T assurent un gain de temps et une facilité de coordination optimale entre les services cliniques, l'UTC et la PUI. Les horaires de livraison du MTI sont souvent les mêmes (11h, 14h) et permettent au pharmacien de partager efficacement son activité entre les activités classiques de la PUI (dispensation de médicament, analyse d'ordonnance...) et l'activité CAR-T. En cas d'absence, les autres pharmaciens de la PUI sont aussi formés à la prise en charge du MTI à l'hôpital.

5. **Prise en charge thérapeutique du patient**

a) *Description des étapes du processus*

25. Prescription et validation des chimiothérapies d'attente

A cause du délai imposé par le processus de production du médicament, le patient en attente de cellules CAR-T anti-CD19 reçoit souvent une chimiothérapie d'attente entre le prélèvement de ses lymphocytes et le conditionnement du patient.

Cette chimiothérapie est prescrite par rapport à l'état clinique du patient, et à ses anciennes lignes de traitement contre le lymphome dans l'objectif de stabiliser la maladie du patient en attente de l'administration du MTI.

26. Prescription et validation de la chimiothérapie lympho-ablative

Cette chimiothérapie consiste en un protocole de 5 jours :

Cyclophosphamide 500mg/m² IV + Fludarabine 30mg/m² IV à -J5, -J4 et -J3 ;Repos à -J2, -J1.

27. Prescription et validation du Yescarta®

Le médecin prescripteur prescrit le MTI de manière adaptée. Le pharmacien valide cette prescription qui autorise l'administration du Yescarta®, à la fin du conditionnement lympho-ablatif du patient.

28. Hospitalisation du patient dans le service d'hématologie

Comme recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (48), le patient doit être hospitalisé pendant au moins les 10 jours suivant l'injection du MTI. On planifie donc son hospitalisation dans le service de soins par rapport à la date de réception du MTI.

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT	IPC	CHU SAINT-ELOI
Prescription/ Validation Chimiothérapie d'attente	protocole le plus fréquent -> R-ICE : Ifosfamide/Carboplatine/Etoposide sur CHIMIO®	protocole le plus fréquent -> Holoxan VP16 : Ifosfamide/Etoposide sur CHIMIO®
Prescription/ Validation chimiothérapie lymphodéplétive	Cyclophosphamide/Fludarabine IV, sur CHIMIO®	Cyclophosphamide/Fludarabine IV, sur CHIMIO®
Prescription/ Validation du Yescarta®	sur CHIMIO ®, après validation de la réception	sur DxCare ®, après validation de la réception
Hospitalisation du patient	conditionnement : Hospitalisation pendant 5 jours	conditionnement : en hôpital de jour
	CAR-T : 21 jours à partir de l'injection	CAR-T : 10 jours à partir de l'injection
	Total : 26 jours d'hospitalisation	Total : 10 jours d'hospitalisation

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 13 : Comparaison de l'application du processus de prise en charge du patient au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

Comme on peut le voir dans le tableau 13, il existe une grande différence au niveau du temps d'hospitalisation pour les 2 ES, c'est une différence importante puisqu'elle aura un fort impact sur le coût global de la prise en charge thérapeutique et sur les modalités de surveillance du patient. Nous évoquerons les conséquences de cette différence sur la gestion du risque dans le chapitre suivant.

Les 2 logiciels utilisés pour la prescription et la validation pharmaceutique du Yescarta® sont différents, sans que cela ait un impact significatif sur la prescription.

6. Préparation du MTI Yescarta®

a) Description des étapes du processus

29. Transport du MTI cryopréservé vers son site de préparation

La cassette contenant le Yescarta® du patient est transférée de son rack de stockage dans un dry-shipper préalablement saturé en azote par un technicien de l'UTC avant d'être transféré dans le laboratoire de thérapie cellulaire de l'UTC. Le service d'hématologie est prévenu de l'arrivée du MTI en service, pour qu'il prépare le patient.

30. Préparation (par décongélation) et libération du MTI cryopréservé

La décongélation est réalisée par le technicien habilité et formé à cette tâche, sous la direction du pharmacien de la PUI. Le technicien décongèle dans un bain-marie thermostaté à **37°C** la poche de Yescarta® après l'avoir mise dans un emballage secondaire stérile. A la fin de la décongélation le laboratoire Gilead recommande d'administrer le médicament au patient dans les 30 minutes après le début de la décongélation. Le MTI décongelé sera stable 3 heures à température ambiante. Le pharmacien contrôle l'intégrité de la poche et la libère après avoir étiqueté l'emballage secondaire. L'ensemble des informations relatives à la préparation du MTI est renseigné sur un document de traçabilité par le pharmacien.

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

PREPARATION DU MTI YESCARTA®	IPC	CHU SAINT-ELOI
Transport du MTI vers son site de préparation	Zone de stockage IPC 1 -> Laboratoire CTC IPC 4	Zone de stockage UTC -> Laboratoire UTC
Décongélation et libération du MTI	au CTC, dans le LAB-01 ou le LAB-02 : ZAC classe C	à l'UTC, dans le SAS de transfert : ZAC classe D
	étiquetage : étiquette CHIMIO sur le double emballage	étiquetage : étiquette manuelle faite à partir de DxCare sur le double emballage
	péremption : 3 heures après la décongélation, à T° ambiante	péremption : 30 minutes après la décongélation, à T° ambiante

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 14 : Comparaison de l'application du processus de préparation du MTI au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

La décongélation est effectuée selon le même mode opératoire pour les deux ES, cependant il existe des différences à noter entre les locaux utilisés, et les modalités de libération du Yescarta® :

- **Décongélation du MTI cryopréservé** : elle est effectuée dans des salles qui n'ont pas le même niveau d'exigence concernant leur niveau de contamination microbologique et particulière. Cette différence n'a pas d'impact sur l'efficacité du processus de décongélation. Au CHU Saint-Eloi, la décongélation a lieu dans un SAS qui est une ZAC de classe D. Ce choix permet au technicien et au pharmacien d'éviter de s'équiper (gants, surchaussures, masque, charlotte) pour effectuer la décongélation et donc de gagner du

temps. Le choix de l'IPC d'effectuer cette tâche dans le laboratoire de classe C permet d'inclure la décongélation des cellules CAR-T dans le circuit habituel des PTC. La décongélation prend donc plus de temps mais perturbe moins les habitudes du technicien de l'UTC.

- **Libération du MTI décongelé** : la PUI de l'IPC a obtenu du laboratoire Gilead le droit de changer l'heure de péremption de la poche sur les données de stabilité du MTI décongelé à température ambiante qui est de 3 heures, au lieu des 30 minutes recommandées par le laboratoire. Cette modification permet au technicien et au pharmacien de travailler sans urgence et de réduire le risque de non-conformité à l'administration. L'impression de l'étiquette de libération du MTI après décongélation sera automatique dans le cas de CHIMIO® (IPC), et manuelle sur DxCare® (Saint-Eloi).

7. Administration du MTI Yescarta®

a) Description des étapes du processus

31. Transport du MTI prêt à être injecté au service d'hématologie

Le pharmacien de la PUI transporte la poche au service d'hématologie où est hospitalisé le patient dans une valise dédiée, à température ambiante. Le pharmacien cède la poche en main propre à l'IDE ou au médecin responsable du patient.

32. Réception du MTI prêt à être injecté par le service d'hématologie

L'IDE responsable de l'injection est accompagné d'un médecin qui double contrôle l'intégrité de la poche, l'étiquette de la poche, et les données des documents de traçabilité. Ils valident la réception avant de se diriger dans la chambre du patient.

33. Administration de la dispersion pour perfusion Yescarta® au patient

L'équipe médicale ou l'IDE seul vérifie au préalable l'absence de contre-indication à l'injection du Yescarta®. Trente minutes à une heure avant l'injection, le patient a reçu une prémédication paracétamol + antihistaminique H1, afin de minimiser les risques de réaction à l'injection. Les modalités d'injection sont présentées au chapitre II.E.3. La poche est généralement injectée en 5 minutes. Les sensations ressenties par le patient sont les mêmes que lors des greffes de CSH (picotements, sensation de fraîcheur dans le corps...).

34. Destruction du MTI administré et du matériel de perfusion

La poche vide est inactivée à la **javel** puis détruite par l'intermédiaire de la filière « Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) » de l'ES.

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

ADMINISTRATION DU MTI YESCARTA®	IPC	CHU SAINT-ELOI
Transport du MTI au service d'hématologie	Mallette dédiée, par le pharmacien PUI-UTC et le technicien qui a décongelé la poche, par l'escalier de l'IPC 4	Mallette dédiée, par le pharmacien PUI et le technicien qui a décongelé la poche, du bâtiment de l'UTC au service d'hématologie clinique
Réception du MTI en hématologie	au poste infirmier, par l'infirmier et le médecin	au poste infirmier, par l'infirmier et le médecin
Administration du MTI	au lit du patient, perfusion par gravité, en chambre à flux d'air contrôlé	au lit du patient, perfusion par gravité, en chambre à flux d'air contrôlé
	l'IDE est équipée de gant et porte un masque	l'IDE est équipée de gant et porte un masque
Destruction du MTI	en service, javel + DASRI	en service, javel + DASRI

Responsabilité sur le circuit du médicament

	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
	Service clinique
	Service clinique + PUI

Tableau 15 : Comparaison de l'application du processus d'administration du MTI au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

La seule différence pour le processus d'administration est la distance qui sépare l'UTC et le service d'hématologie dans les 2 établissements. L'hôpital Saint-Eloi suit les recommandations du laboratoire et a 30 minutes pour libérer et délivrer la poche au service d'hématologie. La distance à parcourir entre l'UTC et le service d'hématologie (~100 mètres) est plus grande qu'à l'IPC, où le CTC et le service d'hématologie sont dans le même bâtiment (IPC 4).

8. Surveillance post-administration du patient

a) Description des étapes du processus

35. Prise en charge des effets indésirables

Avant l'injection, le service d'hématologie s'assure de la disponibilité d'au moins 4 doses de tocilizumab pour une administration dans les 2 heures suivant la perfusion de Yescarta® au patient en cas de CRS, à partir du grade II, si la symptomatologie l'exige. Comme on l'a vu dans les chapitres précédents, les effets secondaires de l'injection du Yescarta® peuvent être graves mais sont attendus. Le patient sera suivi pendant les 10 premiers jours d'hospitalisation

après la perfusion pour détecter de potentiels signes et symptômes de CRS, d'effets neurologiques et d'autres types de toxicité.

Les prises en charge thérapeutique relatives aux effets secondaires sont visibles dans le tableau 6 (cf. chapitre II.E.5).

36. Transfert en unité de soins intensifs pour les effets indésirables nécessitant une prise en charge en réanimation

On transfère le patient en soins intensifs quand le contexte clinique nécessite de surveiller les paramètres vitaux du patient (hypotension ne répondant pas à un remplissage vasculaire, oxygénation pour hypoxie, CRS grade II, toxicité neurologique grade II ...) ou pour prendre en charge les effets indésirables sévères engageant le pronostic vital, comme le CRS de grade III ou la toxicité neurologique à parti du grade II.

37. Surveillance post-perfusion

Les modalités de surveillance sont mises en place par l'équipe médicale lors des réunions pluridisciplinaires. Il faut informer le patient de l'importance d'aller consulter un médecin ou de revenir au service devant l'apparition de symptômes particuliers liés au CRS et à la toxicité neurologique. De plus le patient doit rester à proximité de l'ES qualifié qui lui a délivré les soins (à moins de deux heures de routes ou à moins de 30 kilomètres de distance). C'est une consigne qui permet une réaction rapide devant l'apparition tardive, ou la réapparition des symptômes, qui pourraient nécessiter une ré-hospitalisation.

Pour surveiller le patient on peut recourir aux entretiens téléphoniques hebdomadaires d'évaluation, à l'inclusion du patient dans les protocoles d'hospitalisation à domicile ou encore de suivi de greffe. On insiste auprès du patient sur les signes évocateurs d'effets secondaires nécessitant une consultation. Tous les événements indésirables liés à l'injection de Yescarta® doivent faire l'objet d'une déclaration aux organismes de pharmacovigilance (CRPV, ANSM).

b) Application du processus à l'IPC et au CHU Saint-Eloi

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE POST-ADMINISTRATION	IPC	CHU SAINT-ELOI
Prise en charge des effets secondaires	CRS : Tocilizumab IV disponible au service de Neurotoxicité : Dexaméthasone IV , dose adaptée à la symptomatologie	CRS : Tocilizumab IV disponible au service de Neurotoxicité : Dexaméthasone IV , dose adaptée à la symptomatologie
Transfer en unité de soins intensifs	Sur place, au sein de l' IPC 3	Le patient est transféré à l'unité de soins du CHU Lapeyronnie , un lit de réanimation est quand même disponible au CHU Saint-Eloi en cas d'extrême urgence
Surveillance post-administration	le patient reste hospitalisé pendant 21 jours après l'administration du Yescarta	le patient est hospitalisé 10 jours puis surveillé par les équipes d'HAD ou de suivi de greffe
Réunion pluridisciplinaire (suivi)	Comité CAR-T spécifique hebdomadaire	discussion lors du Comité greffe CSH hebdomadaire

Responsabilité sur le circuit du médicament

■	Etablissement pharmaceutique > PTC + MTI
■	Unité de thérapie cellulaire (UTC) > PTC
■	Pharmacie à usage intérieur (PUI) > MTI
■	Service clinique
■	Service clinique + PUI

Tableau 16 : Comparaison de l'application du processus de surveillance post-administration du patient au CHU Saint-Eloi et à l'IPC

Nous avons constatés des différences notoires d'organisation des modalités d'hospitalisation et de la surveillance du patient entre nos services d'hématologie :

- Transfert en unité de soins intensifs** : à l'hôpital Saint-Eloi le patient est transféré au CHU Lapeyronnie en ambulance dans le cas où il nécessite une surveillance en service de soins intensifs ou si des symptômes nécessitent son transfert (comme le CRS à partir du grade II dans certains cas). Les deux sites sont proches, et ce transfert se justifie par l'expérience de l'unité de réanimation médicale du CHU Lapeyronnie pour la prise en charge des complications des patients souffrant d'immunodépression et porteurs d'hétopathie maligne. Les doses de Tocilizumab sont disponibles sur place si nécessaire.
- Surveillance post-administration** : l'IPC a fait le choix de garder le patient hospitalisé pendant 21 jours. Cette longue période d'hospitalisation couvre presque toute la période où le risque d'effets indésirable est le plus grand (le 1^{er} mois après l'administration). Le CHU Saint-Eloi, mieux muni pour surveiller le patient à distance ; peut l'inclure dans ses protocoles de surveillance classiques des patients (Hospitalisation à Domicile (HAD) ou suivi de greffe). Cette différence a un impact économique majeur sur la différence de coût pour la prise en charge d'un patient « CAR-T » et suppose une bonne compréhension du patient quant aux signes nécessitant une consultation ou une ré-hospitalisation.

V. Analyse de risques de type AMDEC appliquée au circuit du Yescarta® à l'IPC (Marseille)

Pour effectuer l'AMDEC sur le circuit du Yescarta® à l'IPC, plusieurs réunions ont eu lieu en juillet et en août 2019 :

- 2 réunions avec un médecin préleveur et une infirmière de l'unité de cytophérèse de l'IPC pour les processus de prélèvement des lymphocytes T du patient.
- 4 réunions avec le pharmacien à mi-temps responsable des cellules CAR-T, et avec le cadre des techniciens, deux biologistes, et un ingénieur du CTC. Nous avons évalué le risque sur des processus sous la responsabilité du CTC, et sur les étapes sous la responsabilité du pharmacien au CTC.
- Accompagnement de la démarche par la directrice qualité et gestion des risques qui a participé aux réunions pour les étapes intéressant le CTC et la PUI

Le travail effectué sur la rédaction des procédures et la qualification par le laboratoire Gilead ont permis de mettre en place un circuit où **aucun évènement indésirable majeur n'a été constaté à ce jour**. Cette analyse de risque a donc un but préventif et s'inscrit dans le cadre de l'amélioration continue souhaitée par l'établissement. Elle a pour objectif de consolider les modalités de prise en charge des patients CAR-T après la mise en place du circuit avec un petit nombre de patients. Pour évaluer la fréquence d'occurrence des modes de défaillance qu'on va décrire, les équipes se sont basées sur leur expérience sur des produits analogues comme par exemple les CSH pour la thérapie cellulaire, et les autres types de prélèvement pour l'unité de cytophérèse.

Nous nous intéresserons à détailler les risques à partir du niveau modéré (cf. tableau 8) ou proche de ce niveau de risque qui ont donné lieu à la mise en place d'actions préventives ou correctives. Les étapes du circuit du médicaments ayant été décrites dans le chapitre précédent, nous préciserons simplement certains aspects spécifiques à l'IPC dans les sous-chapitres « précision sur le processus ».

A. Prélèvement du produit de leucaphérèse par l'unité de cytophérèse (E1)

1. Précisions sur le processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E1	Prélèvement du produit cellulaire de départ	unité de cytophérèse	médecin préleveur, infirmières de l'hôpital de jour	La leucaphérèse a lieu en IPC 3 le matin généralement, sous la responsabilité d'un médecin préleveur de l'unité de cytophérèse. Elle est effectuée par une IDE habilitée lors de la certification de l'établissement par Kite Gilead avec un SPECTRA OPTIA. Le prélèvement est réalisé d'après la procédure "FICHE TECHNIQUE DE PRELEVEMENT CYTAPHERESE " de l'IPC. Si le prélèvement ne pas pas être effectué par voie veineuse, un médecin pose chirurgicalement un cathéter fémoral afin de l'effectuer. Une autre IDE habilitée double contrôle l'identité du patient avant de commencer le prélèvement.

Tableau 17 : Précisions sur le processus de prélèvement du produit de leucaphérèse par l'unité de cytophérèse

L'étape de prélèvement n'est pas sous la responsabilité du pharmacien hospitalier, elle est cependant très importante et calibre la qualité du produit cellulaire de départ dans la production du Yescarta®, c'est pourquoi elle a été incluse dans l'analyse de risque.

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Délectabilité	Gravité	Vraie mblance	Criticité
E1R1	patient non prélevable	patient, médecin	indisponibilité veineuse avec contre indication à la pose d'un catéther, contre indication permanente ou transitoire à la leucaphérèse	replanification de la leucaphérèse -> retard de mise à disposition du PC pour la production du Yescarta® -> détérioration de l'état clinique du patient pouvant contre-indiquer l'administration du Yescarta®	pose de cathéter fémoral, consultation médicale une semaine avant, consultation cytophérèse avant le prélèvement (capital veineux)	2	3	3	18
E1R2	IDEs habilitées absente	IDE, cadre, coordinateur de soin	arrêt maladie, mauvaise gestion du planning de présence, vacances d'été et de Noël, repos, essai clinique CAR-T ZUMA-04	replanification de la leucaphérèse -> retard de mise à disposition du PC pour la production du Yescarta® -> détérioration de l'état clinique du patient pouvant contre-indiquer l'administration du Yescarta®	formation multiples toute l'année par Kite Gilead, validation des vacances, présence d'un médecin préleveur pouvant assurer le prélèvement	3	3	3	27
E1R3	patient absent au rendez-vous d'aphérèse	patient, coordinateur de soin, taxi	état de santé du patient, problème logistique (ex: patient régional et RDV le matin), difficulté de compréhension, problème de coordination, oubli, problème de transport	replanification de la leucaphérèse -> retard de mise à disposition du PC pour la production du Yescarta® -> détérioration de l'état clinique du patient pouvant contre-indiquer l'administration du Yescarta®	sms/appel au patient la veille de la leucaphérèse, IPC connect	2	3	3	18
E1R4	spectra optia inutilisable ou défectueux	matériel	maintenance, aléas technique, spectra optia déjà utilisé pour un autre patient, dysfonctionnement pendant le recueil (ex: pompe de retour, agrégat)	nécessité d'utiliser une autre poche pour finir le prélèvement -> prélèvement non-conforme -> retard de prélèvement entraînant un retard de mise à disposition au coursier QUICK	Un autre spectra optia est disponible en cas de panne ou d'impossibilité d'usage du spectra optia de routine, appareils et réactifs validés par Kite Gilead	2	2	3	12
E1R5	inversion de poches entre 2 patients	IDE	interruption de tâche, journée chargée, absence de double-contrôle par une autre IDE,	risque de GVH à l'administration, inefficacité du traitement	procédure standard d'identivigilance, double contrôle physique par une IDE obligatoire, peu de patients CAR-T le même jour	2	5	1	10
E1R6	Purge de la poche	IDE	routine/habitude, interruption de tâche	poche de prélèvement non-conforme -> retard de production du Yescarta® possible	certification et formation Kite Gilead	2	3	4	24

Tableau 18 : AMDEC du processus de prélèvement des lymphocytes T autologues du patient à l'unité de cytophérèse à l'IPC3

Nous avons identifiés 5 risques faibles, 1 risque modéré, et aucun risque fort pour le processus de prélèvement

- **E1R2 (C=27)** : Dans les périodes de forte activité ou pendant les vacances, les effectifs de l'unité de cytophérèse sont réduits. Bien que tous les IDE soient formés, un infirmier seul ne peut pas effectuer le prélèvement des lymphocytes du patient, un certain nombre d'actions liés au prélèvement, notamment la confirmation de l'identité du patient et la pose de la perfusion nécessite la présence de deux IDE ou d'un infirmier et d'un médecin préleveur formés et habilités par le laboratoire. Comme c'est arrivé pour d'autres protocoles de prélèvement à l'IPC (V=3, évènement trimestrielle) Il peut arriver qu'un patient ne puisse être prélevé à cause d'un sous-effectif non détecté par le coordinateur des soins. Si ce dysfonctionnement n'est pas résolu dans la journée, il peut provoquer un retard dans la mise à disposition du prélèvement de leucaphérèse, et donc un retard de production des cellules CAR-T autologues du patient. La participation de l'IPC à l'essai ZUMA-4 du laboratoire Gilead, pour le traitement des LAL B de l'enfant et de l'adolescent au service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital de la Timone, peut potentialiser ce risque. En effet, l'IDE doit se déplacer sur le site de la Timone pour effectuer le prélèvement, avec un Spectra Optia qualifié laissé sur place par l'IPC, seul ES qualifié à Marseille pour le prélèvement des lymphocytes T des patients et la conservation du KTE-C19 (dénomination du Yescarta® en essai clinique). La centralisation des prélèvements et une éventuelle augmentation du nombre de patient qui vont recevoir des cellules CAR-T risquent d'augmenter les problèmes d'effectif.
- **E1R6 (C=24)** : le risque de purger la tubulure de la poche de leucaphérèse alors que la procédure Gilead l'interdit explicitement est réel. Ce choix du laboratoire dans la procédure de prélèvement s'oppose aux habitudes des IDE qui purgent et soudent la plupart des autres types de prélèvement. Ils doivent donc faire preuve de vigilance lors de ce prélèvement afin d'éviter une non-conformité dont l'impact sera évalué par le coordinateur logistique de Gilead et les équipes de Lonza. Ce risque ne nécessite pas de prise en charge d'après le calcul de criticité, mais sa valeur est élevée. Il a donc été pris en charge puisqu'un dispositif de prévention a pu être trouvé lors des réunions avec le service d'aphérèse du CHU Saint-Eloi sur le circuit des médicaments de type CAR-T anti-CD19.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Code-	Actions de prévention/protection/détection	Déteçtabilité résiduelle	Gravité résiduelle	Vraisemblance résiduelle	Criticité résiduelle
E1M2	S'assurer de la présence de 2 infirmières minimum et d'un médecin préleveur : validation et notification du planning obligatoire une semaine avant chaque prélèvement	2	3	3	18
E1M6	Confection d'un panneau "NE PAS STRIPPER" à mettre sur le Spectra Optia (contribution Saint-Eloi)	1	3	4	12

Tableau 19 : Actions de prévention relatives au processus de prélèvement du produit de leucaphérèse par l'unité de cytophèrese

- E1M2 (Cr=18)** : l'action de détection concerne l'organisation des ressources humaines du service. Pour éviter un sous-effectif qui empêcherait de prélever le patient, le coordinateur des soins, responsable de l'organisation des plannings doit s'assurer de la présence d'au moins 2 IDE et d'un médecin préleveur, en cas de croissance de l'activité. Une vérification systématique de l'effectif une semaine avant le(s) prélèvement(s) de leucaphérèse sera effectuée et le coordinateur notifiera le médecin préleveur d'une anomalie de planning en amont, pour que l'unité de cytophèrese puisse mobiliser du personnel supplémentaire formé si nécessaire. Cette action de détection permet d'augmenter la probabilité de détection d'un manque d'effectif. Le score de criticité résiduelle passe de 27 à 18.
- E1M6 (Cr=12)** : au CHU Saint-Eloi, pour rappeler à l'infirmière que le patient est prélevé dans le cadre d'un traitement par Yescarta®, un panneau « CAR-T, NE PAS STRIPPER » (cf. figure 28) est accroché au Spectra Optia branché au patient. Bien que le score de criticité de ce risque ne justifie pas d'action, le recueil d'information sur le circuit du médicament Yescarta® à Montpellier a permis d'améliorer la gestion de ce risque. Leur pancarte de signalisation abaisse la fréquence d'occurrence du mode de défaillance en rappelant à l'infirmière le type de prélèvement de la poche. On passe d'un score de criticité de 24 à un score de 12. Le risque est divisé par deux grâce à une action simple ne nécessitant pas beaucoup de moyen.



Figure 28: Action de détection mise en place pour éviter la purge et la soudure de la tubulure de la poche de prélèvement de leucaphérèse des patients CAR-T au CHU Saint-Eloi à Montpellier : panneau « CAR-T NE PAS STRIPPER »

4. Comparaison du niveau de risque du processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 10 (p.59)

L'utilisation d'un logiciel pour tracer les étapes du prélèvement et la vérification de l'identité du patient pendant le prélèvement semble plus approprié pour empêcher l'inversion de patient (E1R5, C=10). De plus cette méthode permet à l'IDE d'effectuer la leucaphérèse seule sans nécessité de double contrôle par une autre IDE ou par un des médecins préleveurs, le risque E1R2 est donc absent au CHU Saint-Eloi.

Cette sécurisation « numérique » du prélèvement nécessite malheureusement un changement total des procédures générales de prélèvement à l'IPC, qui serait trop coûteuse et mal tolérée si elle est mise en place pour l'unique prise en charge du risque E1R2. L'action de détection E1M2 (Cr=18) est suffisante même si elle ne permet pas d'ignorer le risque E1R2, comme c'est le cas à Montpellier.

L'action de maîtrise qui consiste à apposer un panneau de signalisation du type de prélèvement en cours a servi d'action préventive de détection pour notre processus de prélèvement (E1M6)

B. Transport, réception, contrôle qualité et conditionnement du PC au CTC (E2 à E4)

1. Précisions sur les processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E2	Transport du produit de leucaphérèse vers le CTC IPC4	unité de cytophérèse, CTC	coursier IPC, technicien CTC	Le transport du PC à le CTC s'effectue comme pour tous les PC d'après la procédure "TRANSPORT DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE" de l'IPC. Il sera transporté dans son état frais à le CTC, dans une mallette ISOS en polypropylène rigide équipée d'ALCAL +4-10°C par le coursier de l'unité de cytophérèse
E3	Réception et contrôle qualité du produit de leucaphérèse	CTC	technicien CTC	Le PC est cédé au niveau du guichet de réception situé dans la pièce de réception (LAB-19). Il est ensuite transféré en LAB-01 ou 02 (salles blanches de classe C). Après enregistrement du produit cellulaire, le technicien prélève différents échantillons de contrôle qualité sur le produit à l'aide de poires disponibles sur la tubulure. Une consigne explicite de ne pas introduire de site d'injection sur la poche est présente dans la procédure "RECEPTION DE PRODUIT CELLULAIRE" de l'IPC, le produit est ensuite transféré au LAB-19 pour conditionnement.
E4	Conditionnement du produit de leucaphérèse	CTC	technicien CTC, biologistes CTC, internes de thérapie cellulaire	Le conditionnement de la poche dans la nano cool box est effectué selon la procédure KITE par un technicien et double contrôlé par une autre personne du CTC.

Tableau 20 : Précisions sur le processus de transport, de réception, de contrôle et de conditionnement du PC au CTC

Le PC est transféré à pied par un coursier au CTC avec les documents qui y sont relatifs (rapport d'aphérèse, compte rendu de prélèvement...). Une fois réceptionné, le PC est sous la responsabilité de l'équipe médicale de le CTC pour sa préparation, son contrôle et sa cession. Il sera conditionné et cédé au coursier de l'entreprise Quick sans attendre les résultats des contrôles effectués sur la poche (microbiologie, nombre de cellules CD3+). C'est une situation paradoxale pour le CTC qui ne libère que des préparations cellulaires qualifiées et stériles, habituellement.

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
E2R1	transport par une personne non habilitée	coursier	coursier formé absent ou déjà mobilisé sur un autre transport	conditions de transport non optimale (mauvais eutectiques, mauvaise malette) -> peu de conséquence du fait de la courte durée du trajet entre l'IPC3 et l'IPC4	certification Kite Gilead, conditions de transport similaire à celles des autres PC	3	1	1	3
E3R1	application de la procédure générale pour le CQ du PC pour Yescarta	technicien CTC	routine/habitude, absence de notification par le coursier des caractéristiques du prélèvement, interruption de tâche	poche non-conforme car effraction par un spike -> notification au coordinateur logistique Kite -> transfert du contenu cellulaire dans une nouvelle poche qu'on laisse connecté à la poche percutée étiquetée	certification Kite Gilead, connaissance du planning par le technicien effectuant le CQ	2	3	3	18
E4R1	matériel de la nano cool box périmé	Kite	erreur de vérification chez Kite Gilead	nano cool box inutilisable -> Utilisation de la nano cool box dite "back-up" après en avoir notifié le coordinateur logistique Kite	Procédure de vérification préalable au conditionnement du PC à J-1	1	1	1	1
E4R2	sérologies manquantes	médecin, sous-traitant pour l'analyse biologique (PC BIO)	avancement date de prélèvement, aléas lié aux analyses biologiques (faux positif par exemple)	notification ultérieure du résultat de sérologie manquant au coordinateur logistique Kite	vérification du bilan biologique du patient dans la semaine avant le prélèvement	2	1	3	6
E4R3	dysfonctionnement du dispositif nanocool ou du temptale	Nano Cool, Kite	défaut de fabrication/vérification	nano cool box inutilisable -> Utilisation de la nano cool box dite "back-up" après en avoir notifié le coordinateur logistique Kite	marquage CE, matériel validé par Kite	1	1	1	1
E4R4	remplissage erroné du rapport d'aphérèse	IDE, médecin, technicien CTC, biologiste CTC	erreur humaine, interruption de tâche	non-conformité qui peut provoquer un retard de réception du PC	double contrôle de la saisie des données sur le formulaire	2	2	3	12

Tableau 21 : Evaluation des risques des processus de transport, de réception et de conditionnement des lymphocytes T autologues du patient par le CTC à l'IPC4

L'évaluation des modes de défaillance n'a mis en évidence que des risques mineurs dont la criticité était inférieure à 25, cependant, les risques E3R1 et E4R2 se sont réalisés et ont nécessité la mise en place d'une action corrective, qui a fait office d'actions de maîtrise dans l'analyse de risque :

- E3R1 (C=18)** : la procédure de contrôle qualité relative au PC dans la production du Yescarta® n'est pas la même que pour tous les autres produits biologiques cellulaires qui passent par le laboratoire de thérapie cellulaire. En effet, les techniciens ont pour habitude de poser un spike sur les poches afin de faire leur échantillon de contrôle. Mais la pose de ce spike est proscrite dans le cadre du contrôle du produit de leucaphérèse pour la production du MTI, probablement pour abaisser au maximum les risques de contamination microbiologiques. L'évènement s'est produit une fois et le technicien s'est rendu compte de la non-conformité dans la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) stérile de classe C.

- **E4R2 (C=6)** : pour commencer la transformation du PC, les résultats de sérologie du patient doivent être disponibles et renseignés sur le rapport d'aphérèse. Au mois de juillet 2019, le PC d'une patiente a été cédé au laboratoire alors que le résultat de contrôle d'une sérologie positive VHC n'était pas disponible au moment du prélèvement, et de la cession. Le résultat de contrôle a été rendu une semaine plus tard, avec l'aval du coordinateur logistique Kite.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Une action corrective a dû être mise en place en dehors du cadre de l'analyse de risque pour le mode de défaillance E3R1 :

- **E3R1 (C=18)** : Après signalement de l'incident aux biologistes et au coordinateur logistique Kite, le technicien du laboratoire a été autorisé à transférer le contenu de la poche percutée dans une nouvelle poche stérile qu'il a laissé branché à la poche d'origine (pour confirmer l'identité du patient et pour la traçabilité de l'incident). Le laboratoire Gilead a accepté cette action corrective et les 2 poches ont été conditionnées dans la nano cool box. L'évènement ayant eu lieu au cours de l'analyse de risque, l'action corrective a fait office d'action de maîtrise pour le calcul de criticité.
- **E4R2 (C=6)** : Le coordinateur logistique nous a autorisés à céder la poche au transporteur sous réserve d'une transmission du résultat manquant dans les jours suivants le prélèvement. Cette non-conformité n'a pas eu d'impact sur la production du Yescarta®. Nous ne pouvons pas agir pour corriger ce risque, puisque la sérologie est sous-traité à l'IPC.

Les actions de maîtrise mises en place par le CTC sont donc suffisantes pour maîtriser les risques de ces processus.

4. Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 10 (p.59)

Les niveaux de risque sont équivalents pour ces processus sur les 2 circuits et les procédures et actions de maîtrise mises en place dans les 2 CTC sont suffisantes.

C. Transport du PC à Maastricht, vers l'EP du laboratoire Lonza (E5)

1. Précisions sur le processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E5	Transport du produit de leucaphérèse à Maastricht (Pays-Bas)	CTC	coursier	Une fois scellé, le conditionnement est cédé à un coursier du sous-traitant Quick. Il achemine le PC frais du patient jusqu'à l'établissement pharmaceutique de Lonza à Maastricht en automobile (escale à Paris). On notifie le coordinateur logistique une fois que le PC a quitté le CTC.

Tableau 22 : Précisions sur le processus de transport du PC à Maastricht au Pays-Bas

L'entreprise Quick est responsable du transport routier du PC pour le compte du laboratoire Gilead. Ils sont liés par un contrat de sous-traitance et le laboratoire doit auditer le sous-traitant quant à la mission qui lui a confié, en accord avec les BPF.

C'est une étape critique du circuit du médicament dans la mesure où elle n'est pas sous la responsabilité de l'ES, bien qu'il soit un des acteurs du processus. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Détection	Gravité	Vraisemblance	Criticité
E5R1	contrôle de police	coursier	hasard, comportement inapproprié pendant le transport	retard de livraison pouvant aller jusqu'à l'altération ou la destruction du PC -> replanification cytophèrese	l'étiquetage du conditionnement mobilise l'attention du contrôleur (étiquetage rouge), transporteur et véhicule "back-up" mis à disposition par Quick	3	4	3	36
E5R2	itinéraire alternatif	coursier	coursier pressé ou voulant profiter du transport pour effectuer d'autres tâches	mode de défaillance qui potentialise les probabilités d'incidents tel que les accidents ou des contrôles de police.	géolocalisation (temps réel), formation Kite Gilead	3	3	2	18
E5R3	accident de voiture	coursier	comportement inapproprié du coursier ou d'un usager de la route	retard de livraison pouvant aller jusqu'à l'altération ou la destruction du PC -> replanification cytophèrese	transporteur et véhicule "back-up" mis à disposition par Quick	3	4	1	12
E5R4	panne du véhicule	coursier	manque de maintenance, dysfonctionnement mécanique inopiné	Retard de livraison du PC	la nanocool box permet une conservation prolongée du PC en cas d'incident (2-3 jours), transporteur et véhicule "back-up" mis à disposition par Quick	3	3	2	18
E5R5	coursier en retard	coursier	embouteillage, difficulté à trouver l'établissement ou le CTC	Retard de livraison du PC	sensibilisation des coursiers aux exigences de ponctualité	1	2	2	4

Tableau 23 : AMDEC du processus transport des lymphocytes T autologues du patient vers Maastricht

4 risques faibles et un risque modéré ont été mis en évidence par l'analyse de risque :

- **E5R1 (C=36)** : Nous avons ajouté ce mode de défaillance à l'AMDEC suite à un contrôle de police qui a eu lieu lors du transport du PC vers l'EP de Lonza. Le coursier de l'entreprise Quick avait pris un itinéraire alternatif et s'était arrêté sur le trajet pour se restaurer. Il a été contrôlé et son véhicule a été fouillé. L'étiquetage présent sur la nano cool box a poussé l'agent de police à appeler le CTC, sur les conseils du coursier. Nous avons pu lui expliquer que le coursier avait dit la vérité en déclarant transporter un matériel biologique nécessaire à la production d'un MTI.

Le colis n'a pas été descellé et la livraison du PC à Lonza a pu avoir lieu. A partir de cet événement, nous avons pu imaginer les conséquences d'un contrôle de police sur le transport du produit. Le laboratoire Gilead refuserait une poche transmise en dehors du cadre de la procédure si le conditionnement du PC était ouvert. Il faudrait donc reprélever le patient à distance de l'incident mais les délais augmentent la probabilité de détérioration de la santé du patient et donc peut potentiellement empêcher l'administration du Yescarta®. La gravité est donc élevée alors que la détectabilité dépend de la réaction du transporteur.

- **E5R2 à R4** : les autres modes de défaillance dépendent d'une impossibilité du coursier à effectuer la livraison du PC, ils sont pris en charge par l'entreprise Quick, qui peut mobiliser sa branche consacrée aux essais clinique Quick Start, pour prendre le relai à la place du transporteur immobilisé. Elle s'occupe des transports pour les essais cliniques en France. Un coursier ou un véhicule de rechange peut-être mis à disposition dans un temps court.

-

2. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Code	Actions de prévention/protection/détection	Détectabilité résiduelle	Gravité résiduelle	Vraisemblance résiduelle	Criticité résiduelle	Information complémentaire
E5M1	Audit du transporteur Quick par le laboratoire Kite Gilead si ce mode de défaillance se reproduit	2	4	3	24	L'évènement a été signalé au coordinateur logistique Kite après l'appel de l'agent de police

Tableau 24 : Action de détection relative à la cession du PC au CTC

- **E5M1** (Cr=24) : nous avons prévenus Gilead par l'intermédiaire d'un mail envoyé au coordinateur logistique du laboratoire. Elle nous a renseignés sur les recours du transporteur (géolocalisation en temps réelle, véhicule et coursier de secours disponibles) en cas de défaillance du processus de transport, dans les cas où le PC est intact. Si l'évènement venait à se reproduire, le laboratoire Gilead a la possibilité d'auditer son sous-traitant. La notification du coordinateur par le CTC est donc importante pour adapter le niveau de formation des coursiers. Ces mesures font office d'action de maîtrise, mais ne permettent pas d'influencer le comportement de l'agent de police effectuant le contrôle. Aucune action de prévention ne permet de s'assurer de la non-ouverture du conditionnement du PC.

La gestion du risque au niveau du laboratoire et de son sous-traitant Quick est suffisante et les actions de maîtrise mises en place par le transporteur ont été jugées robustes. Le CTC ne peut pas directement intervenir pour atténuer ce risque, si ce n'est en rappelant la procédure à suivre au coursier qui effectue le transport. Le facteur humain est responsable pour l'essentiel des défaillances attendues sur cette étape sous-traitée du circuit.

3. Comparaison du niveau de risque du processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 11 (p.62)

Les risques du processus de transport sont pris en charge par le transporteur Quick et le laboratoire Gilead, les ES n'intervenant que pour notifier le laboratoire d'un éventuel incident quand ils sont prévenus par le coursier.

D. Transport du MTI Yescarta® à l'IPC (E6)

1. Précisions sur le processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E6	Transport du MTI YESCARTA à l'IPC	PUI,CTC	coursier	Le MTI Yescarta® transporté en dry-shipper est acheminé jusqu'à l'IPC en automobile (escale à Paris) par un coursier du sous-traitant Quick.

Tableau 25 : Précisions sur le processus de transport du MTI vers l'IPC

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	DéTECT abilité	Gravité	Vraie mblance	Criticité
E6R1	contrôle de police	coursier	hasard, comportement inapproprié pendant le transport	retard de livraison pouvant aller jusqu'à la destruction du MTI	conditionnement particulier qui mobilise l'attention du contrôleur, formation Kite Gilead, +/- poche "back-up", transporteur et véhicule "back-up" mis à disposition par Quick	3	3	2	18
E6R2	itinéraire alternatif	coursier	coursier pressé ou voulant profiter du transport pour effectuer d'autres tâches	mode de défaillance qui potentialise les probabilités d'incidents tel que les accidents ou des contrôles de police.	géolocalisation (temps réel), formation Kite Gilead	3	2	2	12
E6R3	accident de voiture	coursier	comportement inapproprié du coursier ou d'un usager de la route	retard de livraison pouvant aller jusqu'à la destruction du MTI	formation Kite Gilead, +/- poche "back-up", transporteur et véhicule "back-up" mis à disposition par Quick	3	3	1	9
E6R4	panne du véhicule	coursier	manque de maintenance, dysfonctionnement mécanique inopiné	Retard de livraison du MTI	formation Kite Gilead, +/- poche "back-up", transporteur et véhicule "back-up" mis à disposition par Quick	3	1	2	6
E6R5	coursier en retard	coursier	embouteillage, difficulté à trouver l'établissement ou le CTC	Retard de livraison du MTI	sensibilisation des coursiers aux exigences de ponctualité	1	1	2	2
E6R6	Dry-shipper non transporté à plat	coursier	manipulation du dry-shipper non-conforme, transport sans diable, conduite inappropriée	Vérification de l'intégrité du MTI à réception, communication avec le laboratoire pour connaître l'étendu de l'écart et l'incidence sur l'efficacité, la qualité et la sécurité du médicament	formation Kite Gilead, +/- poche "back-up"	3	2	3	18
E6R7	dry-shipper défectueux à l'origine	KITE	défaut de vérification avant envoi	température de conservation optimale non-assurée lors du transport, risque d'alarme du traceur de température, qualité du MTI altérée qui peut aller jusqu'à l'impossibilité d'utilisation	+/- poche "back-up"	1	4	1	4
E6R8	dry-shipper ayant subi des chocs	coursier	conduite inappropriée (coursier pressé par exemple)	Vérification de l'intégrité du MTI à réception, communication avec le laboratoire pour connaître l'étendu de l'écart et l'incidence sur l'efficacité, la qualité et la sécurité du médicament	formation Kite Gilead, +/- poche "back-up"	3	2	3	18

Tableau 26 : AMDEC du processus de transport du MTI de Maastricht à l'IPC

Pour le transport du MTI, nous avons identifiés 8 risques faibles.

Les modes de défaillance pour ce processus sont les mêmes que ceux du transport du PC vers l'EP. En plus des risques liés au transport à proprement parler, s'ajoutent ceux qui dépendent de l'utilisation d'un dry-shipper, dont les conditions de transport sont très strictes et rigoureuses (transport à plat, traceur de température, risque azote, lourd...). La gravité de chaque mode de défaillance est toutefois pondérée par l'existence possible d'une poche de secours dite back-up du médicament à ce niveau-là du circuit, si le laboratoire disposait d'assez de matériel lymphocytaire autologue après la production de la première poche pour en fabriquer une seconde. Gilead ne communique pas à propos de la disponibilité de cette seconde poche, mais son existence potentielle permet de maîtriser les risques de destruction ou d'altération du MTI jusqu'à la fin du processus de dispensation. La gravité des modes de défaillance E6R1 à E6R5 a donc été diminuée de 1 point.

- **E6R1 (C=18)** : la vraisemblance du mode de défaillance est inférieur d'un point par rapport à celui concernant le transport du produit de leucaphérèse. Le conditionnement extérieur volumineux, poussera le policier à agir avec plus de précaution que lors du transport de la nano cool box vers Maastricht. Le risque reste donc faible alors qu'il était modéré quand il concernait le transport du PC.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Aucune action n'a été mise en place après l'analyse de risque effectuée sur le circuit du médicament Yescarta® à l'IPC grâce aux actions de maîtrise mises en place par Quick.

4. Comparaison du niveau de risque du processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 12 (p.65)

Même conclusion que pour le processus précédent : les risques liés à la réalisation du processus de transport sont pris en charge par le transporteur Quick et le laboratoire Gilead. Il n'y a donc pas de différence entre les 2 ES dans la gestion du risque de ce processus, qui n'est pas sous leur responsabilité.

E. Réception et conservation du MTI à la zone de stockage de le CTC (E7)

1. Précisions sur les processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E7	Réception et conservation du Yescarta® à la zone de stockage azoté IPC 1	PUI, CTC	pharmacien PUI, technicien CTC, coursier QUICK	La date de réception est planifiée par le pharmacien de la PUI et le coordinateur logistique Kite. Le pharmacien vérifie la conformité des documents de réception et l'intégrité du conditionnement avant que le technicien du CTC transfère le Yescarta® selon la procédure Kite dans les racks dédiés du container en vapeur d'azote. Quand la réception est validée, le coursier peut repartir avec le dry-shipper. Le pharmacien trace la réception dans le document "dossier de réception du Yescarta®" de la procédure "CIRCUIT PHARMACEUTIQUE DES MTI : CAR-T CELLS" de l'IPC.

Tableau 27 : Précisions sur les processus de réception et de conservation du MTI à la zone de stockage de le CTC

Une fois réceptionné, le MTI Yescarta® est sous la responsabilité de la PUI dans l'ES pour sa conservation, sa préparation et sa dispensation. Une convention de partenariat entre le CTC et la PUI de l'IPC permet au pharmacien d'utiliser les infrastructures de cryoconservation de l'UTC. Le Yescarta® sera conservé dans une cuve en vapeur d'azote dédiée au stockage des CAR-T anti CD-19. C'est un technicien de le CTC qui manipule l'emballage de protection du dry-shipper, sort la cassette du dry-shipper et la conserve dans l'un des racks alloués au stockage du Yescarta® et du Kymriah®, en présence du pharmacien. Quand la réception est validée, le pharmacien prévient le service d'hématologie qui peut confirmer l'hospitalisation du patient pour son conditionnement de chimiothérapie (par téléphone et par fax). La traçabilité du stockage du Yescarta® au CTC se fait sur les documents « dossier de réception Yescarta® » et « Formulaire de suivi et de traçabilité des médicaments d'immunothérapie par cellules T autologues modifiées » (numérisés après avoir été complétés). Ces documents contiennent les informations relatives au stockage et aux conditions de conservation du MTI, le pharmacien y joint des photos de la poche pour tracer son intégrité, et archive l'ensemble des documents informatiquement. La pharmacie rentre en stock le médicament sur le logiciel de dispensation des chimiothérapies CHIMIO® qui servira pour assurer la traçabilité du MTI, jusqu'à l'injection.

Le conditionnement du Yescarta® comporte l'identité complète du patient, qui doit être vérifiée et conforme pour valider la réception, c'est un cas frontière où le laboratoire a la nécessité de détenir des informations sur l'identité du patient, qui ne permet pas le respect du secret médical.

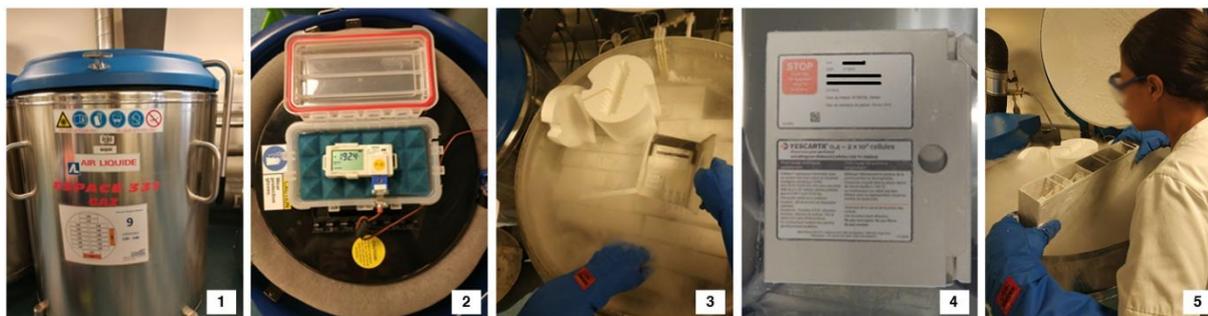


Figure 29 : Photos présentant les étapes de la réception et du stockage du Yescarta®

- 1° la cuve en vapeur d'azote dédiée au stockage des MTI avec les racks dédiés indiqués sur la façade ;
- 2° le traceur de température qui enregistre la température du transport du MTI vers l'IPC ;
- 3° étape de vérification de la correspondance des informations sur la poche avec celles des documents relatifs au patient ;
- 4° la cassette yescarta qui contient la poche ;
- 5° transfert de la cassette du MTI dans le rack dédié.

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Déteabilité	Gravité	Vraisemblance	Criticité
E7R1	intégrité de la poche altérée	coursier, Kite, technicien CTC	choc pendant le transport, brèche spontanée, altération lors de la sortie du dry-shipper ou pendant la vérification des étiquettes de la cassettes et de la poche	selon la gravité de la "brèche" (longueur, localisation) -> contrôle qualité -> décongélation en procédure dégradée si pas ou peu de contamination, destruction de la poche si contamination importante	+/- poche "back-up", manipulation minimal tout au long du process, antibioprophylaxie, expérience des techniciens	3	3	2	18
E7R2	étiquette patient décollée	Kite	étiquette mal collée au départ, manipulation de la poche	déclaration à Kite + déclaration de non-conformité	étiquette validée par le laboratoire, compatible avec une température < à 155°C	1	2	3	6
E7R3	pic de température lors du transport du MTI -> alarme thermomètre	coursier, Kite	période estivale, dry-shipper mal fermé, dry-shipper défectueux	dépend de l'intensité et de la durée du pic, peut aller d'un simple incident sans conséquence à l'impossibilité d'utiliser la poche.	+/- poche "back-up", dry-shipper scellé	1	3	2	6
E7R4	température de la cuve de stockage du MTI en vapeur d'azote > -150°C	technicien CTC d'astreinte, matériel de stockage et de télésurveillance	période estivale, dysfonctionnement de la cuve, défaut de maintenance, pas de réaction du technicien d'astreinte aux alarmes (pendant le sommeil +++)	dépend de l'intensité et de la durée de l'écart de température, peut aller d'un simple incident sans conséquence à l'impossibilité d'utiliser la poche.	astreinte, alarme, cuve de secours, télésurveillance	1	3	3	9
E7R5	mauvais adressage du dry-shipper	Kite	croissance de l'activité CAR-T chez Kite Gilead	Retard de réception du MTI -> détérioration de l'état clinique du patient pouvant contre-indiquer l'injection du Yescarta®	patient non-conditionné, rigueur des procédures liées à la distribution d'un MTI	1	3	1	3

Tableau 28 : AMDEC des processus de réception et de conservation du MTI Yescarta® par le pharmacien de la Pui à la zone de stockage du CTC à l'IPC1

Les techniciens de le CTC responsables de la manipulation du MTI et de la surveillance des cuves en vapeur d'azote (pendant la journée ou en astreinte) sont habitués à ce type de risque qui n'est pas spécifique aux MTI. Leur détection est donc élevée et leur fréquence d'occurrence faible.

Le risque le plus coté concerne l'altération de l'intégrité de la poche (E7M1, C=18) qui reste faible du fait de l'existence d'une procédure dégradée qui permet de continuer à stocker la

poche, puis autorise à la décongeler pour l'administration malgré la présence d'une brèche sur le conditionnement.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Aucune action n'a été mise en place pour les étapes de réception et de conservation du MTI Yescarta®

Les actions de maîtrise mises en place par le CTC permettent d'assurer la cryopréservation du MTI en toute sécurité, grâce à un système d'alarme, à un système de télésurveillance des paramètres de la zone de stockage, et à un planning d'astreinte pour la surveillance en dehors des heures de travail par les techniciens du CTC. En cas d'incident sur la « cuve MTI » la personne d'astreinte est prévenue par un sms qui lui indique le type de dysfonctionnement en jeu. Dans les cas d'urgence, une cuve de secours permet de conserver le MTI en attendant les équipes de maintenance.

En déléguant l'activité de cryopréservation au CTC, le pharmacien s'assure que le MTI est stocké et surveillé dans les meilleures conditions.

4. Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 12 (p.65)

Le CHU Saint-Eloi et l'IPC sont accrédités par le programme JACIE (86), qui atteste d'un haut niveau de maîtrise pour le stockage et la surveillance des installations de cryoconservation. Les actions de maîtrise pour le mode de défaillance E7R4 (C=9) permettent de maintenir un niveau de risque faible pour les 2 ES.

F. Conditionnement lympho-ablatif du patient au service d'hématologie (E8)

1. Précisions sur le processus

N°	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E8	Conditionnement lymphoablatif du patient hospitalisé	PUI, Onco-hématologie	médecin oncologue, pharmacien PUI, préparateur en pharmacie	Une fois la réception validée par fax, le service d'hématologie peut conditionner le patient pour le traitement [Cyclophosphamide IV + Fludarabine IV]. Cette chimiothérapie est prescrite, validée et préparée d'après les procédures de l'hôpital dans le respect des recommandations, et nécessite une hospitalisation du patient au service d'hématologie

Tableau 29 : Précisions sur le processus de conditionnement du patient hospitalisé dans le cadre de l'injection de sa thérapie Yescarta®

Le conditionnement du patient est nécessaire pour que le Yescarta® puisse agir. Il va supprimer les lymphocytes du patient par cytotoxicité direct. C'est une étape qui dépend en partie du service de pharmacie qui doit mettre à disposition les spécialités pharmaceutiques utilisées. Elles sont stockées et préparées dans l'unité de reconstitution des chimiothérapies de la PUI de l'IPC. Nous avons abordés les modes de défaillances qui dépendent du patient et du stock de cyclophosphamide et de fludarabine.

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Déteabilité	Gravité	Vraisemblance	Criticité
E8R1	contre-indication post-inclusion à l'endoxan + fludarabine (IR<30, anémie hémolytique, grossesse - inf. urinaire/cystite, insuffisance médullaire...)	patient	évolution de l'état du patient	Retard de conditionnement entraînant un retard d'administration pouvant aller jusqu'à la détérioration de la santé	bilan de faisabilité, suivi minutieux de l'état du patient quand on se rapproche du jour de l'injection	2	3	3	18
E8R2	Stock endoxan + fludarabine	pharmaciens et préparateurs PUI	pénurie laboratoire, commandes insuffisantes	Retard de conditionnement entraînant un retard d'administration pouvant aller jusqu'à la détérioration de la santé	vérification du stock de chimiothérapie à partir de la date de confirmation de l'envoi du MTI	3	3	3	27

Tableau 30 : AMDEC du processus de conditionnement lympho-ablatif du patient

2 modes de défaillances ont été isolés, en dehors de ceux liés à la préparation et à l'administration des chimiothérapies.

- **E8R1 (C=18)** : Le risque d'apparition de symptômes contre-indiquant l'injection de la chimiothérapie lympho-ablative est connu des services cliniques de l'IPC, qui sont habitués à ces protocoles dans le cadre des autogreffes et des allogreffes de CSH.

- **E8R2 (C=27)** : les pénuries de médicament sont nombreuses depuis quelques années en France et plus globalement en Europe, la lymphe-ablation du patient est une étape importante du processus de dispensation du Yescarta, et un retard dans la réalisation de cette chimiothérapie présenterait un risque de détérioration de la santé du patient.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Code	Actions de prévention/protection/détection	Détectabilité résiduelle	Gravité résiduelle	Vraisemblance résiduelle	Criticité résiduelle
E8M2	Revoir le seuil de commande en fonction de l'activité CAR-T. Vérifier le stock avant de valider la réception du MTI. Si le nombre de patients augmente -> rédaction d'une procédure de vérification du stock de ces 2 chimiothérapies	2	3	3	18

Tableau 31 : Action de surveillance pour l'anticipation des pénuries de produits de chimiothérapie pouvant toucher le processus de conditionnement lymphe-ablatif du patient

Une action de surveillance a été imaginée pour anticiper les risques de pénurie d'un des médicaments, dans un contexte de croissance de l'activité CAR-T au sein de l'IPC.

- **E8M2 (Cr=18)** : le protocole lymphe-ablatif cyclophosphamide/fludarabine est utilisé dans d'autres hémopathies malignes, comme les LLC (87). L'IPC étant un CLCC, son activité intègre la prise en charge de pathologies qui elles aussi mobilisent le stock de ces deux spécialités. Si l'activité CAR-T venait à augmenter, et que de nouvelles ruptures touchaient la fludarabine comme en février et en mai 2019 (88) la PUI pourrait en manquer. Nous avons planifié une action de surveillance de l'activité CAR-T et du stock de fludarabine afin d'adapter les seuils de commande, ou de rédiger une procédure de vérification du stock des médicaments avant la réception du MTI, dans un contexte de pénurie prolongée ou inattendue, ou en cas de forte augmentation de l'activité dans les mois ou années à venir.

4. Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir Tableau 13 (p.67)

A l'hôpital Saint-Eloi le patient reçoit son traitement en hôpital de jour alors qu'il est hospitalisé jusqu'à l'administration des cellules CAR-T à l'IPC. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients propres :

- **E8R1** : le patient est hospitalisé au sein du service d'hématologie de l'IPC 4 pendant 5 jours (3 jours de chimiothérapie + 2 jours de repos). L'hospitalisation permet de préparer et de surveiller le patient en vue de l'administration du Yescarta® mais a un impact économique supérieur à la prise en charge en hôpital de jour comme évoqué dans le chapitre précédent. A l'hôpital de jour du CHU Saint-Eloi, l'administration des chimiothérapies qui présentent peu de danger comme la fludarabine et le cyclophosphamide aux doses recommandées, permet de laisser le patient quitter l'hôpital entre les injections avant l'administration des cellules CAR-T. Le coût de traitement est donc moins important pour l'hôpital et le patient ne subit pas les effets psychologiques négatifs liés à l'hospitalisation en chambre à flux laminaire. En revanche, si le patient développe des symptômes contre-indiquant l'administration des cellules CAR-T, sa prise en charge sera retardée, surtout s'il n'a pas communiqué au service d'hématologie leur apparition, surtout pendant les 2 jours de repos qui précèdent l'hospitalisation pour l'injection du Yescarta®. Le score de détectabilité devrait donc être plus élevé pour ce risque au niveau du CHU Saint-Eloi.

G. Décongélation du MTI Yescarta® au CTC (E9)

1. Précisions sur le processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E9	Décongélation du Yescarta® à le CTC	PUI, CTC	pharmacien PUI, technicien CTC	La décongélation se fait par le technicien du CTC sous la responsabilité du pharmacien PUI, le technicien sort la cassette du dry-shipper, puis la poche est sortie de la cassette sous flux laminaire localisé en LAB-02 ou en LAB-01. On décongèle la poche de Yescarta® emballée dans une poche stérile (SteriZip™, Origen) dans un bain-marie thermostaté à 37°C. La décongélation se fait en 5 minutes environ, d'après la procédure "DECONGELATION DE PRODUIT DE THERAPIE CELLULAIRE au CTC" de l'IPC et les horaires de décongélation sont reportés sur le document "Formulaire de suivi et de traçabilité des médicaments d'immunothérapie par cellules T autologues modifiées" par le pharmacien. La poche est décongelée quand il ne reste plus de glaçon en suspension dans la poche. A partir de la fin de décongélation nous avons 30 minutes pour administrer le produit au patient. Le médicament sera stable 3 heures à température ambiante.

Tableau 32 : Précisions sur le processus de décongélation du MTI Yescarta® au laboratoire de thérapie cellulaire

La décongélation est sous la responsabilité du pharmacien de la PUI et dépend des Bonnes Pratiques de Préparation. Comme pour la réception, le pharmacien de la PUI rejoint un technicien ou une technicienne chargé(e) d'effectuer les tâches de préparation et de transfert du MTI vers le laboratoire de l'UTC. La décongélation est effectuée par un technicien du CTC dans l'un des deux salles blanches de classe C du laboratoire de thérapie cellulaire. Le pharmacien et le technicien sont tous deux équipés conformément aux exigences de la manipulation en salle blanche de classe C (masque, gants, charlotte, surblouse, sur-chausses).

La température de l'eau du bain-marie est mesurée avec un thermomètre externe et doit être à 37°C. La poche de médicament est suremballée avec un emballage stérile sous flux laminaire, puis est plongée dans le bain-marie. La décongélation suit la procédure Kite qui recommande de sortir la poche du bain-marie une fois qu'il ne reste plus de glaçon à l'intérieur. Elle prend environ 5 minutes. Les PTC cryopréservées auxquelles sont habitués les techniciens ne sont pas décongelés de la même façon à l'IPC (et à Saint-Eloi). Les procédures relatives aux CSH conseillent de laisser un glaçon en fin de décongélation pour que la poche puisse finir de se décongeler pendant le transport de la poche au lit du patient. De plus, alors que des effets secondaires peuvent être consécutifs à l'injection de DMSO, le cryoprotecteur qui permet de congeler les cellules vivantes à des niveaux de viabilité et de fonctionnalité importants n'est pas lavé en fin de décongélation (89).

Une fois décongelé, le MTI suremballé est étiqueté puis transporté par le pharmacien de la PUI à l'aide de la mallette de transport consacré au transfert de PC à l'intérieur de l'établissement. Il l'apporte au poste infirmier d'un des services cliniques d'hématologie dans l'IPC 4. Le pharmacien note sur les documents appropriés les horaires de début et de fin de décongélation. Pour l'efficacité du traitement, c'est l'étape la plus critique sous la responsabilité directe du pharmacien. Il libère la poche l'avoir inspectée et étiquetée.



Figure 30 : Photos relatives au processus de préparation du MTI Yescarta®

De la gauche vers la droite : dry-shipper de l'UTC, bain-marie thermostaté, étape de suremballage de la poche de Yescarta pour décongélation, étape de décongélation à proprement dite, poche surétiquetée dans son conditionnement de transport au service d'hématologie.

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Déteçtabilité	Gravité	Vraisemblance	Criticité
E9R1	fissure sur la poche constatée pendant la décongélation	technicien CTC, pharmacien PUI	mauvaise vérification de l'intégrité de la poche, choc pendant le transfert dans la salle de décongélation	application de la procédure dégradée de décongélation, notification au laboratoire pour prise de décision concertée avec l'équipe médicale par rapport aux dimensions et au type de fissure, demande de CQ possible -> retard d'administration du MTI ou destruction du MTI	technicien expérimenté ayant l'habitude de manipuler des poches en bain-marie, procédure dégradée de récupération du matériel cellulaire avec accord médical pour injection, double-emballage par sachet ziplock (stérile), +/- poche "back-up"	3	3	2	18
E9R3	bain-marie défectueux	appareil, technicien CTC	non-vérification la veille de l'état du bain-marie, dysfonctionnement inopiné	retard de préparation du MTI > retard d'administration du MTI	bain-marie préparé en amont de la décongélation, 2 bain-maries validés, thermomètre externe calibré	1	2	1	2
E9R4	retard ou absence du pharmacien	pharmacien PUI	mauvaise circulation de l'information, problème de transport, oubli, non respect des horaires et engagements, ressources insuffisantes ou problèmes d'allocation des ressources humaines, défaut de communication	pas de libération du MTI par l'UTC en absence du pharmacien de la PUI -> perturbation conséquente de l'organisation du service.	agenda validé au préalable sécurisant la présence des personnes en charge de la préparation, appel téléphonique à la PUI pour notifier le retard	1	2	3	6
E9R5	chute de la cassette pendant les manipulations (contribution Saint-Eloi)	technicien CTC	cassette glissante qui peut tomber pendant le transfert dans le dry-shipper ou dans le bain-marie	peut n'avoir aucune conséquence ou endommager la poche du MTI > procédure dégradée	poche manipulée avec précaution, robustesse de la cassette, +/- poche "back-up"	1	3	1	3

Tableau 33 : AMDEC du processus de décongélation de la poche de cellules CAR-T du patient à administrer

4 risques faibles ont été identifiés pour le processus de décongélation, le risque E9R1 ayant la valeur la plus élevée :

- **E9R1 (C=18)** : L'apparition de brèches sur la poche au cours de la décongélation existe mais est rare (une à deux fois tous les 5 ans). Si c'est le cas, une procédure de sauvegarde des cellules déjà en place pour les préparations de thérapie cellulaire permet de recueillir les cellules qui sortent de la poche dans l'emballage secondaire stérile. La procédure dégradée indique de tourner la poche pour mettre la brèche vers le haut pour limiter les fuites dans le double emballage stérile. La décision d'injecter le MTI revient ensuite au médecin responsable de l'injection et au laboratoire Gilead, qui peuvent exiger des contrôles qualité avant de prendre leur décision.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Aucune action n'a été mise en place pour ce processus, les actions de maîtrise de l'UTC et suffisent à manager le risque autour de la décongélation du MTI.

Les optimisations ce processus ne relève pas de la gestion du risque mais de l'amélioration des soins. Cette étape clé reste l'une des moins bien renseignée en terme de recherche scientifique, puisque les hôpitaux administrant le traitement n'ont pas encore la possibilité d'effectuer des échantillons sur les cellules CAR-T des patients inclus dans les protocoles de traitement par CAR-T commerciales ou en essai clinique.

4. Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 14 (p.68)

- **E9R1** : Le fait de travailler en ZAC de classe C pour effectuer la décongélation se justifie par l'existence du risque de fissure. L'accomplissement de la procédure dégradée sera plus simple que dans un SAS de classe D où le technicien n'est pas habitué à effectuer la décongélation (environnement plus petit, contamination potentielle plus grande). La gravité de l'évènement est donc plus faible qu'au CHU Saint-Eloi.
- **E9R5** : A l'IPC, le Yescarta® est transféré dans un dry-shipper puis la cassette est sortie du dry-shipper dans la salle de décongélation au niveau du laboratoire de thérapie cellulaire, le transfert se fait sans plateau dans un temps court. Au CHU Saint-Eloi, un plateau métallique est utilisé pour transférer le MTI de la zone de cryoconservation à la salle de décongélation, l'équipe de l'UTC a précisé lors de notre rencontre qu'il était déjà arrivé que la cassette glisse du plateau, heureusement la poche n'avait pas été endommagée. La vraisemblance de ce risque est donc plus élevée à l'UTC. Le laboratoire a été notifié de ce problème technique lié à l'absence de « grip » sur la cassette, qui pourrait résoudre les problèmes d'adhérence avec le plateau métallique utilisé au CHU Saint-Eloi.

H. Administration du MTI Yescarta® au patient et surveillance post-administration (E10 et E11)

1. Précisions sur le processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E10	Administration du MTI Yescarta® au patient	Service clinique hématologie	médecin hématologue, IDE, aide-soignant, pharmacien PUI	L'IDE du patient prépare la poche selon la procédure Kite sous la responsabilité du médecin hématologue du service qui complète la fiche de traçabilité et de suivi. L'équipe se rend dans la chambre à flux d'air contrôlé du patient pour une administration intraveineuse par gravité. Le patient sera hospitalisé au minimum 21 jours pour surveiller l'occurrence des effets secondaires (CRS, neurotoxicité), qui sont très fréquents dans le cadre de cette thérapie.
E11	Surveillance	service hématologie, ARS, PUI	médecin hématologue, pharmacien PUI	Le patient est surveillé quotidiennement et évalué neurologiquement pendant les 21 jours d'hospitalisation. A sa sortie, le patient devra rester à moins de 2 heures de route de l'établissements pendant une semaine, cette obligation permet une prise en charge rapide des effets secondaires fréquents et parfois retardés des thérapies par Yescarta® (jusqu'à un mois après l'injection). On insiste auprès du patient sur les signes évocateurs d'effets secondaires nécessitant une consultation, voir une hospitalisation. Les effets secondaires liés à l'injection du Yescarta® doivent être notifiés au CRPV et à l'ANSM afin de recueillir des données de "vie réel" sur la tolérance aux thérapies utilisant des cellules CAR-T.

Tableau 34 : Précisions sur les processus d'administration et de surveillance du patient Yescarta®

L'administration et la surveillance du patient sont sous la responsabilité des services d'hématologie de l'IPC, mais aussi de la pharmacie de l'établissement pour la mise à disposition des 4 doses de tocilizumab pour le traitement du CRS à partir du grade II. La prise en charge des effets secondaires dans le 1^{er} mois après l'injection est assurée par l'hospitalisation du patient dans le service d'hématologie, pendant 21 jours. Si l'état du patient le nécessite, il sera transféré à l'IPC 3 au service de réanimation pour être surveillé et soigné en cas d'effets indésirables graves ou persistants. Après son administration, la poche est éliminée par la filière de destruction des déchets biologiques DASRI.



Figure 31 : Chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de la qualité de l'air où sont hospitalisés les patients CAR-T (à gauche), perfusion Yescarta® branchée en Y avec une solution de rinçage NaCl 0,9% (à droite)

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Déteçta bilité	Gravité	Vraisemb lance	Criticité
E10R1	dépassement des 30 minutes	technicien CTC, bain marie, pharmacien PUI, IDE, médecin	IDE indisponible ou mobilisée par urgence de service, transport au service trop long	retard d'administration du MTI, sans conséquence si < à 3 heures	Yescarta® stable 3 heures à température ambiante, CTC et service d'hématologie très proche en distance, coordination des services	1	1	3	3
E10R2	transport au service non-conforme	technicien, pharmacien PUI	retard, empressement, oubli	sans conséquence en regard de la durée du trajet (1-3 min)	formation Kite Gilead, matériel préparé à l'avance par le technicien CTC	2	1	3	6
E10R3	effet indésirable le jour de l'injection	patient	patient très fragile, dont l'état de santé peut être altéré en quelques jours, accident, chute	retard d'administration du MTI si l'effet indésirable est résolu en - de 3 heures, altération de la qualité du MTI pouvant abaisser son efficacité si > à 3 heures	bilan clinique et biologique régulier pendant le conditionnement, bilan de faisabilité, +/- poche "back-up", confirmation écrite par fax de la capacité à recevoir l'injection	2	4	3	24
E11R1	signalement tardif ou absent d'apparition d'E.I	IDE, patient	absence de formation, patient négligeant ou qui a mal compris les instructions, week-end et transmission	dépend de la gravité de l'effet secondaire -> effet indésirable grave si le patient attend pour se rendre au service -> engagement du pronostic vital	surveillance quotidienne pendant le 1er mois post-administration formation Kite Gilead	3	4	2	24

Tableau 35 : AMDEC du processus d'administration du Yescarta® et de processus de surveillance post-administration

Nous avons évalué 4 risques mineurs pour ces 2 processus, deux d'entre eux sont juste en dessous des valeurs qui nécessiterait une surveillance du processus ou des actions préventives:

- **E10R3 (C=24)** : le risque d'effets secondaires le jour de l'injection est important mais est atténué grâce à l'hospitalisation du patient lors du conditionnement pré-injection. Le patient a été surveillé pendant 5 jours et le service d'hématologie peut réagir adéquatement à la survenue de symptômes (antibiothérapie, traitement symptomatique). Ce mode de défaillance a été inclus à cause de la survenue d'un événement indésirable similaire chez un patient en attente d'injection, avant que la poche du MTI soit décongelée. Le patient avait chuté et s'était blessé la tête. Un hématome volumineux empêchait d'effectuer une partie des examens d'urgence comme l'IRM cérébrale, en cas de neurotoxicité, ce qui a retardé le conditionnement du patient. Les conséquences pourraient être plus importante si la même situation se produisait pendant le conditionnement ou pendant la décongélation. Le temps de résolution de l'effet secondaire dépend de sa gravité et du temps de réaction de l'équipe médicale présente dans le service où le patient est hospitalisé, il est donc difficile de prendre en charge ce risque qui est à la limite du risque modéré.
- **E11R1 (C=24)** : le risque de survenue d'effets secondaires pendant l'hospitalisation et à la sortie du patient n'est pas négligeable (cf. chapitre II. E. 5). Le score de criticité de 24 incite à surveiller ce processus qui dépend en grande partie de la compréhension du patient, et de sa capacité à réagir devant l'apparition d'effets secondaires tardifs. Ils peuvent être graves, s'ils concernent le CRS ou la neurotoxicité, sur lesquels nous avons encore peu de recul, et s'ils ne sont pas pris en charge à temps. La détectabilité est impactée par ce manque de visibilité mais atténuée au maximum grâce à l'hospitalisation du patient à l'IPC pendant une longue période, supérieur aux recommandations du laboratoire.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Aucune action n'a encore été décidée pour ces 2 processus où les décisions dépendent surtout des services d'hématologie qui n'ont pas pu être consultés dans le cadre de l'AMDEC. Les comités « CAR-T cells » qui ont lieu hebdomadairement ont néanmoins permis de mettre en exergue les enjeux complexes de la surveillance des patients après l'administration des CAR-T anti-CD19. La décision d'hospitaliser le patient pendant une longue période renforce la réactivité des équipes médicales mais a un coût.

4. Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi

Voir tableau 15 et 16 (p.70 et 72)

- **E10R1** : Le risque d'administrer le MTI après l'heure de péremption est plus grand à Saint-Eloi qu'à l'IPC à cause de la distance entre l'UTC et le service d'hématologie, cependant la poche étant stable 3 heures. La vraisemblance au CHU Saint-Eloi devrait être supérieur à celle de l'IPC.

La gestion des risques pour les processus d'administration et de surveillance est différentes dans les deux ES mais donnent les mêmes résultats, l'absence d'hospitalisation prolongé au CHU Saint-Eloi est compensée par un réseau de surveillance du patient à distance très élaboré. Le patient reste à proximité de l'hôpital (nombreux hôtels et résidences autour du CHU Lapeyronnie). Il est visité par des infirmières d'HAD ou contacter par le comité de suivi des greffes. De ce fait bien qu'une hospitalisation suppose un niveau plus élevé de détectabilité, le CHU Saint-Eloi a montré un niveau de maîtrise de risque équivalent, qui permet des économies conséquentes pour les services d'hématologie. Il est donc difficile de tirer des conclusions empiriques sur ce risque, n'ayant pas rencontré les équipes médicales responsables de la surveillance.

I. Processus de traçabilité (E12)

1. Précisions sur le processus

Ref. étape	Tâche	Secteur	Personnel(s) concerné(s)	Description de l'activité
E12	Traçabilité	CTC, PUI, service d'hématologie	Tous les acteurs du circuit hospitalier du Yescarta	Un dossier d'aphérese unique est réceptionné en même temps que la nano cool box pour un patient et permet de tracer l'ensemble des étapes du prélèvement au conditionnement du PC. Il transite entre le CTC et l'unité de cytophèrese puis est envoyé avec le PC de départ à Maastricht. La réception du MTI est tracée dans le dossier "dossier réception Yescarta" par le pharmacien (rack de stockage, température du dry-shipper à l'arrivée...). Les étapes de dispensation du MTI sont reportés sur le document "suivi et de traçabilité des médicaments d'immunothérapie par cellules T autologues modifiées" (T* et temps de décong. référence et numéros de lot...). Le logiciel CHIMIO® assure la traçabilité pour les actes de prescription et pour le stockage du Yescarta® du MTI. Le logiciel Kite Konnect trace les différentes étapes de la dispensation du médicament qui dépendent du laboratoire, notamment celles qui concernent la réception du PC, la production et la distribution du MTI.

Tableau 36 : Précision du processus de traçabilité pour la prise en charge thérapeutique du patient par Yescarta®

La traçabilité et la gestion documentaire sont au centre du processus de dispensation du Yescarta®. Ils permettent au laboratoire de vérifier que les acteurs du circuit travaillent dans le cadre des procédures validés. Les documents qui transitent entre les différents services qu'on a évoqués **permettent de renseigner chaque étape du circuit et participent au dispositif de veille sanitaire qui accompagne ce nouveau type de médicament**. Une traçabilité exhaustive est nécessaire pour renseigner a posteriori les évènements indésirables liés à l'utilisation des cellules CAR-T anti-CD19 autorisées depuis août 2019.

A la différence des médicaments traditionnels, la traçabilité des actes liés à la dispensation du Yescarta® fait intervenir le laboratoire. Le principe de la traçabilité des MTI se rapproche de celui qu'on peut observer pour les Médicaments Dérivés du Sang (MDS) ou encore pour la traçabilité des greffes de cellules souches hématopoïétiques (sérologies, bilan biologique).

2. Identification et évaluation des modes de défaillances

Ref. risque	Modes de défaillance	poste de défaillance	Causes	Effets	Actions de maîtrise / Moyens de détection	Défectabilité	Gravité	Vraisemblance	Criticité
E12R1	mauvaise nomenclature d'écriture (date, heure, paraphage...)	pharmacien PUI, technicien CTC, biologiste CTC, médecin, IDE	erreur d'inattention, manque de formation	conséquence importante si non remarqué (ex: mauvais format de date) -> retard de réception du PC, Sans conséquence si notification	formation Kite Gilead, double contrôle du remplissage du document, correction possible sur le document	2	3	3	18
E12R2	perte ou absence de document relatif au PC: étiquette leucaphérèse	pharmacien PUI, technicien CTC, ingénieur, médecin préleveur, Kite	erreur d'inattention, manque de formation	Renvoi d'étiquette si notification avant prélèvement, étiquetage non-conforme pouvant entraîner un retard dans la production du MTI	contrôle nano cool box, étiquette patient IPC, notification au coordinateur Kite	2	2	1	4
E12R3	perte ou absence de document relatif au PC: rapport d'aphérèse	pharmacien PUI, technicien CTC, ingénieur, médecin préleveur, Kite	erreur d'inattention, manque de formation	Renvoi du dossier si notification avant prélèvement, étiquetage non-conforme pouvant entraîner un retard dans la production du MTI	contrôle nanocool box, notification au coordinateur Kite	2	2	1	4
E12R4	non-concordance des informations patient IPC avec l'étiquette	médecin, Kite	erreur d'inattention	patient avec mauvais IPP (numéro patient IPC) sur l'étiquette, correction sur documents	double-contrôle lors des différentes étapes du circuit par le médecin, le pharmacien, ou l'IDE	2	2	2	8
E12R5	signataire déclaré sur le bon de transport absent	Kite	oubli du coordinateur logistique, planning, absence des personnes concernés au moment de la cession ou de la réception	retard horaire pour l'expédition ou la réception du PC ou du MTI	notification des personnes présentes au coordinateur Kite avant chaque réception ou expédition planifiée	1	2	3	6

Tableau 37 : du processus de traçabilité dans le cadre de la dispensation du Yescarta® (leucaphérèse, MTI) à l'IPC

Tous les risques identifiés pouvant aboutir à un défaut de traçabilité sont faibles. Dans certains cas, un non-respect de la nomenclature européenne pour l'écriture des dates et des heures a entraîné des délais liés de l'aspect international des communications (USA, Pays-Bas, France). Les erreurs de retranscription sont pour l'essentiel dépendent du facteur humain, et d'un manque de connaissance sur les nomenclatures internationales de qualité pour la traçabilité de ces produits.

Les erreurs ou oublis de traçabilité peuvent être corrigés et détectés rapidement, en regard du nombre d'acteurs mobilisés pour réaliser chaque processus et à leur niveau de vigilance sur ces nouveaux médicaments coûteux. Les retards gardent un impact organisationnel de l'ordre de l'heure ou du jour, si le coordinateur logistique du laboratoire est prévenu.

3. Action(s) mise(s) en place à l'issue de l'AMDEC

Aucune action n'a été mise en place après l'analyse de risque effectuée sur le circuit du médicament Yescarta® à l'IPC.

4. Comparaison du niveau de risque des processus avec le CHU Saint-Eloi

Le niveau de risque pour le processus de traçabilité est le même dans les deux établissements. Il dépend de l'expérience des professionnels sur le circuit du Yescarta et les 2 ES ont été qualifiés à quelques semaines d'intervalles, et le nombre de patients inclus dans le protocole de traitement par Yescarta® est similaire (19 patients à l'IPC, 24 au CHU Saint-Eloi). Le risque est mineur et le restera si le nouveau personnel intégrant le circuit est formé par des personnes sensibilisés aux erreurs de nomenclatures (E12R1).

VI. Discussion

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre consacré à l'AMDEC, nous avons identifiés 41 risques mineurs, 3 risques modérés et aucun risque fort. L'évaluation du risque des étapes critiques du circuit du MTI Yescarta® a permis de mettre en évidence un niveau de risque globalement faible :

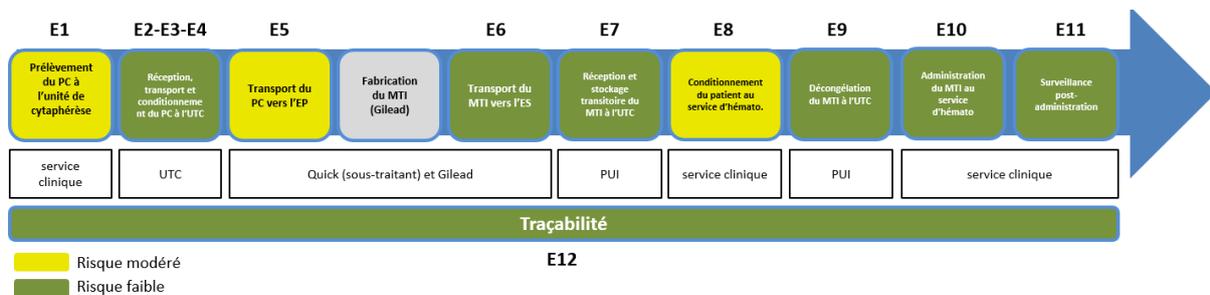


Figure 32 : Cartographie des risques sur les étapes du circuit du médicament Yescarta® pris en charge dans l'AMDEC à l'IPC

Le risque le plus coté (E5R1, C=36) est lié au transport du PC vers l'EP par le sous-traitant Quick qui ne peut pas être maîtrisé au niveau de l'établissement de santé. Cependant la capacité du sous-traitant a effectué la livraison du PC en cas d'aléas routier, montre que les modes de défaillance liés au transport sont bien connus et encadrés par Quick.

Les 2 autres risques modérés concernent le circuit intra-hospitalier mais ne nécessitent pas encore la mise en place d'actions tant que le nombre de patients reste faible, bien qu'elles aient été imaginées lors de l'AMDEC. Le risque de sous-effectif au niveau de l'unité de cytophèrese (E1R2) sera pris en charge en imposant une communication systématique du planning aux équipes de prélèvement (E1M2), et le risque de rupture de stock des chimiothérapies (E8R2) pour le conditionnement du patient par une révision des seuils de commandes au niveau de la PUI (E8M2).

De manière générale, nous pouvons constater que les modes de défaillance les plus cotés, tout en restant faibles, ont pour conséquence principale de retarder la production du MTI. Ce retard peut avoir un impact majeur sur l'administration du traitement par cellules CAR-T à cause de la fragilité des patients concernés par ces thérapies. Depuis le début de la mise en place du circuit, près de 4 patients sur les 19 inclus n'ont pas pu recevoir le Yescarta®, sans qu'aucun incident ne se soit produit sur l'un des processus critiques. C'est la conséquence du délai de production du MTI, qui est un processus long. En effet la centralisation de la

production aux Etats-Unis empêche un acheminement rapide du MTI. Il faut environ 2 mois à un patient inclus pour recevoir son traitement, quand le processus de production en lui-même dure 30 jours, transport compris, entre le prélèvement de leucaphérèse et la réception du MTI. Les acteurs du circuit de l'ES s'inquiètent de ce délai qui empêche la prise en charge des patients les plus lourds, qui compte tenu de l'évolution de la maladie, pourrait sortir des critères d'inclusion. La réception du MTI pour un patient entraîne la facturation du médicament, même il n'est plus possible d'injecter le patient (émission d'un avoir). Pour abaisser l'incidence de ce risque, il faudrait que les laboratoires Novartis et Gilead produisent les cellules CAR-T en Europe, mais la construction d'un EP est extrêmement longue et coûteuse, ce qui pousse à centraliser les activités pour des raisons d'efficience.

Les processus qui impliquent l'UTC sont les étapes du circuit avec les risques les plus faibles mais pourtant les plus critiques pour le pharmacien. En effet l'équipe du CTC, ainsi que les infrastructures utilisées permettent une sécurisation optimale du stockage et de la préparation du MTI. La PUI, en déléguant ses activités au CTC, s'assure l'accès à un personnel habilité et compétent, imprégné par la culture qualité, rigoureux dans l'application des procédures et des Bonnes Pratiques de Thérapie Cellulaire.

Nous pouvons aussi évoquer l'importance de la qualification par les laboratoires Gilead et Novartis dans la maîtrise des risques a priori qui permet d'attester de la conformité de nos procédures avec les exigences « BPF », auxquelles ils sont soumis. Cette étape obligatoire est demandée par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM. Elle diminue les probabilités de dysfonctionnement en obligeant les laboratoires à s'impliquer dans la mise en place des procédures qui dépendent du médicament qu'ils commercialisent.

Nous pouvons ainsi conclure que le circuit du MTI Yescarta® à l'IPC est sécurisé et maîtrisé à l'intérieur de l'établissement, compte tenu du niveau d'activité actuel.

La comparaison de nos pratiques avec celles du CHU Saint-Eloi montre que le circuit mis en place dans les deux hôpitaux est homogène, bien que leur statut soit très différent (CHU et ESPIC). La collaboration entre la PUI et l'UTC prend la même forme et atteste de l'efficacité de ce partenariat. Le savoir-faire développé grâce aux protocoles de greffe autologues ou allogéniques a permis de préparer au mieux la prise en charge des cellules CAR-T à l'hôpital. Les 2 ES sont à la fois accrédités par le programme JACIE et qualifiés par les deux laboratoires. Les circuits des médicaments sont très proches, nous pouvons donc imaginer que la mise en place de standards sera possible à terme.

Il existe cependant des différences d'organisation au niveau du service d'hématologie : à l'IPC le patient est hospitalisé pendant 26 jours alors qu'il ne reste que 10 jours au CHU Saint-Eloi. L'impact économique sur l'ES est donc moins conséquent pour le CHU Saint-Eloi, qui peut surveiller les patients à distance, alors qu'une hospitalisation est nécessaire à l'IPC pour assurer une surveillance optimale. Le développement d'un réseau robuste de surveillance, grâce à la collaboration des équipes médicales avec les services d'HAD et de suivi de greffe, permet au CHU d'économiser des sommes importantes, ce qui incite la direction hospitalière à valoriser l'activité. Ces coûts d'hospitalisation pourront être évités par la mise en place d'hôtel-patients ou d'hôtel hospitaliers, proches des hôpitaux qualifiés, comme c'est le cas aux Etats-Unis où les patients CAR-T sont maintenant injectés en hôpitaux de jour.

Cette homogénéité dans le circuit montre que les 2 établissements de santé ont bien pris en charge l'arrivée des cellules CAR-T commercialisées. Les 2 ES ont été qualifiés en décembre 2018, 4 mois après l'octroi des AMM. Les moyens alloués aux activités « MTI » sont pourtant relativement faibles à l'échelle nationale, mais les laboratoires ont accompagné les professionnels de santé afin d'implanter les MTI à l'arsenal thérapeutique des ES français. Il faudra réévaluer la robustesse du circuit dans le cas où les cellules CAR-T anti-CD19 seraient prescrites avant la 3^{ème} ligne de traitement. L'essai TRANSFORM du laboratoire Celgene, compare l'efficacité d'un traitement par cellule CAR-T anti CD-19 à l'autogreffe, traitement de référence des lymphomes B réfractaires ou en rechute. Si ce type d'essai clinique donne des résultats en faveur du traitement par cellules CAR-T anti-CD19, l'activité devrait beaucoup augmenter. Or, la dispensation des cellules CAR-T et la prise en charge thérapeutique des patients est très chronophage pour les acteurs du circuit. La faible activité actuelle ne justifie pas encore la création de postes spécifiques consacrés à la prise en charge des MTI au niveau de la pharmacie, alors que l'accès à ces médicaments est de plus en plus revendiqué par les patients et leurs familles.

La France reste l'un des pays européens où le nombre d'inclusions dans des protocoles utilisant des cellules CAR-T est le plus grand. La communauté « MTI » en France est très active, notamment grâce à l'existence de la SFPO et de la SFGM-TC qui organise des congrès où les professionnels de santé se rencontrent afin d'échanger sur les enjeux de la mise en place des circuits impliquant les MTI, et sur leurs pratiques. Les équipes médicales de l'IPC se mobilisent régulièrement pour partager leur retour d'expérience avec les autres professionnels de santé français, à tous les niveaux (pharmaciens, techniciens, biologistes,

médecin...), comme en témoigne l'organisation de la journée CAR-T du 04 octobre 2019, à l'IPC.

Les cellules CAR-T, si elles donnent des résultats probants sur les tumeurs solides dans les années à venir feront office d'innovation de rupture dans la prise en charge thérapeutique en oncologie. D'autres types de MTI en développement, notamment en médecine régénérative et en oncologie, pourraient aussi justifier une forte croissance des activités relatives à l'administration des MTI.

Dans ce contexte, les PUI pourraient chercher à s'équiper et à se structurer afin d'effectuer les tâches sous leur responsabilité en toute indépendance, au niveau de l'ES. Cependant, la formation des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie à la prise en charge des MTI est à ses balbutiements et reste souvent théorique. Il est donc nécessaire que la formation des pharmaciens évolue afin d'adapter leurs compétences aux MTI. Les UTC fournissent une aide précieuse aux PUI qui ne disposent pas des infrastructures et du savoir-faire dans la gestion des MTI. Il est donc crucial que des relations de collaboration plutôt que de compétition s'instaurent entre les équipes pharmaceutiques et les structures environnantes, comme les UTC, maîtrisant les compétences et connaissances spécifiques à ces thérapies.

Les UTC pourraient représenter une alternative intéressante à la centralisation de la production par les établissements de santé : le développement d'unités de production de MTI au sein des établissements de santé (« point-of-care ») permettrait de gagner un temps considérable sur la production des MTI. C'est un projet très coûteux et lourd du point de vue réglementaire, car les MTI doivent être produits en respectant les exigences des BPF.

Les perspectives d'évolution du domaine des cellules CAR-T et plus généralement des MTI sont nombreuses maintenant que les ES qualifiés ont montré leur capacité à mettre en place des procédures pour la prise en charge des MTI dans les ES français. Il reste maintenant à justifier l'engouement général de la communauté scientifique sur les MTI. Pour cela les professionnels de santé et les industriels doivent maintenant se concentrer sur la mise en valeur de l'efficacité de ses thérapies grâce à des résultats de « vie réelle » encourageants. Les processus critiques comme la décongélation pourraient largement être améliorées, dans le cadre de la dispensation des cellules CAR-T autorisées, si les académiques et les professionnels de santé avaient accès à du matériel cellulaire de la poche, ou si les laboratoires décidaient de solliciter les communautés d'expert comme la SFGM-TC, ou la SFPO, pour harmoniser les pratiques, au moins à l'échelle nationale.

La France ne doit pas « laisser passer le train », et profiter de la bonne implantation des cellules CAR-T sur le territoire pour mettre en valeur le travail des professionnels de santé et éviter d'être le moteur d'une innovation majeure, sans en récolter les fruits, comme ce fut le cas pour les traitement anti-VIH, ou les anticorps monoclonaux.

« La tradition, c'est le progrès dans le passé ; le progrès, dans l'avenir, ce sera la tradition. »

Édouard Herriot (1872-1957)

VII. Bibliographie

1. Eder C, Wild C. *Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption. J Mark Access Health Policy. 1 janv 2019;7(1):1600939.*
2. *Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe 2019.*
3. *Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. 102, 32004L0023 avr 7, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>*
4. Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebbag E, Calmels B, Veran J, Magalon G, et al. *Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. médecine/sciences. 1 mai 2014;30(5):576- 83.*
5. *Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>*
6. *EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. 2010;17.*
7. *Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. 121, 32001L0020 mai 1, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj/fra>*
8. *H. Boucher - MTI : Aspect du développement pharmaceutique- Diplôme Universitaire « Médicaments de Thérapie Innovante », Un.*
9. *ICH M4(R4) Guideline reaches Step 4 of the ICH Process : ICH [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/ich-m4r4-guideline-reaches-step-4-of-the-ich-process.html>*
10. *Anonymous. Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-200183ec-applied-advanced-therapy-medicinal>*
11. *Avis défavorable de la commission de transparence de l'HAS rendu sur ZALMOXIS 5-20 × 106 cellules/ml, dispersion pour perfusion, HAS - 9 janvier 2019 [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/zalmoxis_pic_ins_avis3_modifiele15012019_ct16901.pdf*
12. *Inserm, F. Koulikoff (<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>).*
13. *Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.*
14. *LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques. 2011-302 mars 22, 2011.*
15. *Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante. 2012-1236 nov 6, 2012.*
16. *Code de la santé publique - Article L4211-1. Code de la santé publique.*

17. *Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : Synthèse d.*
18. *L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)*
19. *Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.*
20. *LOI n° 2008-595 du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés. 2008-595 juin 25, 2008.*
21. *Guide de Gestion d'une étude clinique de thérapie génique: de la promotion à l'investifation version 3.0 - Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation sud-ouest outre-mer hospitalier- janvier 2019 [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Gestion%20%C3%A9tude%20th%C3%A9rapie_g%C3%A9nique.pdf*
22. *JH. Trouvin - Le règlement n°1394/2007 - Diplôme Universitaire « Médicaments de Thérapie Innovante », Université Paris Des.*
23. *Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, HAS, Novembre 2015.*
24. *Code de la santé publique - Article L1243-2. Code de la santé publique.*
25. *Chabannon C, Larghero J. Réglementations applicables aux CAR-T cells : comment les établissements de santé français peuvent-ils s'organiser pour participer à la production et permettre la délivrance de ces immunothérapies innovantes ? Bull Cancer (Paris). 1 déc 2018;105:S198- 204.*
26. *L'immunothérapie, leem, <https://www.leem.org/limmunotherapie>.*
27. *Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. J Clin Invest. 1 sept 2015;125(9):3335- 7.*
28. *Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. août 1975;256(5517):495- 7.*
29. *Uhr JW. The 1984 Nobel Prize in medicine. Science. 30 nov 1984;226(4678):1025 - 8.*
30. *Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. Crit Rev Oncol Hematol. 1 avr 2005;54(1):11- 29.*
31. *Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci. 15 janv 1993;90(2):720- 4.*
32. *CAR-T Therapy, a new era in cancer treatment (Timeline), Leukemia & Lymphoma Society, Octobre 2017.*
33. *Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02435849>*
34. *Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. médecine/sciences. 1 avr 2019;35(4):316- 26.*
35. *Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med. 2017;9(9):1183- 97.*
36. *June C, Rosenberg SA, Sadelain M, Weber JS. T-cell therapy at the threshold. Nat Biotechnol. 10 juill 2012;30(7):611- 4.*

37. Chouaib S, Chehimi J. L'interleukine 12 humaine: propriétés biologiques et potentialités thérapeutiques. *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 1996 Vol 12 N° 4 P451-7 [Internet]. 1996 [cité 15 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/763>
38. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1145- 54.
39. Facts About Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, LLS, juin 2018 [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FSHP1_CART_Factsheet_June2018_FINAL.pdf
40. Singh H, Huls H, Kebriaei P, Cooper LJJ. A new approach to gene therapy using Sleeping Beauty to genetically modify clinical-grade T cells to target CD19. *Immunol Rev*. janv 2014;257(1):181- 90.
41. Pule MA, Savoldo B, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Dotti G, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med*. nov 2008;14(11):1264- 70.
42. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 18 nov 2010;116(20):4099- 102.
43. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 20 mars 2013;5(177):177ra38.
44. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 25 août 2011;365(8):725- 33.
45. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 15 avr 2019 [cité 15 sept 2019];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466472/>
46. Yu JX, Hubbard-Lucey VM, Tang J. The global pipeline of cell therapies for cancer. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 30 mai 2019 [cité 15 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/d41573-019-00090-z>
47. Alcazer V, Delenda C, Poirot L, Depil S. Développement des CAR-T dans les tumeurs solides. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;105:S178- 87.
48. YESCARTA 0,4 -2 x 10⁸cellules, dispersion pour perfusion du Laboratoire GILEAD - Avis de la commission de transparence, H.
49. Kymriah 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion du Laboratoire NOVARTIS PHARMA - Avis de la commission de .
50. Anton R. *Advances in Cancer Immunology and Immunotherapy*. 14 août 2018;
51. *Les cancers en France - édition 2013 - Partie « Epidémiologie des cancers »*. Institut Nationale du Cancer; 2013.
52. Zheng P-P, Kros JM, Li J. Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today*. 1 juin 2018;23(6):1175- 82.
53. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2 mars 2018 [cité 7 oct 2019];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833070/>

54. Avis du comité scientifique du HCB en réponse à la saisine du MTES sur le dossier de thérapie génique Yescarta - 17 novembre 2017 [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/sites/www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file_fields/2018/01/11/171117avisshcbtgyescarta.pdf
55. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
56. Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
57. Arrêté du 8 juillet 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale.
58. Taylor FW. *The principles of scientific management* [Internet]. New York, London, Harper & Brothers; 1911 [cité 15 sept 2019]. 156 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/principlesofscie00taylrich>
59. *Principes de mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé* - HAS, avril 2002.
60. *Cartographie et gestion des risques du développement d'un nouveau traitement par radiothérapie en condition stéréotaxique*.
61. *Aide à la mise en place de l'Analyse de processus*, 2014 OMEDIT.
62. *Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé - Des concepts à la pratique*, HAS, .
63. *Guide des indicateurs Qualité proposés dans le processus de greffe de cellules souches hématopoïétiques*. 2015;94.
64. *Fiche 9. Choisir les événements et situation à risque à traiter*, HAS.
65. *Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments*, HAS 2013.
66. 14:00-17:00. *ISO 9000:2005* [Internet]. ISO. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/21/42180.html>
67. *Principes de mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé* [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_436583/fr/principes-de-mise-en-oevre-d-une-demarche-qualite-en-etablissement-de-sante
68. *L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de la certification (ex-accréditation) des établissements de santé - juin 2005* [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_436571/fr/l-evaluation-des-pratiques-professionnelles-dans-le-cadre-de-la-certification-ex-accréditation-des-etablissements-de-sante-juin-2005
69. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. *Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)*. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2017;104(12, Supplément):S43- 58.
70. *sfpo A. Recommandations et Publications SFPO* [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2015 [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/>

71. *Comment prioriser les activités de pharmacie clinique dans les unités de soins ? Elaboration d'un outil d'aide à la déci.*
72. *Définition et évaluation des risques pour la santé, chapitre II dans le Rapport sur la santé dans le monde 2002. Organisation Mondiale de la Santé, 2002 [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/whr/2002/en/chapter2fr.pdf>*
73. *La sécurité des patients : Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé : des co.*
74. *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.*
75. *YESCARTA® - REMS | Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.yescartarems.com/>*
76. *Kymriah REMS Safety Information [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.kymriah-rems.com/>*
77. *La gestion des risques en santé publique au Québec : cadre de référence [Internet]. INSPQ. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2106>*
78. *Lisbona A, Valero M. Analyse des risques a priori en pratique. Cancer/Radiothérapie. 1 oct 2015;19(6):629- 33.*
79. *Procédure d'Analyse de risque du département de biologie du cancer à l'IPC, 2019.*
80. *Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments*
81. *Kite Konnect™ [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://kiteconnect-eu.force.com/s/?language=en_US*
82. *L'IPC en chiffres: Institut Paoli-Calmettes [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.institutpaolicalmettes.fr/linstitut/identite-et-missions/lipc-en-chiffres/>*
83. *Centre hospitalier universitaire de Montpellier. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Centre_hospitalier_universitaire_de_Montpellier&oldid=161807358*
84. *Insulated Shipping Boxes and Containers, Refrigerated Shipping Boxes, Evaporative Cooling Systems, Cool Packaging [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nanocool.com/products/cooling-systems>*
85. *Focus sur la CDMO (sous-traitance pharmaceutique) [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.droitsdespatients.fr/quest-ce-que-la-sous-traitance-pharmaceutique-ou-cdmo/>*
86. *Annuaire Francophone des centres accrédités et en cours d'accréditation JACIE, Edition 2017/2018 [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.sfgm-tc.com/images/documents/AnnuaireJacieFrancophone20172018.pdf>*
87. *Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 17 mars 2011;117(11):3016- 24.*
88. *Pénurie de médicaments : où sont les sanctions ? [Internet]. France Assos Santé. 2019 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/09/19/penurie-medicaments-sanctions/>*

89. Boulanger F, Decot V, Bulliard G, Calmels B, Giraud C, Lacassagne M-N, et al. Modalités de préparation, cryopréservation, décongélation des cellules souches hématopoïétiques et précautions pour infusion au patient : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103(11):S267- 72.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé de la thèse

L'apparition des Médicaments de Thérapie Innovante et leur arrivée sur le marché européen représente défi d'adaptation pour les établissements de santé français. Les résultats prometteurs obtenus par certains MTI en essai clinique a permis une progression rapide du domaine. Les patients en impasse thérapeutique et réfractaire aux traitements habituels de chimiothérapie ont vu l'arsenal thérapeutique se compléter grâce à la commercialisation des cellules CAR-T anti-CD19, Yescarta® et Kymriah®, qui ont obtenu une AMM européenne en août 2018, pour la prise en charge des lymphomes B et des LAL. Ce sont souvent des patients à risque, dont les conditions d'inclusion dans les protocoles CAR-T « en vie réel » doivent encore être améliorées au fur et à mesure que les équipes acquièrent de l'expérience sur les immunothérapies basées sur l'utilisation des CAR-T, pour produire des résultats justifiant les dépenses consécutives à leur emploi. Les problématiques d'implantation sur le marché rencontrées par les premiers MTI commercialisés ont permis aux laboratoires Gilead et Novartis de développer un système de collaboration avec les ES et accompagner au mieux la commercialisation des deux 1^{ères} spécialités à base de cellules CAR-T anti-CD19, Yescarta® et Kymriah®. La gestion du risque est au cœur de la mise en place du circuit des médicaments de type CAR-T. L'analyse de risque effectuée a posteriori à l'IPC a montré que les étapes du circuit des MTI de type CAR-T anti CD19 sous la responsabilité de l'UTC et de la PUI présentaient un risque faible de défaillance.

Mots-clés :

MTI, CAR-T cells, AMDEC