

Prise en charge des Médicaments de Thérapie Innovante en pharmacie hospitalière

M. PINTURAUD, J. COURTIN, M. VASSEUR, P. ODOU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE

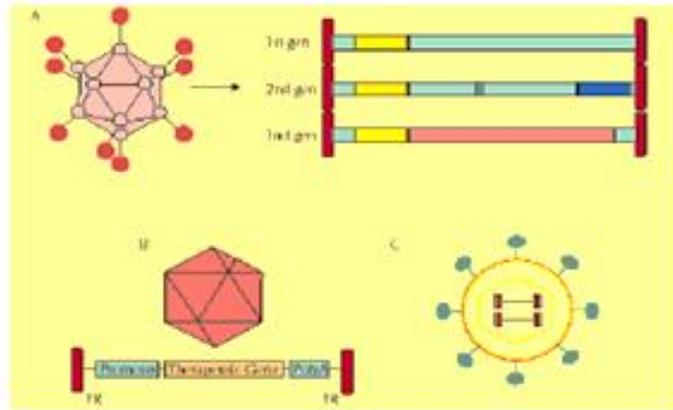
Le mercredi 27 Mars 2019



Les Médicaments de Thérapie Innovante

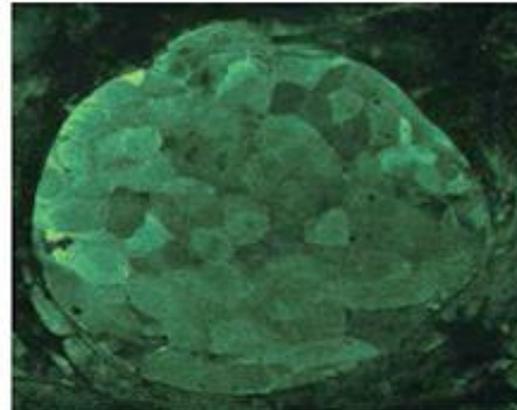
- Nouvelle classe de médicaments tels que définis par le règlement Européen 1394/2007

MTI de thérapie génique



www.heartandmetabolism.org

MTI de thérapie cellulaire

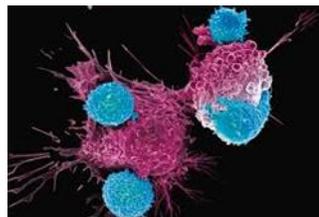


[Nat Biotechnol 2005, 23\(7\)](https://doi.org/10.1038/nbt1055)

MTI d'ingénierie tissulaire/
produits combinés



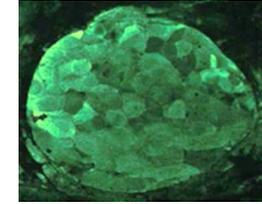
www.biomed.brown.edu



CART-cells



MTI de thérapie cellulaire



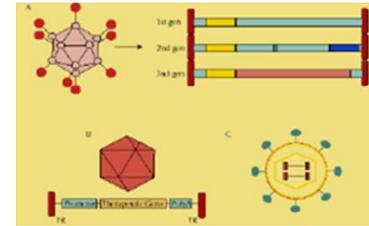
- Cellules vivantes somatiques prélevées chez le patient (dite autologues) ou chez un donneur (dite allogéniques)
 - Ces cellules doivent avoir subi des modifications substantielles
- ou**
- ne pas être utilisées pour les mêmes fonctions chez le donneur et le receveur

Exemple: cellules dendritiques chargées en lysat d'antigènes tumoraux dans le traitement du mésothéliome pleural

Médicament = prise en charge PUI ≠ PTC = prise en charge par les UTC



MTI de thérapie génique

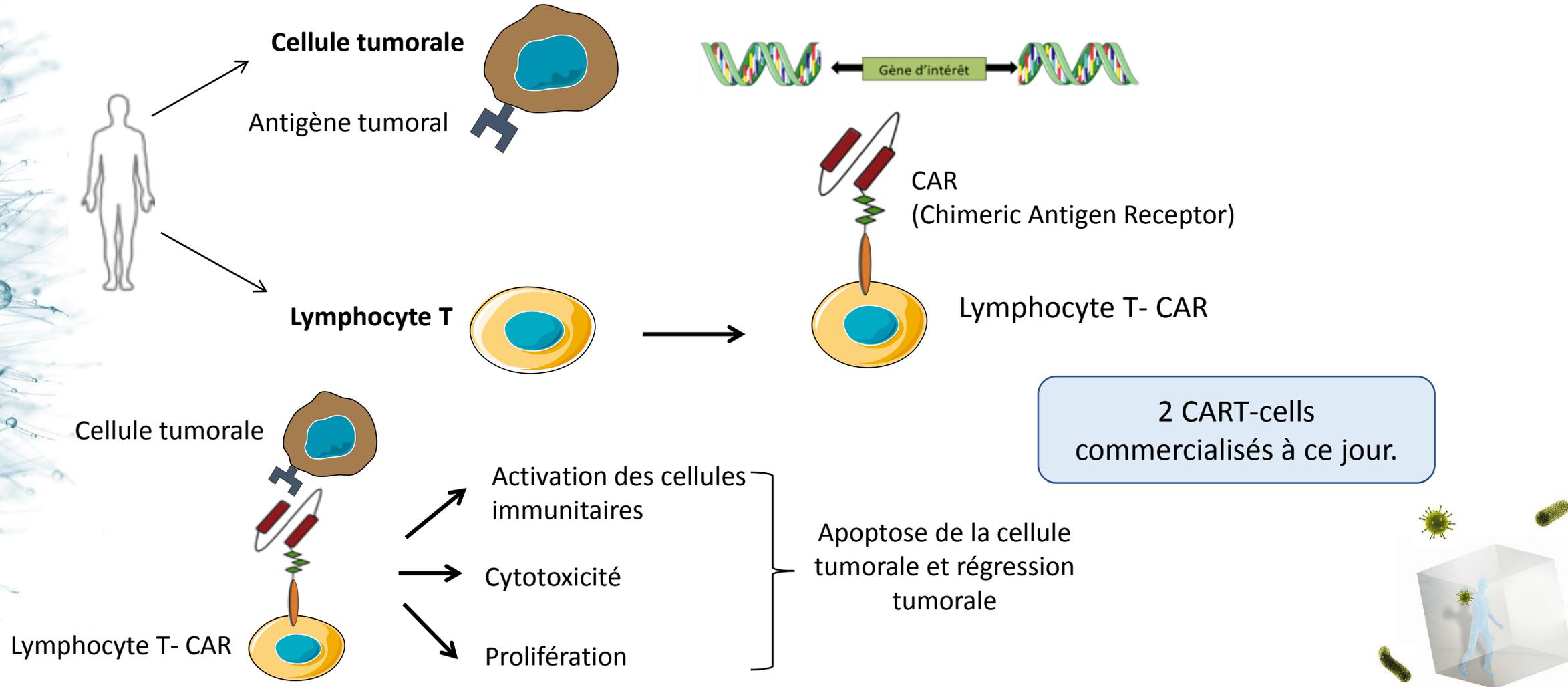


- Produits obtenus par transfert d'un gène ayant des propriétés prophylactique, diagnostique ou thérapeutique vers des cellules humaines ou animales.
- Le transfert de gène est réalisé grâce à un système appelé vecteur qui peut être d'origine virale ou non.
- Sa substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant.

Exemple: Talimogène laherparepvec Imlygic[®] dans le mélanome métastatique



CART-cells (Chimeric Antigen Receptor T-cells)



Réglementation des MTI

Legislation

Medical
Devices Dir.
93/42/EEC

Regulation on
Advanced Therapies
(EC) No1394/2007

Medicinal
Products
2001/83/EC

Science

Advanced Therapies

Medical
Devices

Tissue
Engineering

Cell Therapy

Gene Therapy

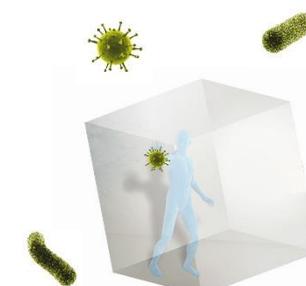
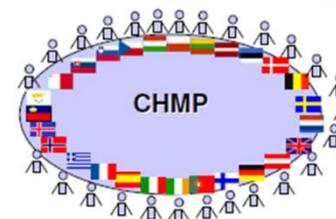
Biotech
(e.g. recombinant
insulin)

Pharmaceuticals
(e.g. aspirin)

Evaluation

CAT
expertise

CHMP
expertise



Réglementation des MTI

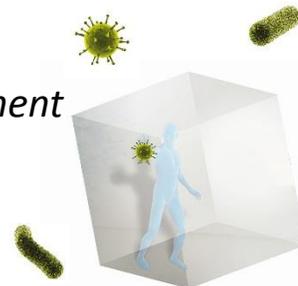
- MTI de thérapie génique = Organismes Génétiquement Modifiés

- Classification par le  en fonction:

- du risque de dissémination dans l'environnement
- du risque pour le personnel

✓ « **La classe de confinement 1 (notée C1)** est constituée d'opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du **groupe I** et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est **nul ou négligeable** ; »

✓ « **La classe de confinement 2 (notée C2)** est constituée des opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du **groupe II** et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est **faible** ; »



Circuit hospitalier des MTI au CHU de Lille

Réception



Stockage



Manipulations



Elimination des déchets



Transport



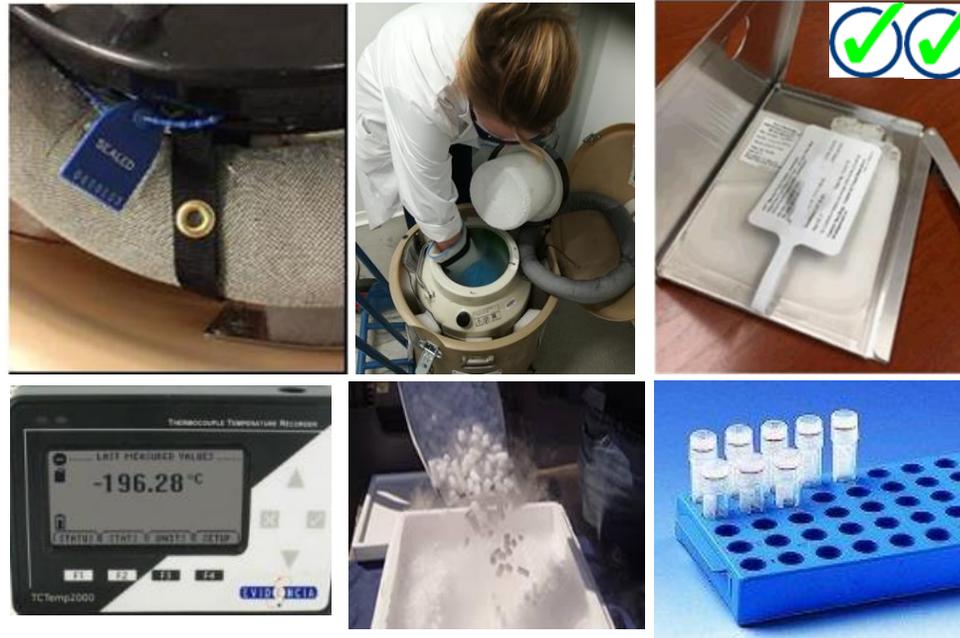
Réception des MTI



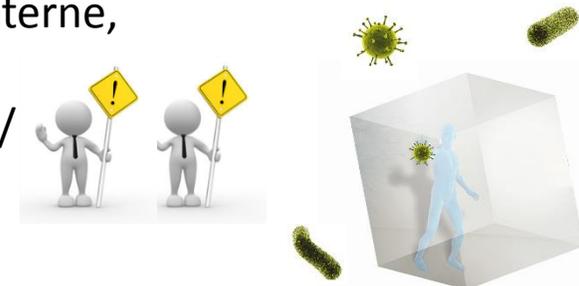
Formation indispensable des agents de réception à ces nouveaux contenants.



- De toutes les étapes de réception



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



Stockage des MTI de thérapie cellulaire

Pictogrammes sur les risques

Bouton d'urgence ventilation forcée

EPI obligatoires

Alarme visuelle

Conduite à tenir en cas d'incidents

Centrale de détection en O₂/alarme sonore

Equipement de secours

Accès sécurisé et limité aux personnes formées



Salle de cryogénie du CHU de Lille



Stockage des MTI de thérapie génique

- Congélateur -80°C dédié
- Sous alarme en cas de déviation de température
- Avec secours électrique



- Logiciel de suivi de T°C en continu
- Equipements sous alarme
- Traçabilité des alarmes



- Des équipements de Protection Individuels
- Un absorbant
- Un produit inactivant de type eau de Javel
- Une procédure d'utilisation



Manipulations des MTI de thérapie cellulaire



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

Manipulation sous PSM II
dans une salle dédiée si
possible



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



Manipulations des MTI de thérapie génique

- Recommandations du HCB

Classe C1

- Désinfection quotidienne

- Minimisation des aérosols

- Lavage des mains obligatoire

Classe C2

- Ventilation mécanique

- Zone en dépression

- PSM type II

Evaluation des risques en fonction:

- du gène d'intérêt
- de la nature du vecteur
- de la cellule cible
- des manipulations effectuées sur le produit

Traitement de l'air du PSM ou isolateur: air rejeté à l'extérieur non recyclé¹

¹ Recommandations S.F.P.O. sur le circuit hospitalier des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI). S.F.P.O Avril 2015.



Manipulations des MTI de thérapie génique

Classe C1

Salle de préparation dédiée si possible, sinon travail par campagne:

- Désinfection par voie aérienne
- Nettoyage de la salle avant/après
- Produits de nettoyage validés
- Avis de l'équipe d'hygiène

Classe C2

Salle de préparation et équipements dédiés indispensable:

- Pièce de préparation en dépression par rapport à un sas en pression positive
- Entrées/sorties du personnel séparées

Risque de contamination croisée entre les différents produits!

A Lille, pour les produits classés C1: validation d'une manipulation dans un isolateur dédié avec système clos/stérilisation avant-après dans une salle non dédiée.

Pour les CART-cells: sous PSM II non dédié, travail par campagne, désinfection avant/après.



Elimination des déchets de préparation des MTI de thérapie génique

- ✓ **Classé C1** par le HCB: inactivation physique ou chimique, ou filière spécifique OGM
- ✓ **Classé C2** par le HCB: inactivation physique préalable obligatoire puis filière DASRI classique



Autoclave de pailleuse
présent sur le site



Transport des MTI

- Transport maîtrisé et tracé ( accusé de réception du service)
- Température validée
- Caisse de transport dédiée mention « risque biologique »
 - ✓ Classé C1 par le HCB: double emballage
 - ✓ Classé C2 par le HCB: triple emballage
- Logistique habituelle non impliquée



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



Qualification

- A chaque étape du circuit:



Vers une production de MTI académique?

- Médicament = production selon les BPF
- « Exemption hospitalière » pour des MTI-pp (*préparés ponctuellement*):
 - produits en petite quantité dans un même état membre;
 - dans un hôpital;
 - pour un patient donné sous la responsabilité d'un médecin.

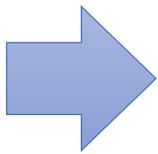


Production académique possible



Conclusion

- Spécificité de ces médicaments +++
- Exigences particulières que le pharmacien hospitalier doit maîtrisé
 - Etude de faisabilité indispensable pour chaque type de MTI
 - Communication importante entre les différents acteurs
 - Formation du personnel impliqué +++



Merci de votre attention

