

Prise en charge des Médicaments de Thérapie Innovante en pharmacie hospitalière

M. PINTURAUD^{1,2}, J. COURTIN¹, M. VASSEUR^{1,2}, P. ODOU^{1,2}

¹ Institut de Pharmacie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

² Faculté de pharmacie de Lille, Unité Grita EA7365, 59000 Lille, France

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) sont une nouvelle classe thérapeutique dont le traitement semble être très prometteur dans la prise en charge des patients atteints de cancers. Ces médicaments présentent des particularités de par leur nature variée (médicaments à base de cellules, virus, produit génétiquement modifié...) et leurs présentations hétérogènes. Ces spécificités obligent les pharmacies hospitalières à se former, s'équiper et se réorganiser. Et ainsi permettre un accès des patients à ces nouvelles thérapeutiques.

Introduction :

Les Médicaments de Thérapie Innovante constituent une nouvelle classe de médicaments tels que définis par le règlement Européen 1394/2007 comprenant différentes catégories :

- les médicaments de thérapie cellulaire somatique (TC)
- les médicaments de thérapie génique (TG)
- les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire
- les médicaments combinés.

A l'heure actuelle, les pharmacies hospitalières sont sollicitées pour des médicaments en essais cliniques et en autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les deux premières catégories (TC et TG). Leur statut de médicament rend obligatoire une prise en charge par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des centres hospitaliers.

Leurs indications thérapeutiques sont variées dans le domaine de la cancérologie (cancers hématologiques et tumeurs solides), de l'ophtalmologie (brûlures ophtalmiques) et de la rhumatologie (réparation de lésions cartilagineuses...).

Cette classe de médicament comporte un spectre très large de produits : des cellules dendritiques, des cellules mésenchymateuses, des lymphocytes T, des cellules ou virus génétiquement modifiés, le tout sous différentes formes (poches à perfuser, flacons) et avec parfois des manipulations requises sur le produit avant administration. Cette disparité dans leur nature et leur présentation complexifie leur prise en charge à l'hôpital et la faisabilité du circuit doit être réfléchiée en amont et validée pour chaque type de produit.

Nous détaillerons les spécificités de ces médicaments à chaque étape du circuit et les adaptations nécessaires à réaliser afin de garantir la qualité et la sécurité du traitement administré aux patients.

I) Définitions et réglementation

1°. Les médicaments de thérapie cellulaire

Les médicaments de thérapie cellulaire sont composés de cellules vivantes somatiques prélevées chez le patient (dites autologues) ou chez un donneur (dites allogéniques) et dont les caractéristiques biologiques ont été sensiblement modifiées sous l'effet de leur manipulation pour un effet thérapeutique, diagnostique ou préventif. Ces cellules doivent avoir subi des modifications substantielles ou ne pas être utilisées pour les mêmes fonctions chez le donneur et le receveur ^[1].

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

Ces MTI ne doivent pas être confondus avec les Préparations de Thérapie Cellulaire (PTC) prises en charge par les Unités de Thérapie Cellulaire des centres hospitaliers. Ces PTC sont composées de cellules n'ayant pas subi de modifications substantielles et utilisées pour les mêmes fonctions chez le donneur et le receveur. C'est l'exemple des greffes de cellules souches hématopoïétiques utilisées dans le traitement des hémopathies malignes. Leur circuit hospitalier est différent car ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments et ne sont donc pas pris en charge par les PUI.

2°. Les médicaments de thérapie génique

Ce sont des produits obtenus par transfert d'un gène ayant des propriétés prophylactique, diagnostique ou thérapeutique vers des cellules humaines ou animales et son expression consécutive in vivo. 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 administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter, de supprimer une séquence génétique.

Deux méthodes de thérapie génique existent :

- La thérapie génique in vivo permet la modification génétique directement dans l'organisme du patient. Le vecteur comportant le gène thérapeutique d'intérêt est injecté dans l'organe cible.

Exemple: Talimogène laherparepvec ou virus de l'herpès génétiquement modifié injecté dans les lésions du patient afin de transférer le gène du GM-CSF (human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ou facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages) permettant d'activer le système immunitaire du patient atteint d'un mélanome métastatique. De plus le virus va se multiplier, se répliquer à l'intérieur des cellules tumorales entraînant leur éclatement et donc la lyse tumorale.

- La thérapie génique ex vivo consiste à prélever les cellules, à les modifier génétiquement (étape de transduction) et à les réinjecter ensuite. Cette technique permet de mieux contrôler les étapes de transduction et d'éviter la dispersion du produit dans des organes non ciblés.

Exemple : les CART-cells (lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène). Ce sont des lymphocytes T prélevés au patient, modifiés génétiquement in vitro pour exprimer un récepteur chimérique à un antigène cible puis injectés au patient. Une fois réinjectés, les lymphocytes T vont activer le système immunitaire, proliférer et exercer leur action cytotoxique de manière ciblée afin de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses.

Les CART-cells répondent donc à la fois à la définition:

- des MTI de thérapie cellulaire somatique puisque ce sont des cellules humaines (lymphocytes T) ayant subis des manipulations substantielles ;
- ainsi qu'à la définition des MTI de thérapie génique car les cellules contiennent un acide nucléique recombinant leur permettant d'exprimer un récepteur à l'antigène cible à leur surface.

Les premières études dans le monde avec les CART-cells ont montré des taux de réponse jamais observés dans le traitement des lymphomes non hodgkinien et de la leucémie aigue lymphoblastique^[2]. Ces résultats ont conduit la Food and Drug Administration a accepté deux CART-cells sur le marché aux Etats-Unis en 2017 puis par l'Agence Européenne du médicament en août 2018.

3°. Réglementation associée aux MTI

La classification des MTI est réalisée par le Committee for Advanced Therapy (CAT) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui définit à quelle classe appartient chacun des MTI. Leur enregistrement suit une procédure centralisée européenne contrairement aux préparations de thérapie cellulaire régulées au niveau national.

Le règlement européen N°1394/2007 introduit la notion de MTI préparés ponctuellement (MTI-pp). Ces MTI répondent de la même façon à la définition de MTI mais doivent être fabriqués et utilisés au sein du même état membre, dans un hôpital, pour exécuter une prescription médicale pour un malade donné sous la responsabilité d'un médecin. Ces MTI-pp constituent une « exemption hospitalière » car ils sont exemptés de l'obligation d'une AMM centralisée mais doivent être autorisés par l'état membre. L'objectif de cette mesure est de laisser une certaine souplesse pour la fabrication de médicaments nationaux fabriqués en petite série. Celle-ci permet donc la production de MTI-pp en France au sein de structures hospitalières ayant les compétences et les équipements requis pour une telle production. Ces structures doivent être autorisées par l'Agence Nationale de Santé du Médicament et doivent remplir les conditions imposées par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

La particularité des médicaments de thérapie génique est qu'ils sont considérés comme « organismes génétiquement modifiés ». Un classement doit être réalisé par le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB), sur demande du laboratoire fabricant, afin de définir le niveau de confinement nécessaire lors de la manipulation, l'administration du MTI et le traitement des déchets en fonction du risque d'exposition pour le personnel et du risque de dissémination dans l'environnement (C1 pour un confinement minimal à C4 pour un confinement maximal). Les MTI en essais cliniques ou commercialisés, auxquels sont confrontés les PUI sont, à ce jour, généralement classés C1 par le HCB : la classe 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 ». Mais des MTI classés C2 sont également en développement : la classe C2 « est constituée d'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 »^[3].

Dans le cadre d'un médicament OGM utilisé à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement, un dossier administratif doit être envoyé au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR)^[4]. Ce dossier est rempli par l'industriel, le pharmacien et l'investigateur principal (dossier DUO) et est différent en fonction du classement du produit établi par le HCB. La déclaration d'utilisation ou l'agrément est délivré pour une durée ne pouvant excéder 5 ans et ne vaut

que pour l'utilisation agréée. Ces dossiers doivent donc être remplis pour chaque type de MTI de thérapie génique.

II) Circuit du médicament de thérapie innovante

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

Figure 1

➤ Réception

La réception est la première étape du circuit du médicament et doit être réalisée dans de bonnes conditions. Pour cela, il est nécessaire de former les équipes à la réception des MTI qui comporte des particularités :

- pour la thérapie cellulaire : les cellules sont livrées dans un conteneur à sec d'azote (dry-shipper) afin de maintenir leur viabilité en maintenant une température inférieure à -150°C . Ces conteneurs ne sont pas habituels pour les agents réceptionnant les médicaments et leur formation préalable est indispensable afin de définir les modalités de réception de ces conteneurs lourds et imposants et les règles de sécurité. Le conteneur doit être maintenu dans un endroit ventilé et sécurisé avant utilisation.
- pour la thérapie génique : les produits sont pour la plupart livrés dans de la carboglace afin de maintenir une température de -80°C . La carboglace n'est pas sans risque de manipulation (risque de brûlures) et doit également faire l'objet d'une formation du personnel de réception.

Pour la réception à proprement parler du médicament, celle-ci sera réalisée par le pharmacien et comportera une vérification :

- de la température interne du conteneur conforme aux exigences du laboratoire fabricant,
- de l'intégrité du produit réceptionné, avec une attention particulière pour les MTI conditionnés en poche de perfusion de par leur extrême fragilité une fois congelés (risque de cassure/fissure),
- de la conformité de l'étiquetage du médicament,
- de la présence du certificat d'analyse et de libération du médicament.

Une traçabilité et enregistrement des MTI réceptionnés devra être réalisée et mis à jour tout au long du circuit du MTI.

➤ Stockage

Comme précédemment évoqué, dans le cadre de la thérapie cellulaire, les cellules doivent être conservées à une température inférieure à -150°C afin de maintenir leur viabilité. Cette condition nécessite le stockage du médicament dans une cuve contenant de l'azote stockée dans une salle de cryogénie.

Les MTI de thérapie cellulaire peuvent être stockées dans de l'azote liquide ou gazeux. L'azote liquide comporte davantage de risques de projections lors des manipulations dans la cuve, de plus, les médicaments sont immergés dans l'azote liquide entraînant un risque de contamination croisée. Cependant l'azote liquide a l'avantage de maintenir une température homogène et stable à -196°C contrairement à l'azote gazeux dont la température peut varier avec une hausse importante lors d'ouverture prolongée de la cuve de stockage. Pour des raisons de sécurité lors des manipulations et de contamination croisée entre MTI, l'azote gazeux doit être privilégié tant que les conditions de température de conservation du MTI sont respectées (actuellement les laboratoires imposent une conservation des MTI de thérapie cellulaire à une température inférieure à -150°C).

Un haut niveau de sécurisation doit être mis en place lors de la création d'une salle de cryogénie au vu du risque d'hypoxie lié à la manipulation de l'azote ^[5,6] :

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

Les équipements nécessaires comportent une cuve de stockage, une cuve de remplissage avec un système de remplissage automatique ainsi qu'un conteneur de transport à sec pour le transport éventuel des MTI, ou pouvant être utilisé comme une cuve de secours en cas de problème avec la cuve de stockage. Un aménagement interne de la cuve de stockage est effectué grâce à des systèmes de rack comportant des étagères et des boîtes cartonnées permettant la séparation des différents MTI stockés. Dans la mesure du possible, il semble approprié de séparer les différents produits dans des racks séparés (MTI de thérapie cellulaire somatique et MTI de thérapie cellulaire et génique).

Un affichage réglementaire doit être présent à l'entrée de la salle :

- pictogrammes sur les risques liés à l'azote,
- conduite à tenir en cas d'hypoxie ou de brûlures,
- liste des sauveteurs secouristes à contacter en cas de personne à secourir,
- liste des équipements de protection individuelle obligatoire à revêtir lors de la manipulation d'azote.

Un équipement de secours et de protection doit également être à disposition à l'entrée de la salle en cas de besoin.

Figure 2

Un manuel d'assurance qualité doit être rédigé par le pharmacien et la qualification de la salle doit être validée par celui-ci en lien avec l'équipe technique. Au quotidien, un suivi des paramètres de la salle (température ambiante, taux en oxygène, débit d'extraction), de la température à l'intérieur des cuves de stockage ainsi que leur niveau de remplissage en azote doit être réalisé. Une maintenance hebdomadaire du matériel de secours et de protection à l'entrée de la salle ainsi que des cuves est obligatoire afin d'assurer le bon fonctionnement de celles-ci et la sécurité liée à leur utilisation.

Dans le cas de la thérapie génique, l'équipement de stockage requis est le congélateur à -80°C qui doit être qualifié initialement puis régulièrement et doit être relié à la centrale d'alarmes de l'établissement en cas de défaut électrique ou de défaut de température.

En cas d'incident, un kit de déversement de produit OGM doit être présent dans les différents lieux de stockage et de manipulations des MTI de thérapie génique. Celui-ci devra comporter à minima des équipements de protection individuelle, un absorbant, et un produit inactivant de type eau de Javel, accompagné d'une procédure d'utilisation. Le personnel doit être formé à son utilisation.

➤ Décongélation/manipulations

Des manipulations permettant la préparation et le conditionnement de la dose administrée doivent parfois être réalisées en fonction du MTI et de sa présentation : mise en seringue, dilution, retrait d'un volume de la poche.

- Pour les médicaments de thérapie cellulaire : une étape de décongélation au bain-marie est nécessaire pour la plupart des MTI se présentant en poche prête à l'emploi. L'équipement nécessaire est donc le bain-marie associé à des équipements de protection individuelle. Celui-ci devra faire l'objet d'une qualification initiale et d'un suivi régulier de conformité de la température demandée lors de la décongélation. Les cellules nécessitent une décongélation de quelques minutes à 37°C et cette étape est réalisée dès la sortie de la poche de l'azote et après suremballage dans un sachet stérile. Le bain-marie est rempli d'eau stérile et allumé au préalable afin d'atteindre la température de 37°C avant que la poche soit immergée. En cas de manipulation requise sur des produits de thérapie cellulaire (exemple du retrait d'un volume de la poche), l'isolateur avec son système de sas d'entrée du matériel par décontamination préalable avec un gaz stérilisant n'est pas approprié à la sensibilité des cellules et la hotte à flux d'air laminaire devra être privilégiée.
- Pour les médicaments de thérapie génique, de par leur statut d'organismes génétiquement modifiés, des règles de manipulation et des précautions d'utilisation sont définies par le HCB en fonction du classement du produit.

Dans le cadre d'un confinement de classe C1, pour la préparation peu de mesures sont imposées par le HCB mise à part une désinfection quotidienne de la zone de préparation, une stérilisation des déchets avant sortie, la minimisation des aérosols avec si possible l'utilisation d'un système clos et le lavage des mains obligatoire. Néanmoins, il semble important que ces manipulations présentant un risque microbiologique pour le produit et un risque d'exposition pour le personnel soient réalisées sous une hotte à flux d'air laminaire ou dans un isolateur pour les produits à base de virus et dont l'air sera rejeté à l'extérieur et non recyclé. L'équipement doit, dans la mesure du possible, être dédié à ces préparations comme le mentionne la Société Française de Pharmacie Oncologique dans ses recommandations émises pour la prise en charge des MTI en pharmacie hospitalière en avril 2015 ^[7]. Dans le cas contraire, un travail par campagne devra être réalisé et le pharmacien devra valider la désinfection par voie aérienne avec un gaz stérilisant tel que le peroxyde d'hydrogène et le nettoyage de la salle avant/après afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Les produits utilisés pour le nettoyage doivent être validés par le laboratoire fabricant comme étant actifs sur le produit. Un avis de l'équipe d'hygiène ou de services spécialisés dans l'établissement sur la procédure de nettoyage et de désinfection peut être sollicité.

Dans le cas d'un confinement de classe C2 et pour les virus réplicatifs, il paraît obligatoire de détenir des salles de préparations et des équipements dédiés. Afin de permettre le confinement, une pièce de préparation en dépression par rapport à un sas en pression positive doit être privilégiée. Les entrées et sorties du personnel doivent être séparées et l'autoclave pour l'inactivation des déchets doit être au plus près de la zone de préparation.

A l'avenir, les PUI devront intégrer dans leurs futures salles de préparation des salles spécifiques à la préparation des MTI répondant aux exigences des Bonnes Pratiques de Préparation avec une salle dédiée aux MTI de thérapie cellulaire pure, une salle de préparation dédiée aux MTI de thérapie cellulaire et génique (CART-cells) et une salle dédiée à la préparation des médicaments de thérapie génique composé de vecteurs biologiques (viraux, toxines...).

En effet, le risque de contamination croisée entre ces différents produits oblige la séparation des processus de préparation de ces différentes catégories de MTI. Les cellules vivantes sont sensibles aux variations de température, à la présence de cryoconservateur lorsqu'elles sont conditionnées en poche, aux chocs lorsqu'elles sont cryoconservées et peu stables dans le temps lorsqu'elles sont décongelées. Leur viabilité doit être conservée au maximum afin d'assurer leur efficacité, pour cela elles doivent être manipulées sous hotte à flux d'air laminaire et avec précautions. D'autant plus qu'aucun contrôle de leur viabilité n'est réalisé après leurs décongélation/manipulations.

En thérapie génique, une évaluation des risques doit être réalisée en fonction du gène d'intérêt, de la nature du vecteur (viral ou non), de la cellule cible et des manipulations effectuées sur le produit. Les conséquences d'une exposition à un OGM pour les opérateurs peuvent être des infections (multiplication chez l'opérateur du vecteur), les risques liés aux produits d'expression du gène d'intérêt (toxines, protéine oncogène...) et les risques liés au site d'intégration du gène d'intérêt (risque d'oncogénicité ou d'insertion au milieu d'un gène fonctionnel). Concernant les vecteurs, certains peuvent être dangereux pour l'homme car ils sont naturellement pathogènes ou parce qu'ils peuvent s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Il est donc nécessaire de respecter en fonction de leur classification les mesures définies par le HCB et de mettre en place des mesures de prévention afin d'éviter l'exposition du personnel et assurer leur confinement au sein d'une salle de préparation dédiée (décontamination des zones de travail validée avec des agents efficaces, équipements de protection du personnel, système clos, inactivation des déchets...).

Concernant les CART-cells, ceux-ci sont issus d'une méthode de thérapie génique ex vivo : les cellules sont prélevées au patient, modifiées puis réinjectées. La transduction étant réalisée en dehors de l'organisme du patient, les risques liés au vecteur lui-même sont donc moindres par rapport à une thérapie génique in vivo. Cependant, les mesures de confinement émises par le HCB et les mesures préventives associées sont également à mettre en place.

➤ Transport

Une bonne coordination est indispensable entre la pharmacie et le service de soins afin d'assurer le transfert du médicament dans le respect des délais imposés par les industriels. Ces délais peuvent être très courts dans le cas des médicaments de thérapie cellulaire et génique type CART cells: 30 minutes entre le début de la décongélation et la fin de l'administration. Ces délais sont justifiés par la présence d'un cryoconservateur au contact des cellules, le diméthylsulfoxyde (DMSO), qui possède une action toxique envers les cellules dès sa montée en température. Il est primordial pour la viabilité des cellules, et donc l'efficacité du traitement, que le délai entre la décongélation et l'administration soit le plus court possible. Les médicaments de thérapie génique à base de virus ont également des durées de vie courte de quelques heures en général. Le transport de ces médicaments doit donc être maîtrisé et l'heure de réception dans le service doit être tracée. Pour cela, il peut être préférable que

le transport soit réalisé par du personnel de la pharmacie ou du service de soins lorsque cela est réalisable.

Le HCB émet des recommandations pour le transport des OGM en fonction de leur classement :

- classement C1 : le transport doit être réalisé dans un double emballage dans une boîte spécifique avec la mention risque biologique sur le dessus.

- à partir du classement C2 : le transport doit être réalisé dans un triple emballage toujours dans une boîte spécifique mentionnant le risque biologique.

Le monitoring de la température pendant le transport n'est pas obligatoire.

➤ Elimination des déchets

Pour les médicaments de thérapie génique l'élimination des déchets de préparation, le cas échéant, ou de décongélation (équipements de protection individuelle utilisés, eau souillée du bain marie) doit suivre les recommandations du HCB. Dans le cas d'un confinement de classe C1 les déchets de préparation doivent subir une inactivation physique (autoclavage à 134°C et 20-30 minutes de plateau de stérilisation dans un air saturé de vapeur d'eau) ou chimique (contact avec l'hypochlorite de sodium (eau de javel) à 0,43% de chlore actif final pendant 12 heures minimum). Cependant, il est également mentionné qu'«en l'absence possible d'inactivation par autoclave, les déchets (y compris gants, masque, blouses jetables) devront suivre la filière DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux) avec mention OGM, le nom du service, le nom du responsable et son numéro de téléphone... ». Si un autoclavage n'est pas possible sur site, une filière spécifique OGM doit donc être mise en place afin de respecter cette réglementation. Le traitement de ces déchets par le prestataire est réalisé par incinération à 850°C. La traçabilité de l'incinération de ces déchets doit être conservée par le pharmacien. En l'absence de recommandations précises données par le HCB sur le traitement des déchets du service de soins liés à la manipulation du médicament, ceux-ci doivent également être pris en charge par une filière spécifique OGM par principe de précaution. Pour les déchets des MTI appartenant à la classe de confinement C2 l'autoclavage est obligatoire et l'équipement doit être présent dans le même bâtiment que le lieu de préparation. Concernant les traitements non administrés, ceux-ci pourront être repris par le laboratoire s'ils l'exigent ou éliminés dans la filière spécifique OGM ou autoclavés selon leur classe de confinement.

Les médicaments de thérapie cellulaire pure peuvent suivre, quant à eux, l'élimination des déchets en filière DASRI classique.

➤ Suivi du patient

La déclaration des effets secondaires liés à ces nouveaux médicaments est importante et doit être assurée par le pharmacien en lien avec le Centre Régional de Pharmacovigilance. Dans le cadre de l'administration d'un Organisme Génétiquement Modifié, le suivi des patients est obligatoire jusque 15 ans après l'administration. Au vu de la toxicité potentielle de certains MTI, les traitements commercialisés s'accompagnent d'un plan de gestion des risques important afin d'assurer la sécurité des patients au long cours. La pharmacie hospitalière doit s'adapter à ces nouvelles toxicités et disposer des médicaments nécessaires afin de traiter ces effets secondaires. C'est l'exemple des CART-cells dont la complication la plus fréquente après administration est le syndrome de relargage des cytokines dont l'incidence varie entre 50 et 100% [8]. La pharmacie doit assurer la mise à disposition rapide d'un antidote : le tocilizumab ou le siltuximab. Une dotation pourra être mise en place dans le service de soins assurant l'administration des CART-cells mais également en réanimation où le patient sera susceptible d'être pris en charge. Des procédures spécifiques devront

être rédigées pour la gestion de ces effets secondaires avec les modalités de prescription/préparation/conserver de ces antidotes en lien avec l'équipe médicale et l'équipe infirmière.

Exemple de document qualité sur la gestion des toxicités après administration de CART-cells pouvant être mis en place dans les services de soins :

Effet secondaire	Antidote	Posologie	Modalités de conservation après dilution	Modalités d'administration
Syndrome de relargage des cytokines	- Tocilizumab	8mg/kg (max 800mg) à répéter toutes les 8 heures si besoin, max 4 injections.	24 heures entre 2°C et 8°C après dilution.	Perfusion intraveineuse sur 1 heure
	- Siltuximab	11mg/kg	6 heures à température ambiante	

III) Formation du personnel et qualification des centres

➤ Formation du personnel

Le pharmacien doit se former à ces nouvelles thérapeutiques : de leur mode d'action et particularités de production, à leur réglementation, modalités d'administration et effets secondaires potentiels. Le statut de médicament de thérapie génique pour une catégorie des MTI et le stockage en azote pour la thérapie cellulaire complique la mise en place du circuit au sein de la pharmacie de même que l'absence de réglementation précise et adaptée aux PUI. En effet, les recommandations du manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés sont difficilement transposables aux PUI.

Le stockage en cuve azote nécessite une formation spécifique aux risques liés à l'azote pour toute personne entrant dans le local de stockage qui sera par la suite habilitée à y entrer. L'habillement ainsi que les gestes spécifiques liés à la manipulation d'une cuve azote doivent être enseignés. La manipulation de cellules vivantes diffère de la manipulation de produits chimiques et doit être réalisée avec précautions.

Des diplômes universitaires existent afin d'enrichir ses connaissances dans le domaine des Médicaments de Thérapie Innovante. La formation de l'ensemble du personnel impliqué dans le circuit est indispensable, cependant au vu de la spécificité de ces produits une équipe dédiée et restreinte doit en premier lieu être constituée. Les particularités du circuit liées au produit doivent être acquises par ce personnel et faire l'objet de formations spécifiques. Cependant, une équipe restreinte impose une organisation robuste afin que les personnes formées à cette nouvelle activité soient en permanence présentes lors de différentes étapes du circuit de ces médicaments.

➤ Qualification des centres

Actuellement, les laboratoires commercialisant les MTI mettent en place un système de qualification des centres avant d'accorder l'autorisation à la manipulation/administration de leur produit. Cette

qualification comporte plusieurs réunions et visite sur site (laboratoire d'aphérèse, service de soins et pharmacie). Une vérification et lecture du Manuel d'Assurance Qualité mis en place pour cette activité est réalisée par le laboratoire. A la pharmacie, la maintenance et la qualification de la salle de stockage et/ou de manipulations ainsi que des différents équipements utilisés sont vérifiés. Des « circuits à blanc » sont réalisés en présence du laboratoire afin de suivre le circuit du MTI de la réception à l'administration au patient. Seules les personnes qualifiées par le laboratoire sont habilitées à intervenir dans le circuit de ces MTI. Actuellement chaque laboratoire souhaite qualifier individuellement les centres rendant cette activité chronophage et répétitive. Il serait intéressant à l'avenir qu'une habilitation nationale ou européenne soit réalisée par les autorités de santé.

Conclusion

Les spécificités de ces nouveaux médicaments, à savoir :

- des cellules ou virus vivants nécessitant un transport, une manipulation et une conservation particulière ;
- ainsi qu'une modification génétique de leur génome dans le cas de la thérapie génique, les soumettant à la réglementation des Organismes Génétiquement Modifiés ;

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

Références bibliographiques

- [1] Règlement européen 1394/2007 du Parlement Européen et du Conseil du 13 Novembre 2007. Journal officiel de l'union européenne.
- [2] Yakoub Agha 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 2017; 104S: S43–S58
- [3] Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. Dernière mise à jour: 30/11/2014. Haut Conseil des Biotechnologies.
- [4] Guide OGM en milieu confiné. Juin 2013. Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.
- [5] Risques sanitaires liés à l'utilisation d'azote liquide. Mars 2008. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET).
- [6] Travaux dans une atmosphère appauvrie en oxygène: Préconisations pour la protection des travailleurs et prévention. Février 2012. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).
- [7] Recommandations S.F.P.O. sur le circuit hospitalier des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI). S.F.P.O Avril 2015.

[8] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 2017; 15: 47–62.

Figures

Figure 1 : Circuit des Médicaments de Thérapie Innovante en pharmacie hospitalière



Figure 2 : Sécurisation à l'entrée d'une salle azote : exemple du CHU de Lille

