

Les premiers pas des cellules CAR T



Isabelle MADELAINE – CHAMBRIN
Hôpital Saint – Louis, Paris

Symposium



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



Liens d'intérêt

- Amgen
- BMS
- Celgène
- Gilead
- Novartis
- Roche



12^{ÈMES} JOURNÉES NATIONALES
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



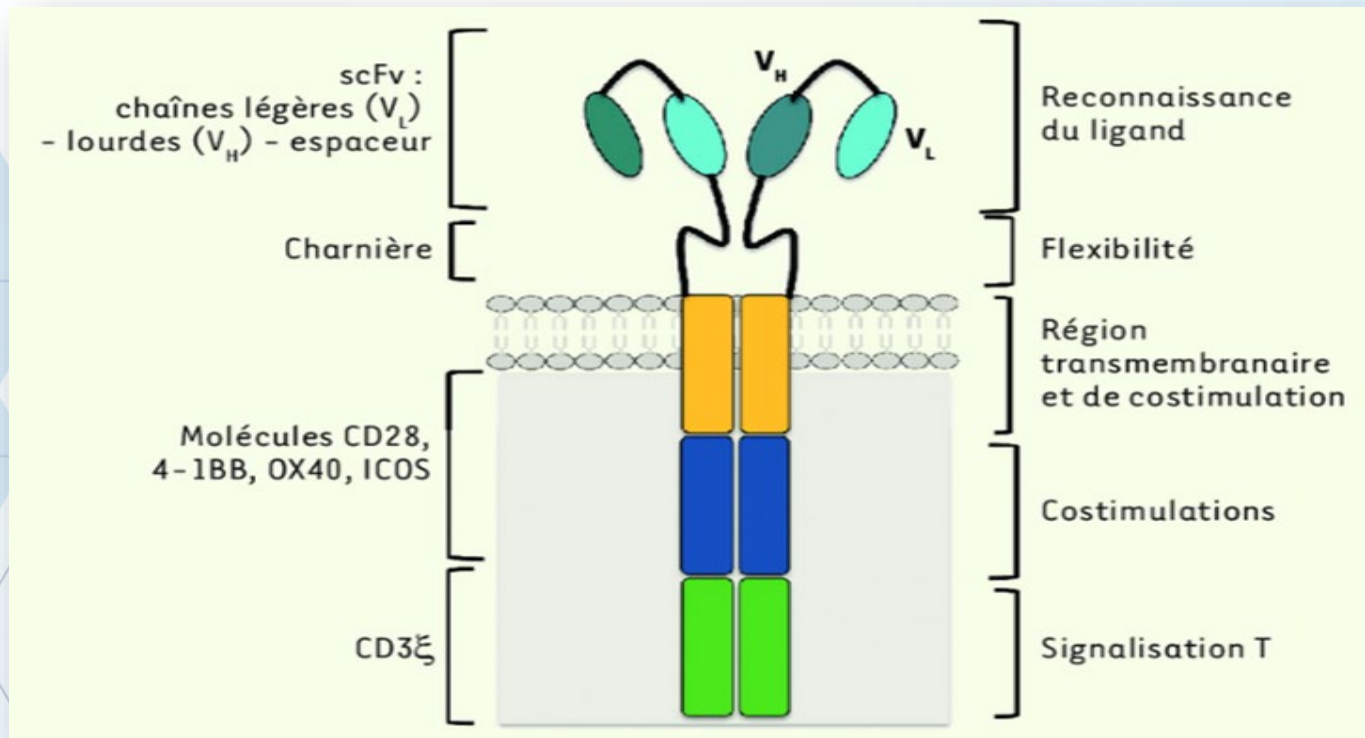
Indications des CART commercialisés

Antigène spécifique à
fragment de chaîne
variable
(single chain)

CD19 (murin)

Co-stimulateur

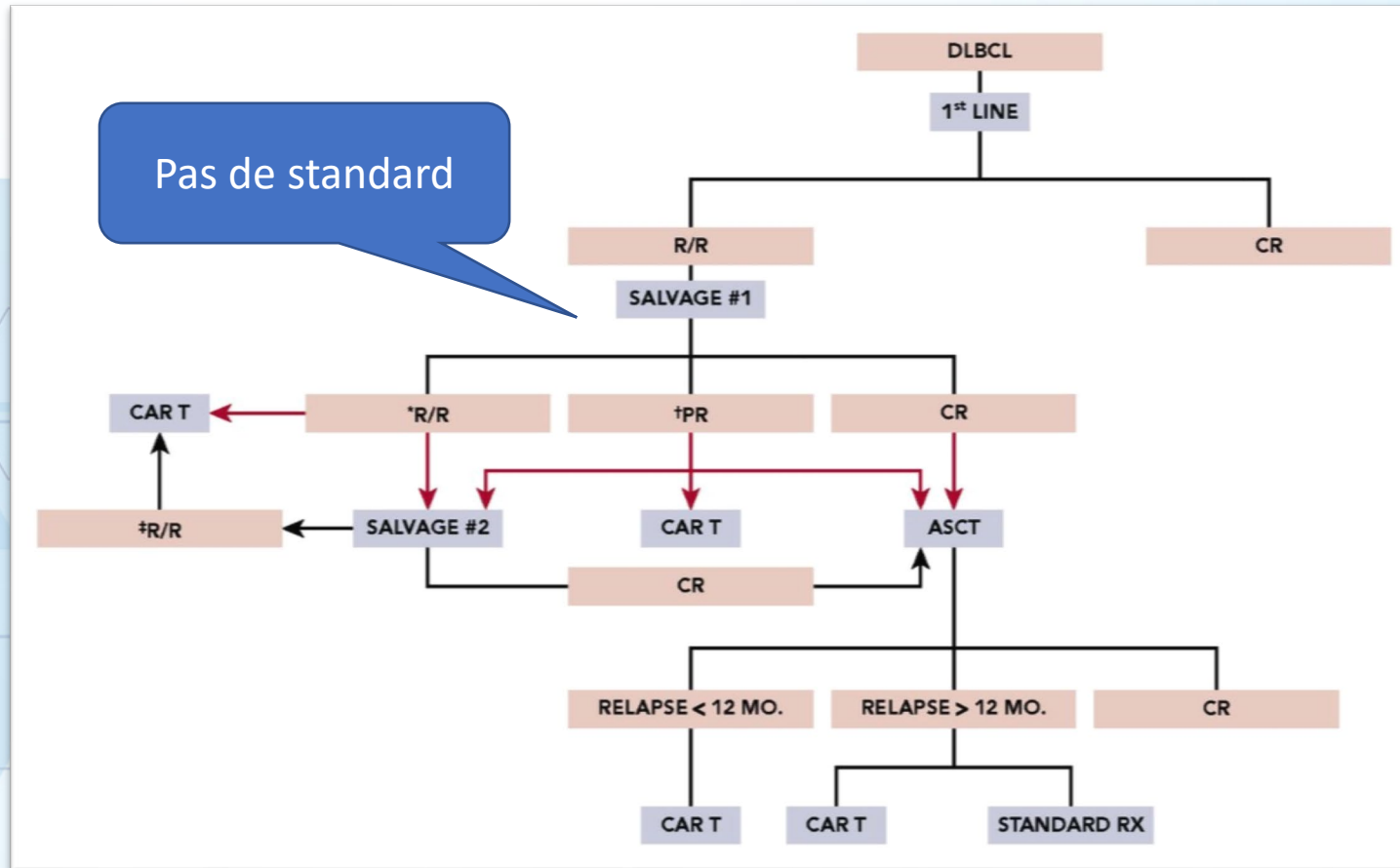
CD3 domain



LAL

LNH

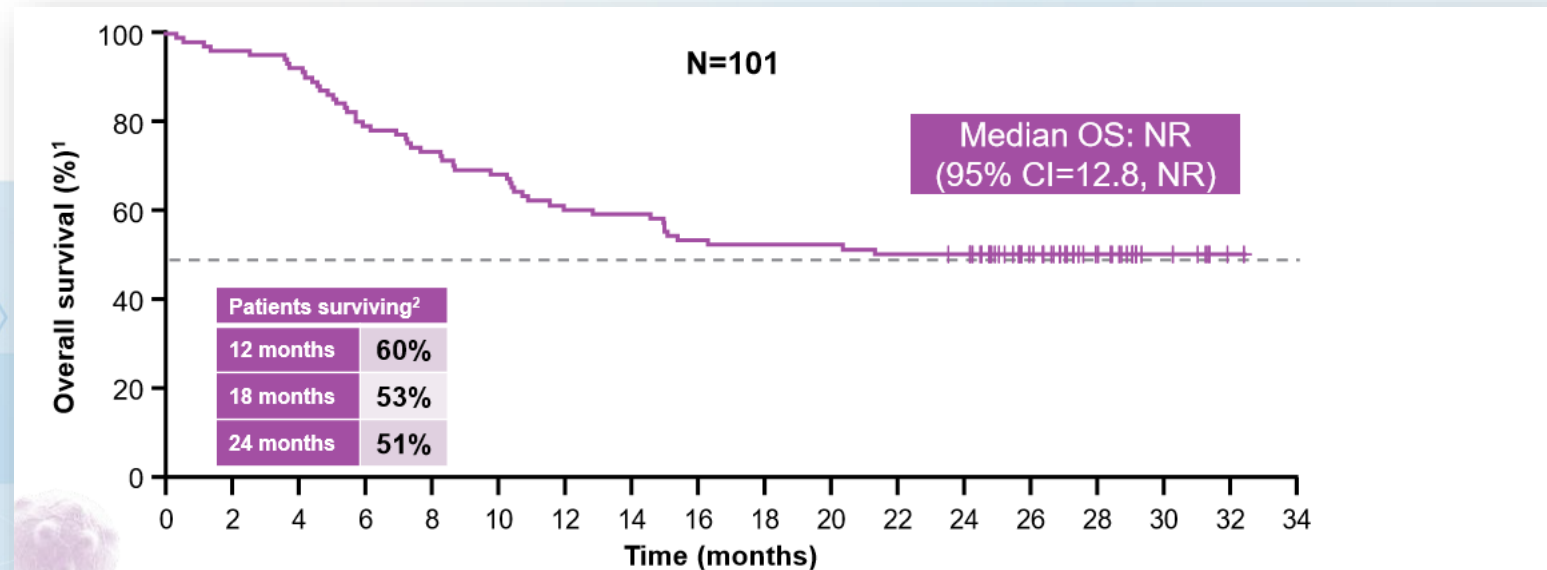
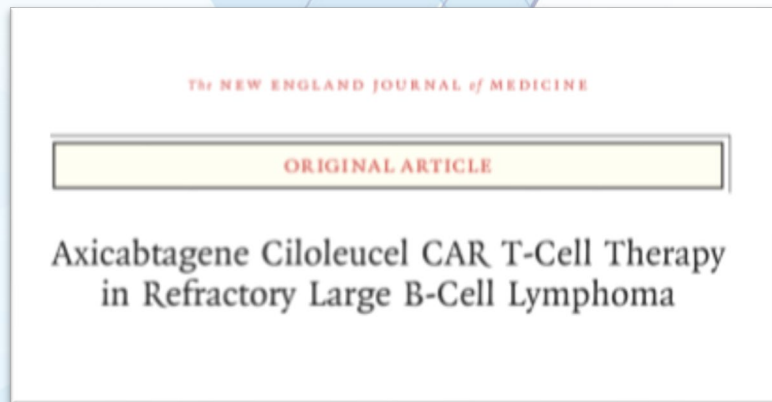
Place des cellules CAR T (LNH)



Etude Zuma 1

Phase II sur 111 patients (101 traités)

RO = 83 % avec 58 % de CR

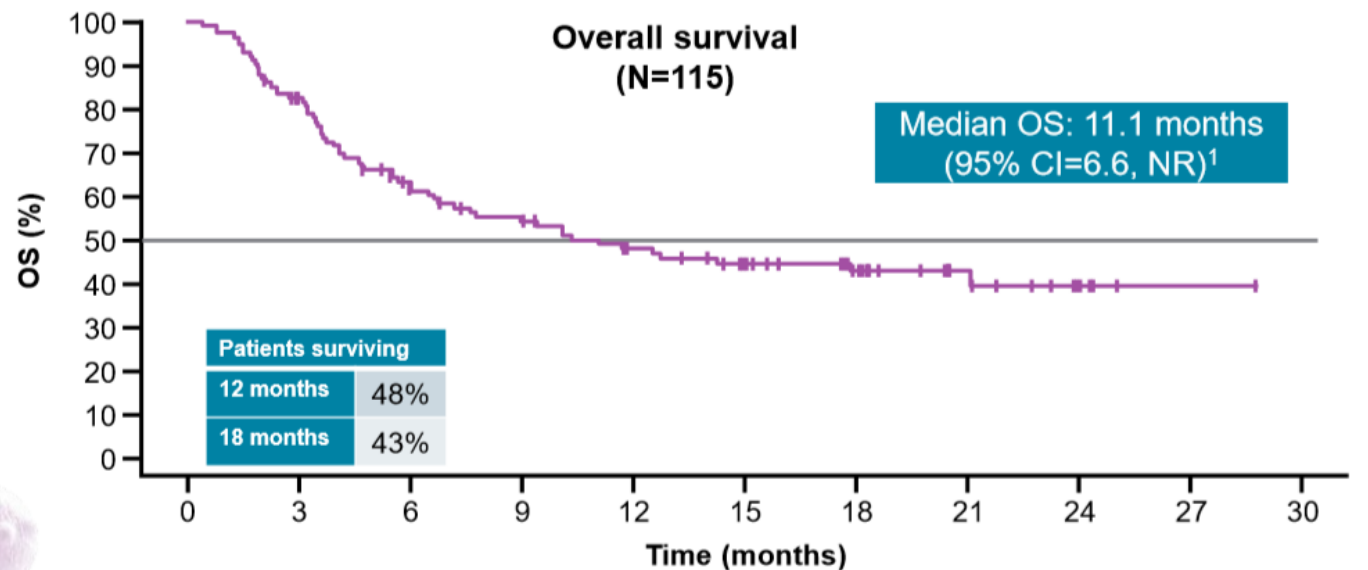


Etude Juliet

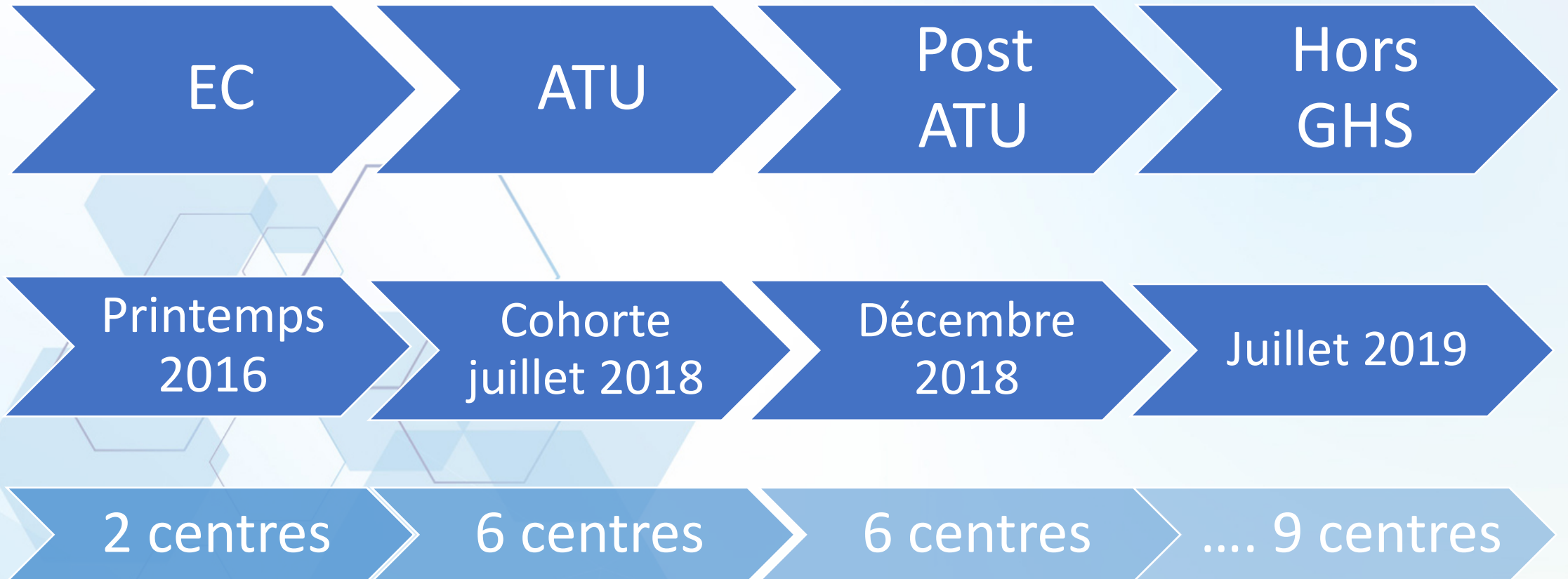
Phase II sur 165 patients
(115 inclus)
RO = 52 %
avec 40 % de RC

ORIGINAL ARTICLE

Tisagenlecleucel in Adult Relapsed
or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma



Un développement très rapide

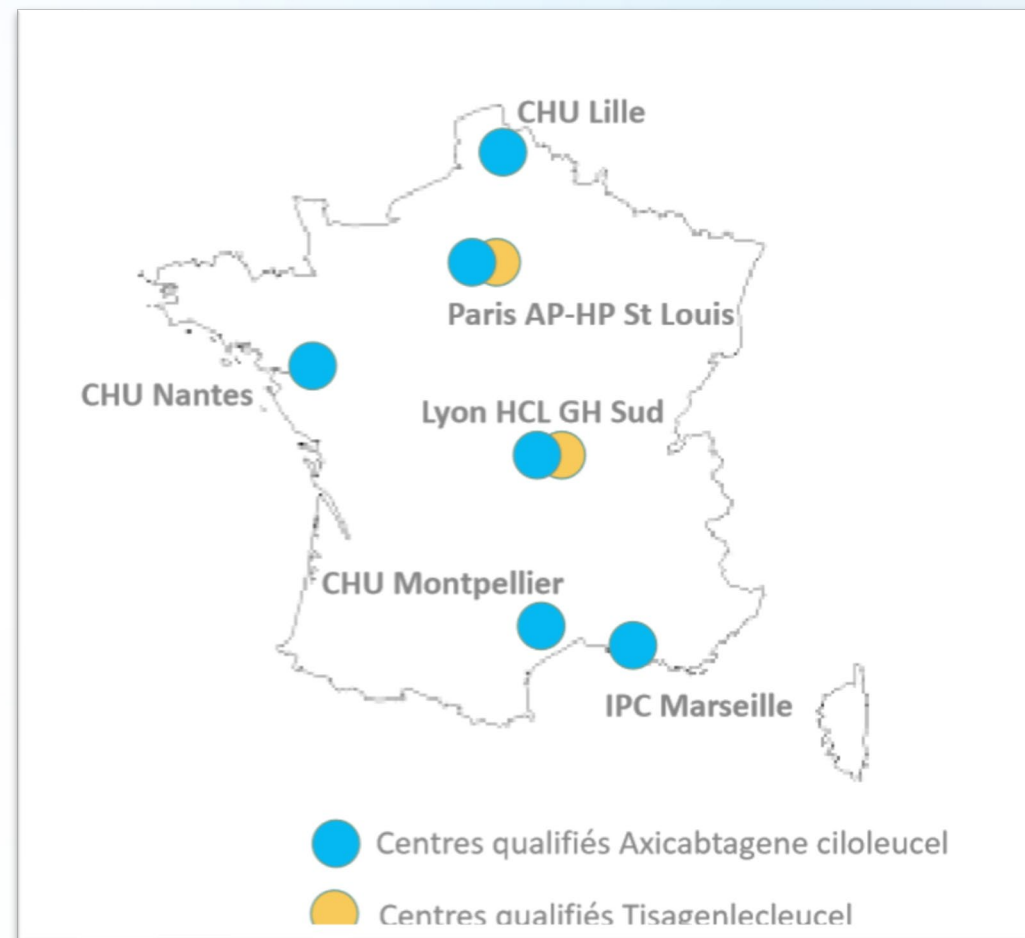


Un nombre important de patients traités

	axicel	T-Cell (LNH)	T-Cell (LAL)	Total
Nombre d'ATU accordées	41	36		77
Nombre de patients traités	16	9		25
		3	6	
Nombre de centres	2 puis 4	2	3	

L'âge de raison : 7 centres ouverts (ATU)

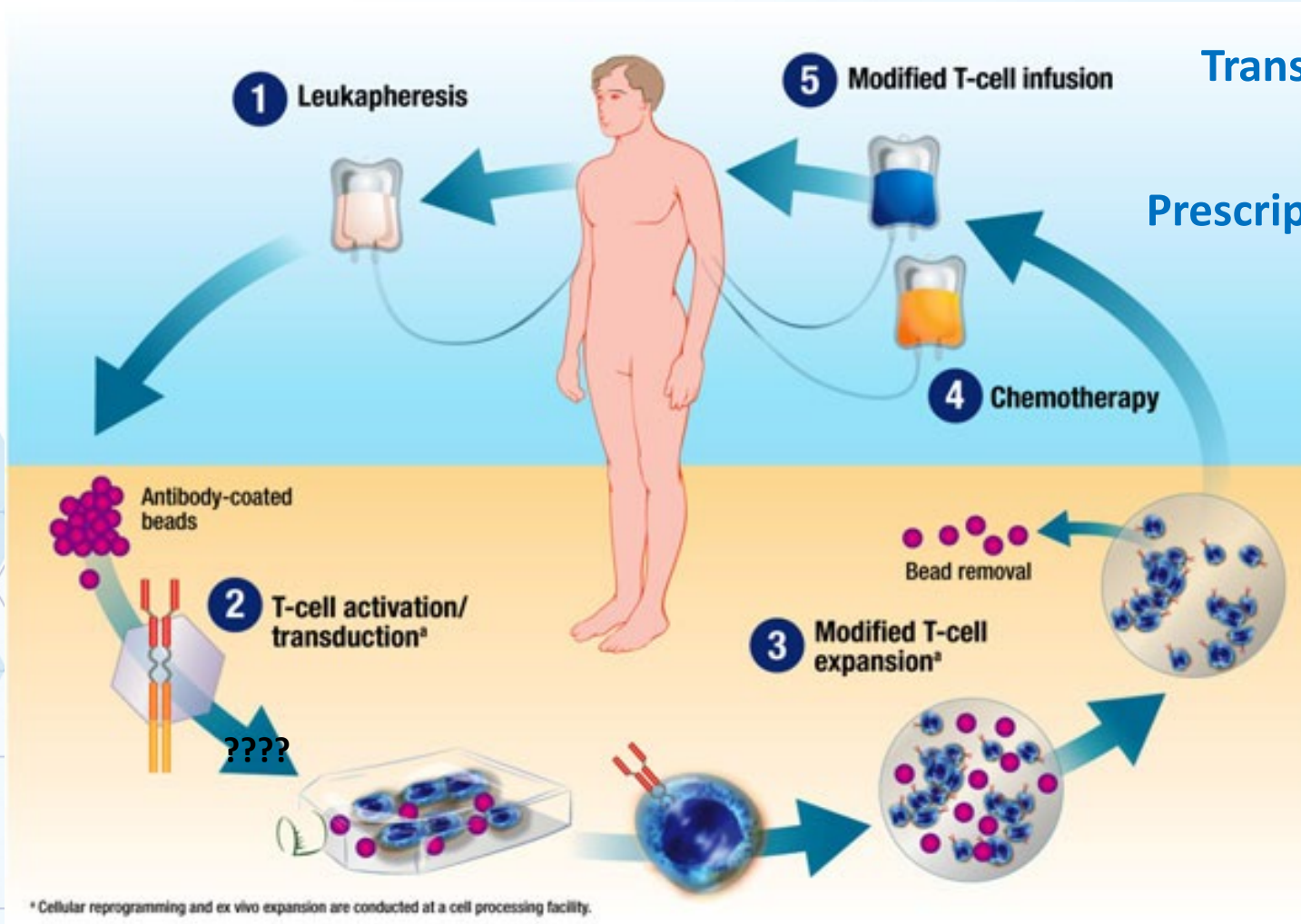
Toutes les conditions existent pour l'ouverture de nouveaux centres



Inclusion dans le process

Réservation d'une mise en fabrication

Commande



Fluda – Cyclo pour LAL
Pour LNH

Réception du médicament

Facturation

Process de 15 - 21 jours

Un process de fabrication encore un peu lourd
Suivi par un système informatisé

Retours d'expérience

- Aspects réglementaires des MTI

Dr Marine PINTURAUD
CHRU Lille

- Spécificités des MTI : Exemple des OOS

Pr Catherine RIOUFOL
Hospices civils de Lyon

Aspects réglementaires des CART-cells

Marine Pinturaud
Pharmacien
CHU Lille



Réglementation française

Réglementation des MTI concernant la reconstitution

Décret du 21 Mai 2019



Activité de reconstitution des MTI soumise à autorisation pour les PUI

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 8 août 2019

Limitent l'utilisation des CART-cells à certains établissements de santé.
Déclaration des établissements auprès de l'ARS

Recommandations des MTI de thérapie génique

Classification par le  en fonction du risque pour l'environnement/personnel.

Recommandations pour la manipulation/le traitement de déchets/le transport/l'administration.

Décret du 21 Mai 2019

Art. R. 5126-9.-I: La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen (...).

- ARTICLE 4

Jusqu'au
31/12/2024 pour
obtenir
l'autorisation !

II. - Les pharmacies à usage intérieur autres que celles mentionnées au I, titulaires à la date de publication du présent décret d'autorisations délivrées sur le fondement des dispositions antérieurement applicables, **devront être titulaires d'une autorisation délivrée sur le fondement des dispositions du code de la santé publique résultant du présent décret au plus tard le 31 décembre 2024** pour continuer à exercer leurs missions et activités au-delà de cette date.

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

Unité d'aphérèse

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 08 août 2019

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

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

Etablissement de santé

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 08 août 2019

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

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

Pharmacie à Usage Intérieur

Arrêté du 28 Mars 2019

- PUI responsable de l'approvisionnement, de la gestion, de la préparation, du contrôle, de la détention et la dispensation des MTI
- Elle organise dans ses locaux la réception, la conservation, la mise en forme en vue de l'administration au patient et le transport
- Conservation et reconstitution **peuvent** être confiées à une UTC autorisée par l'ARS dans le cadre d'une convention

Arrêté du 08 août 2019

- PUI **autorisée à la reconstitution** des MTI ou exerçant déjà cette activité avant le décret du 21 mai 2019
- Elle assure la réception, la conservation, la **reconstitution** en vue de l'administration au patient, la dispensation des CAR-T cells.

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

Services de soins

Arrêté du 28 Mars 2019

Arrêté du 08 août 2019

- Unité de soins intensifs d'hémo-oncologie avec accès à un secteur protégé:
 - reconnue par l'ARS
 - permettant l'accueil des patients traités par CAR-T cells
- Activité de réanimation médicale accessible sur place et permanente
 - Service de neurologie:
 - reconnu par l'ARS
 - neurologue présent dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité
- Plateaux techniques permettant une Imagerie par résonance magnétique sur place dont IRM cérébrale sur place
- Coordination immédiate et permanente entre hémo-oncologues, réanimateurs et neurologues, évaluation périodique des patients

Déclaration à l'ARS: éléments complémentaires demandés



- Distance entre les locaux concernés de la PUI /UTC si convention, par rapport au service d'onco-hématologie
- Préciser les responsables du circuit à chaque étape (PUI et/ou UTC)
- Joindre l'autorisation ANSM de l'UTC

- Procédures:
 - relative au circuit des médicaments dits CART-cells
 - de conservation et reconstitution en vue de leur administration au patient
 - d'approvisionnement et de contrôles réguliers des stocks d'anti-interleukine 6 par les pharmaciens/ lieu de stockage.

- Qualifications des professionnels impliqués, date, lieu et type des formations suivies. Nombre de personnels formés par rapport aux effectifs du service (onco-hématologie, réanimation, neurologie, PUI et UTC).

Qualification industrielle des centres

Processus de qualification pour assurer la qualité et garantir la sécurité des patients réalisé pour chaque CART-cells



Reproduit annuellement

Circuit au CHU de Lille

Réception



Stockage



Manipulations



Elimination
des déchets



Transport



Réception des CART-cells



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 : local de cryogénie

Pictogrammes
sur les risques

Bouton
d'urgence
ventilation
forcée

EPI
obligatoires



Alarme
visuelle

Conduite à tenir
en cas
d'incidents

Centrale de
détection en O₂/
alarme sonore

Equipement de
secours

Accès sécurisé et
limité aux
personnes formées

Salle de cryogénie du CHU de Lille

Transfert des CAR-T cells en cuve azote



Rack de taille adaptée



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

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



Back-up: *Dry-shipper de transport*

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

Mise en forme des CART-cells



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

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



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

Elimination des déchets


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



Selon le HCB, sur le fût:

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

Transport des CART-cells

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



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

Merci pour votre attention

MÉDICAMENTS CAR T - CELLS : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

OOS Out of Specifications

Pr. Catherine Rioufol

Pharm D, PhD

catherine.rioufol@chu-lyon.fr

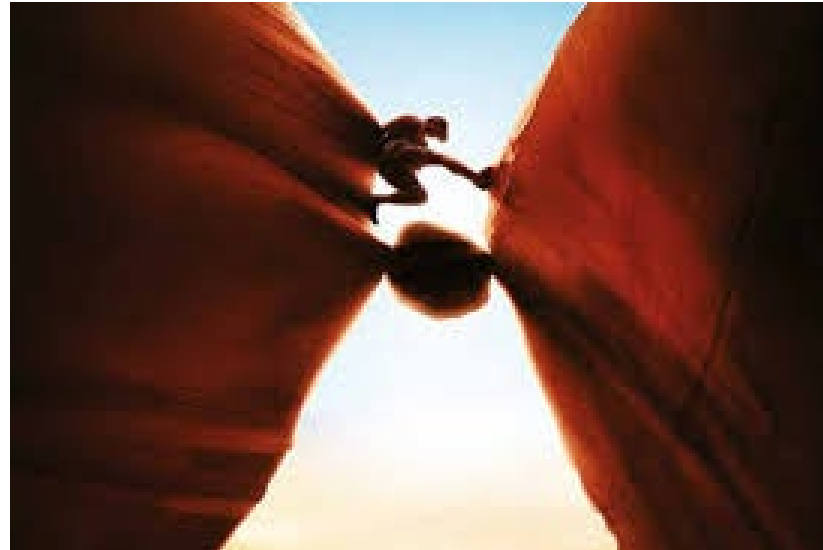
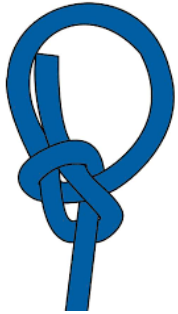
Liens d'intérêt

Contrats d'intervenant, expert, orateur

Novartis, Celgène, Roche, Gilead, Lilly, Amgen Abbvie

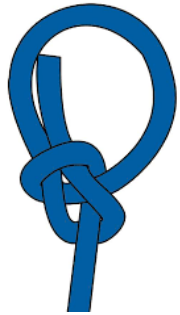
Quizz

- **Question 1** : Quel moyen utilisez-vous pour sauver Aron Ralston ?

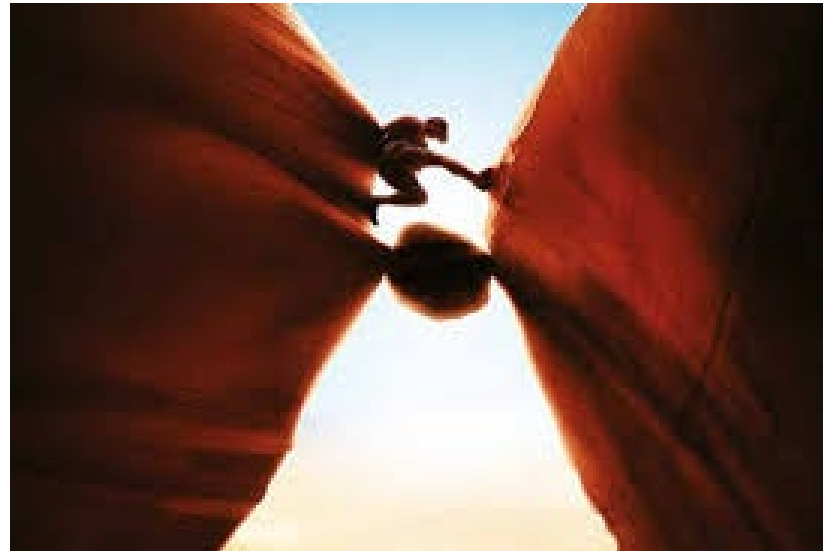


Quizz

- **Question 1** : Quel moyen utilisez-vous pour sauver Aron Ralston ?



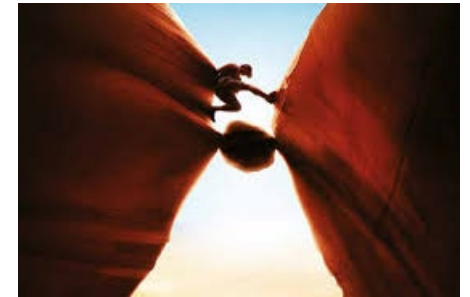
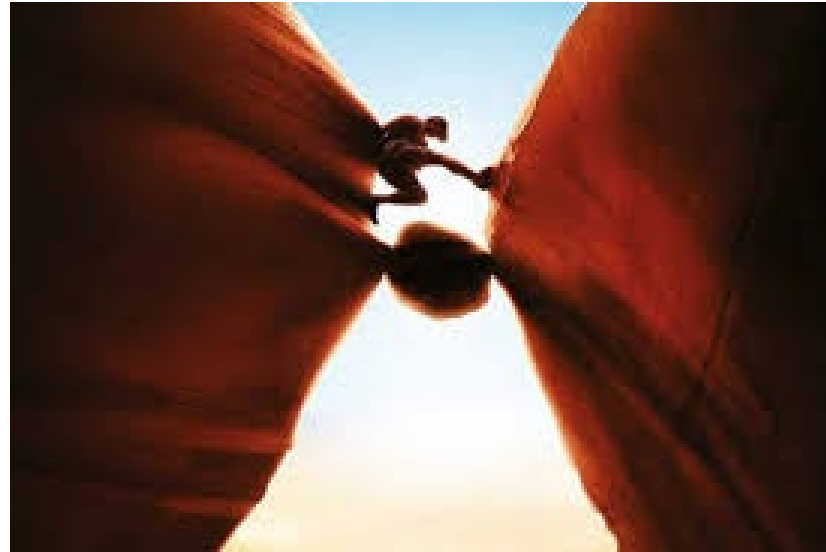
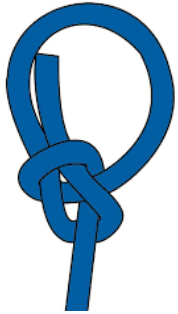
6%



94%

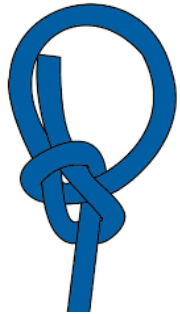
Quizz

- **Question 2** : Si vous ne disposez que de la corde, tentez-vous de sauver Aron Ralston ?

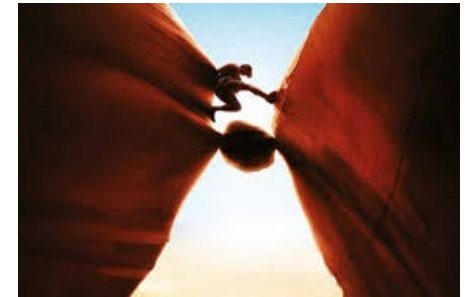
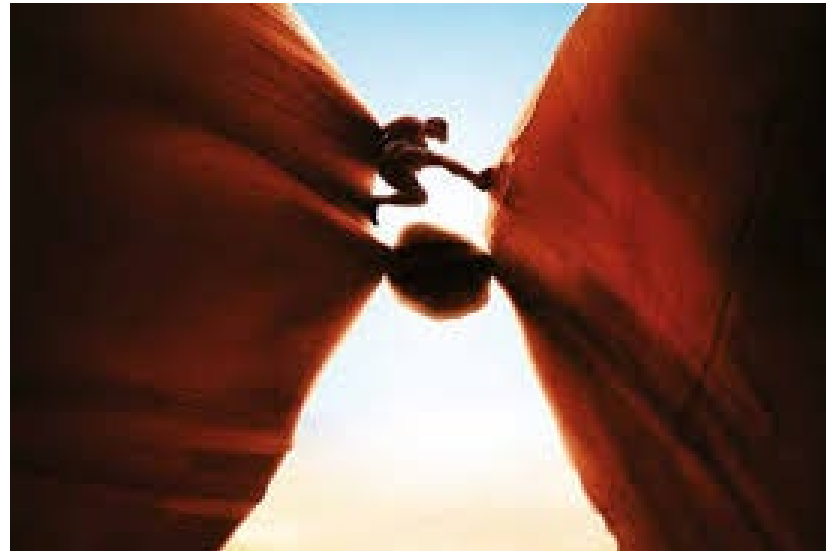


Quizz

- **Question 2** : Si vous ne disposez que de la corde, tentez-vous de sauver Aron Ralston ?

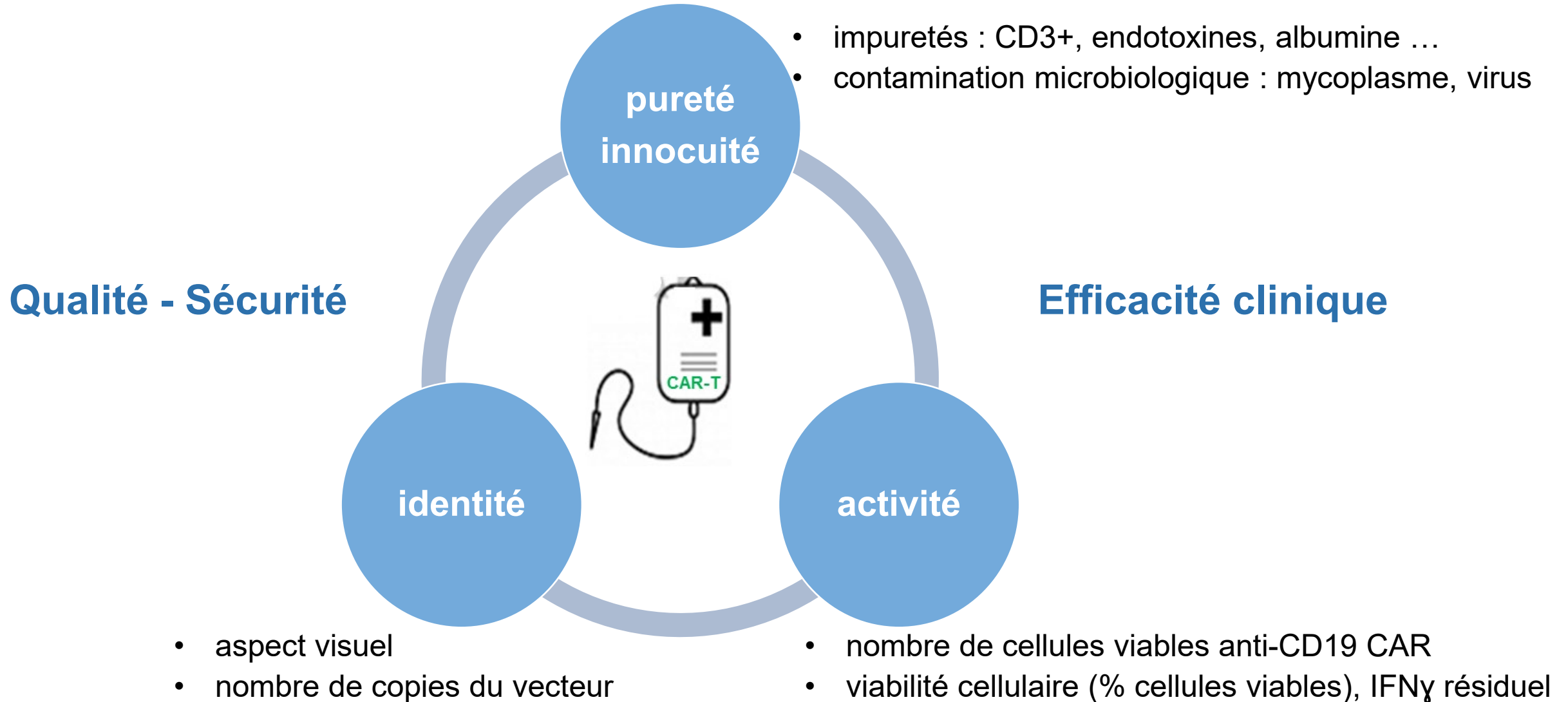


91%



9%

Spécifications des CAR T cells

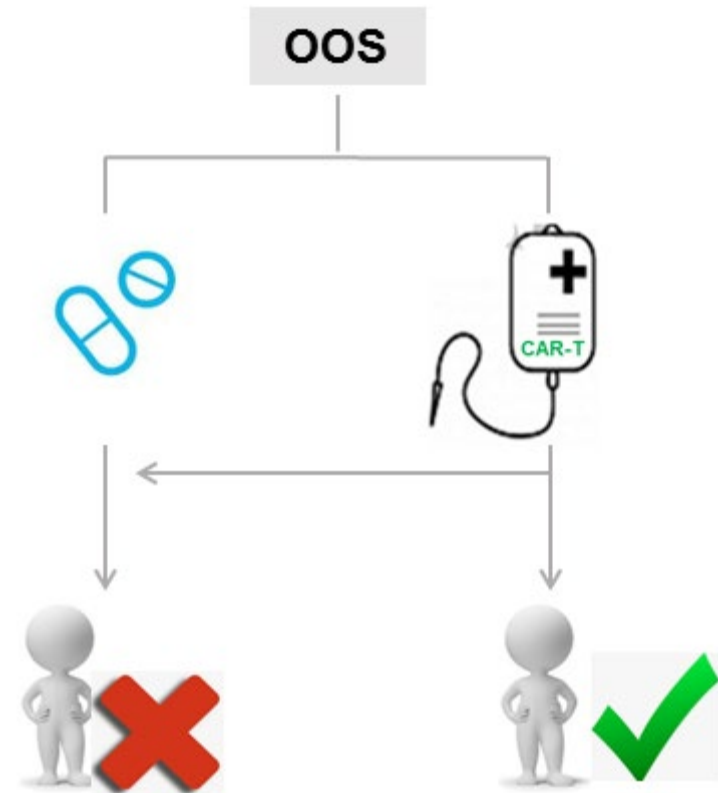


Out Of Specification : définition



- **Non conformité** aux spécifications ou aux critères d'acceptation établis dans le dossier d'enregistrement d'un produit pharmaceutique
⇒ niveau cible de qualité non atteint
- **Parmi les 1ères causes de non conformités** de thérapie cellulaire
 - littérature / essais cliniques : 1-13%
- **Conséquences significatives liées à**
 - matière première unique : LT du patient
 - processus fabrication complexe

OOS CAR-T libération : changement de paradigme



OOS CAR-T libération : changement de paradigme



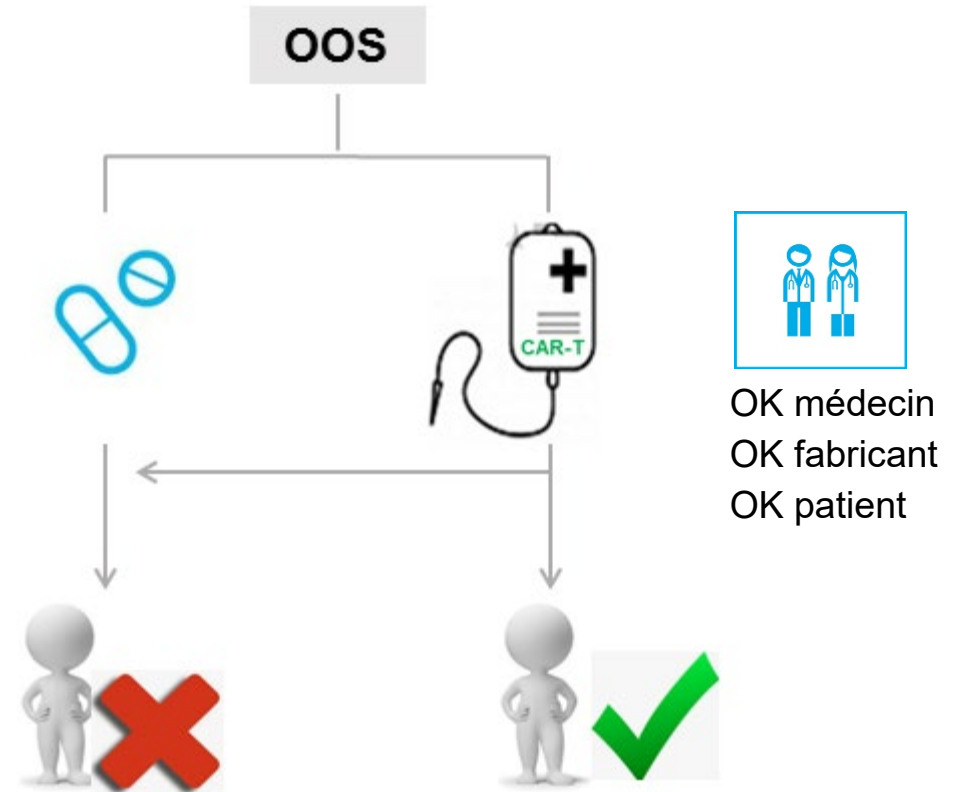
- urgence et mise en jeu du pronostic vital
- absence d'alternative thérapeutique
- lymphodéplétion



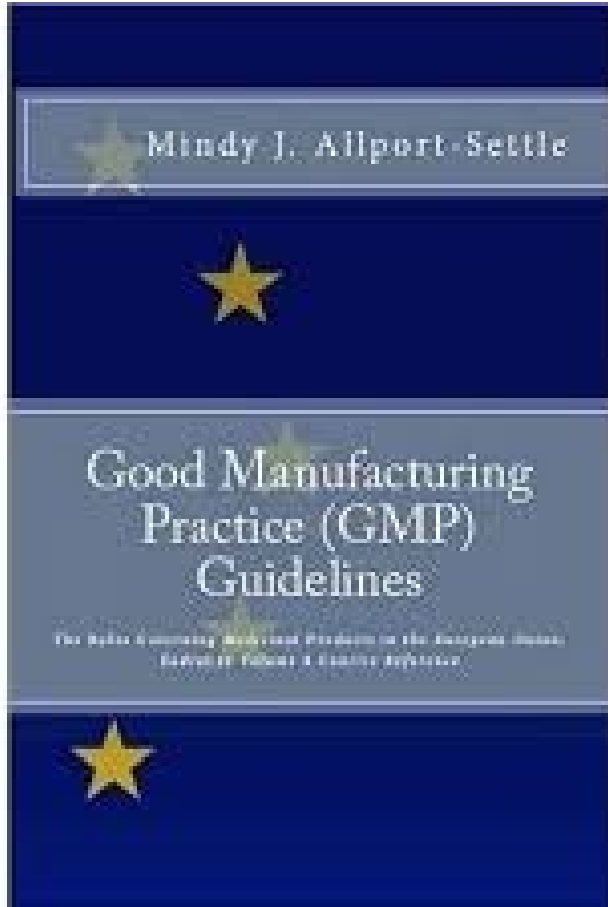
- matière 1ère : variabilité, complexité, autologue
- processus reproductible OOS-free difficile
- spécifications variables entre fabricants
- nouvelle aphérèse ?



- balance risque
non traitement / OOS traitement



OOS CAR-T libération : changement de paradigme



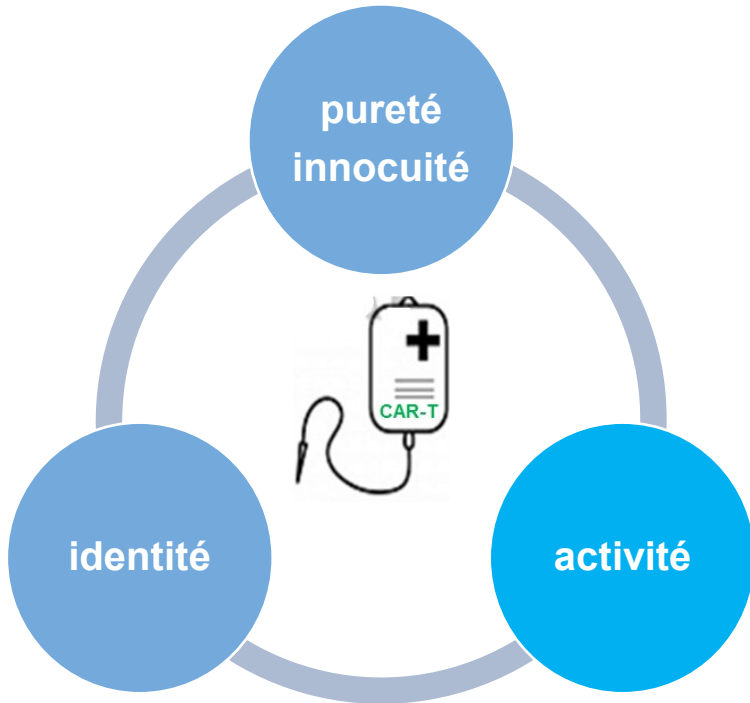
“**Exceptionally**, the administration of the cells/tissues that are contained in a cell/tissue based ATMP that is out of specification **may be necessary for the patient**.”

Where the administration of the product is **necessary to avoid an immediate significant hazard to the patient** and taking into account the alternative options for the patient and the consequences of not receiving the cells/tissues contained in the product, the supply of the product to the treating physician is justified.

When the **request of the treating physician** is received, the manufacturer should provide the treating physician with its evaluation of the risks...”

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (Nov 2017; available at https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf)

Retours d'expérience : Saint-Louis et HCL



■ pour 150 CAR-T en ATU et/ou AMM
9 OOS-CAR-T (dont 1 CART avec 2 OOS)

Valeurs < specifications

(9 OOS-CART dont 1 avec 2 critères < spécifications)

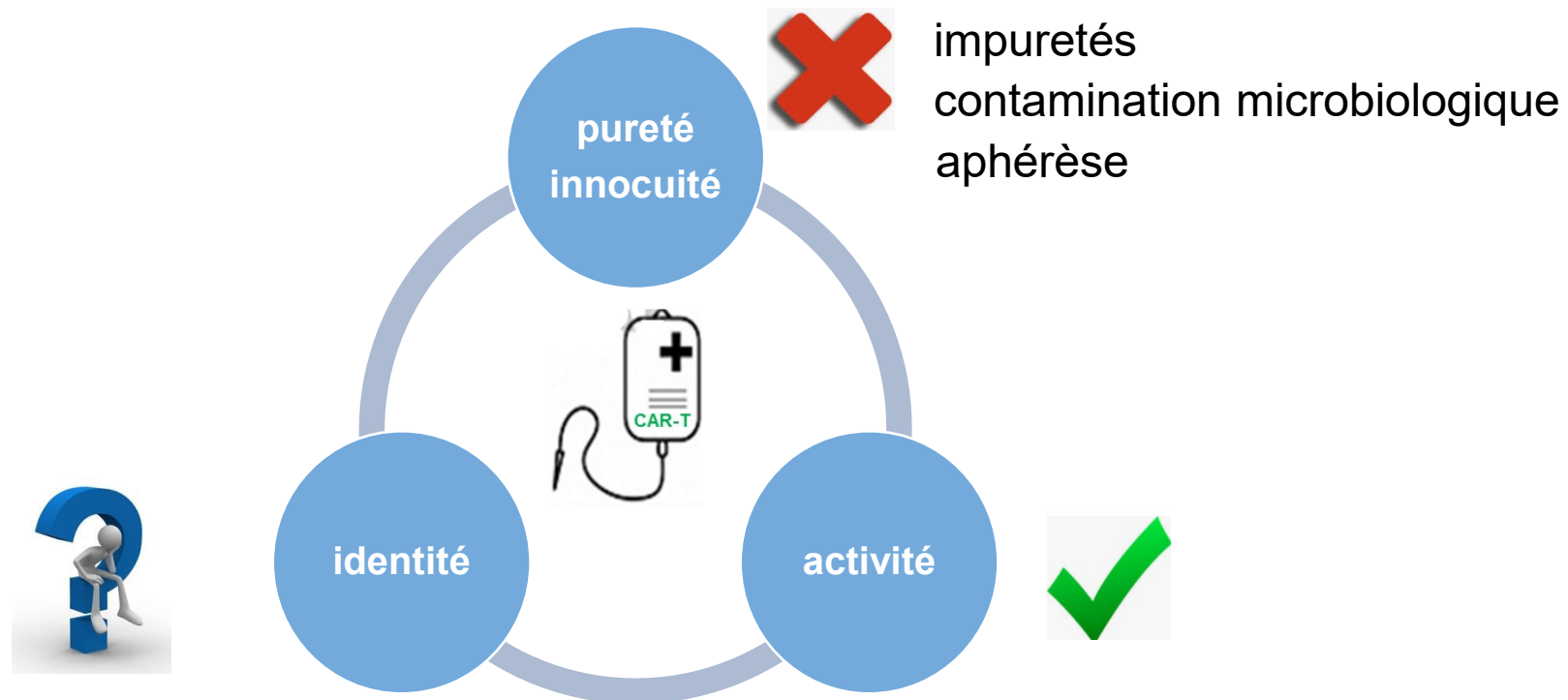
3 nombre de cellules viables anti-CD19 CAR T

6 viabilité cellulaire
- 2 OOS = 77% < 80%
- 4 OOS [67,6-69,9] < 70%

1 IFN γ résiduel

OOS-CAR T et autres non conformités **Recommandations**

■ Définir des critères de libération



- aspect visuel
- nombre de copies du vecteur

- nombre et % de cellules viables
- IFN γ résiduel

OOS-CAR T et autres non conformités **Recommandations**

■ Améliorer le processus de production

- ✎ les “défaillances de production” et les documenter
- ↗ qualité de l’aphérèse
 - aphérèse précoce, lignes antérieures de chimiothérapie, wash out pré-aphérèse
 - ⇒ *cryoconservation de LT au diagnostic chez les patients à risques élevés ?*

■ Améliorer la gestion des autres non conformités et l’information



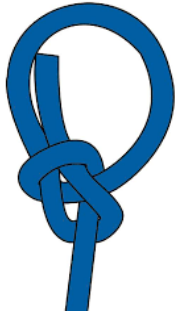
- poche fissurée

- scellé-cassé

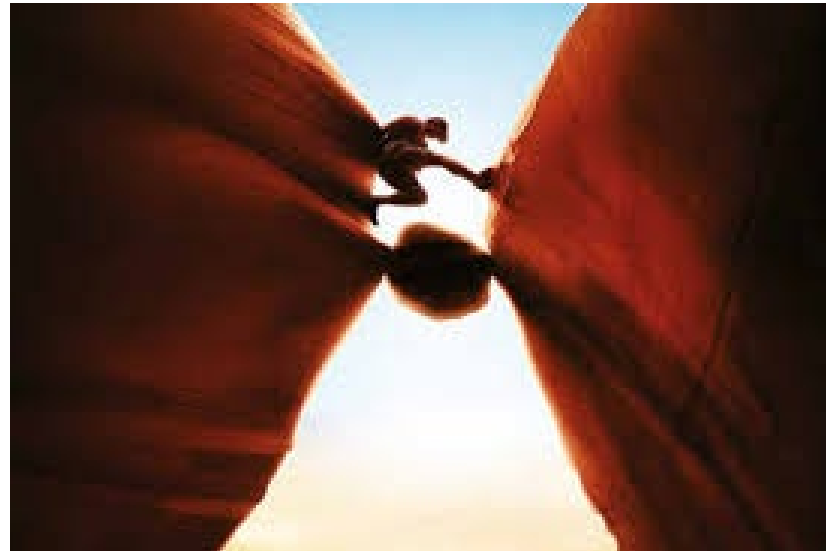
- une poche de secours est-elle disponible pour le patient sur le site de production ?

Quizz

- **Question 3** : Pendant combien de temps la société est-elle prête à payer une corde au prix de 320 000 € pour sauver combien de Aron Ralston?

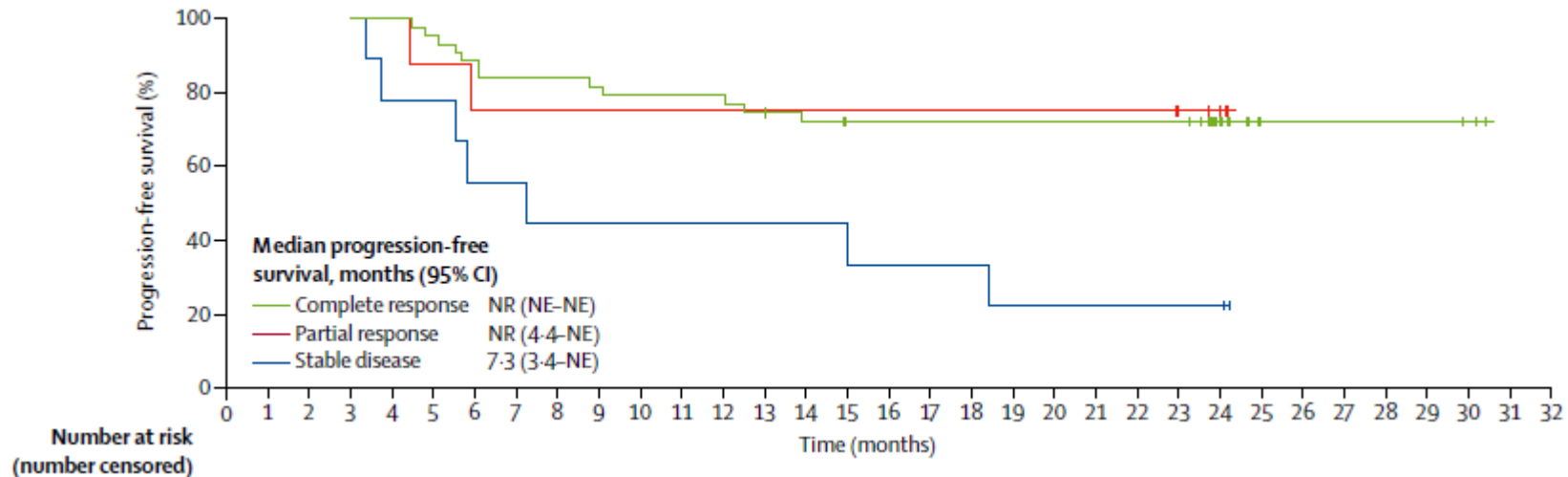


320 000 €



OOS-CAR T et autres non conformités **Recommandations**

- **Pour reproduire les courbes de survie des essais cliniques aux populations de patients en vie réelle ...**



Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial - *Frederick L Locke et al. Lancet Oncol 2019; 20: 31–42*

- **Modalités de financement adaptées pour les CAR-T ?**
... et modalités de facturation spécifiques pour les OOS CAR-T ?