

# CAR T-cells : Unité de Thérapie Cellulaire, Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) : rôles et responsabilités de chacun

## & Impacts organisationnels

**Jérôme LARGHERO**

Département de Biothérapies Cellulaires et Tissulaires  
Centre Meary de Thérapie Cellulaire et Génique de l'AP-HP  
CIC de Biothérapies et Inserm UMR976  
Hôpital Saint-Louis, Université Paris Diderot

**Isabelle MADELAINE - CHAMBRIN**

Pharmacie  
Hôpital Saint-Louis

# Liens d'intérêts :

- Jerome Larghero: expertise pour les laboratoires Novartis, Gilead, Celgene, Takeda, Bellicum Pharma
- Isabelle Madelaine-Chambrin: Astra – Zeneca, BMS, Celgene, Gilead, Jazz, Novartis, Roche

# La gestion hospitalière des CAR-T cells

Qui sont les acteurs ?

Organismes de recherche - Equipes de recherche - Universités



Hôpital  
Services cliniques  
Aphérèse  
Unité de Thérapie Cellulaire  
Pharmacie  
Laboratoires

Plateformes de Thérapie  
Génique et Cellulaire



Compagnies  
pharmaceutiques

Les CAR-T  
similaires aux  
autres  
médicaments ?



Les “Médicaments de Thérapie Innovante” (MTI)  
(Directive 2001/83/CE modifiée)

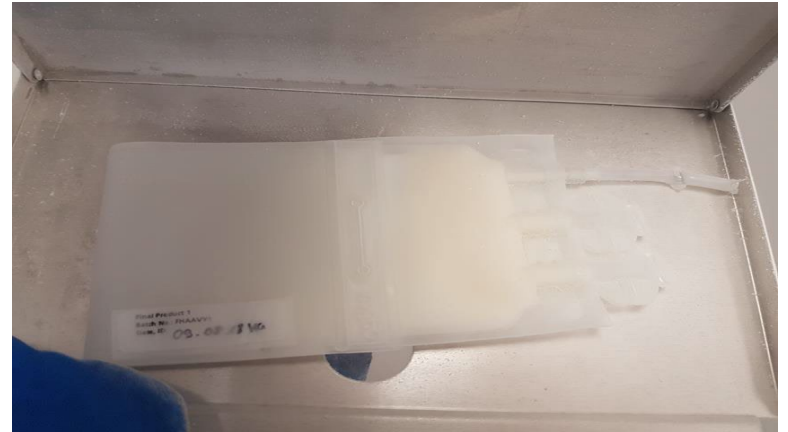
- Nouvelle classe de médicaments, mais toujours des MEDICAMENTS !
- Mais ces nouveaux médicaments ne sont pas « classiques » et recouvrent de multiples réglementations !

# 4 catégories de médicaments MTI / ATMP

- **Thérapie cellulaire somatique**
- **Thérapie génique** ← **CAR = cellules génétiquement modifiées**
- **Ingénierie tissulaire**
- **Combinés de thérapie innovante**

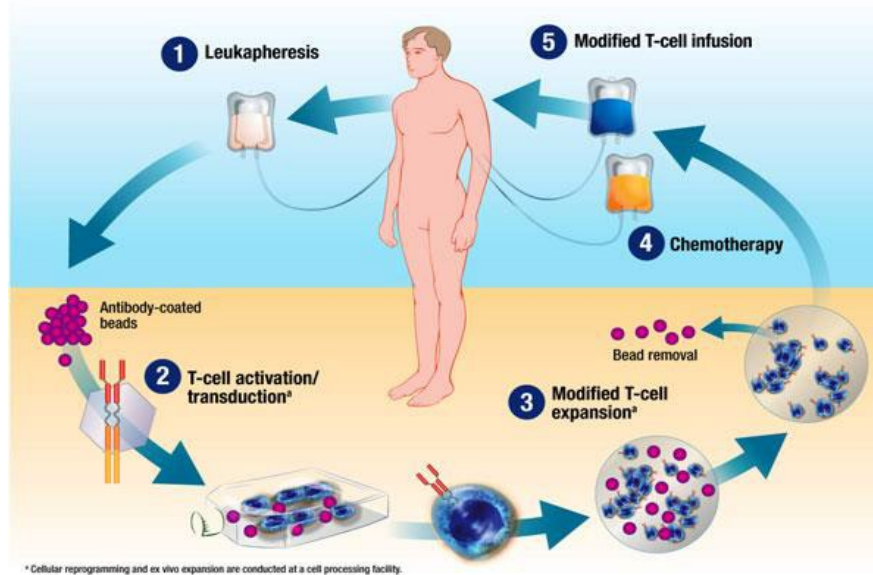
Directive européenne 1394/2007 du 13 novembre 2007  
transposée dans la Loi n°2011-302 du 22 mars 2011

Décret 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux  
médicaments de thérapie innovante



Produit d'aphérèse  
Unité d'aphérèse

Produit cellulaire  
Unité de thérapie cellulaire



Médicament  
PUI

Matière première = cellules vivantes

Produit fini = matière première modifiée = OGM

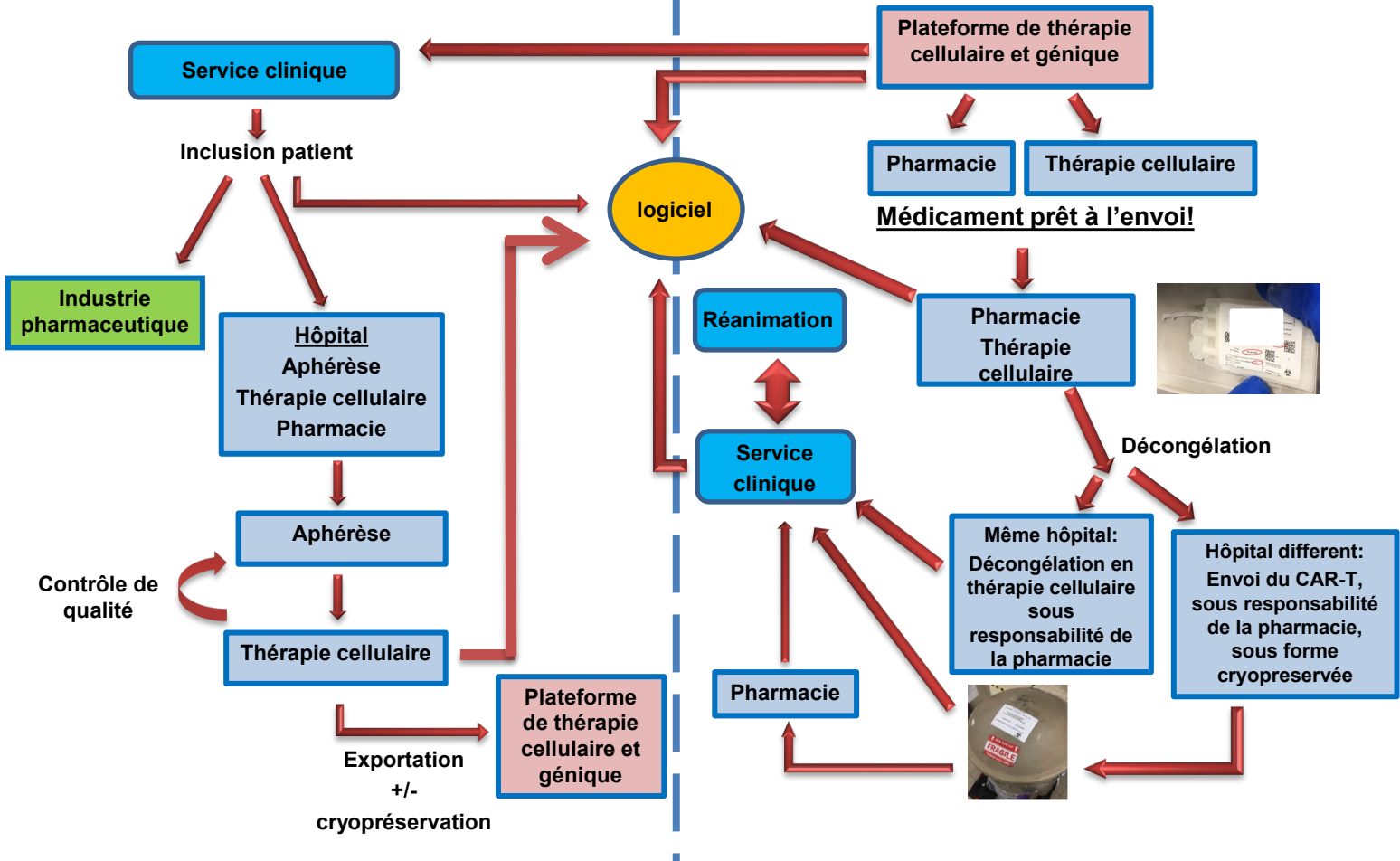
Industriel = EP

Industriel = EP

Un médicament après plusieurs statuts

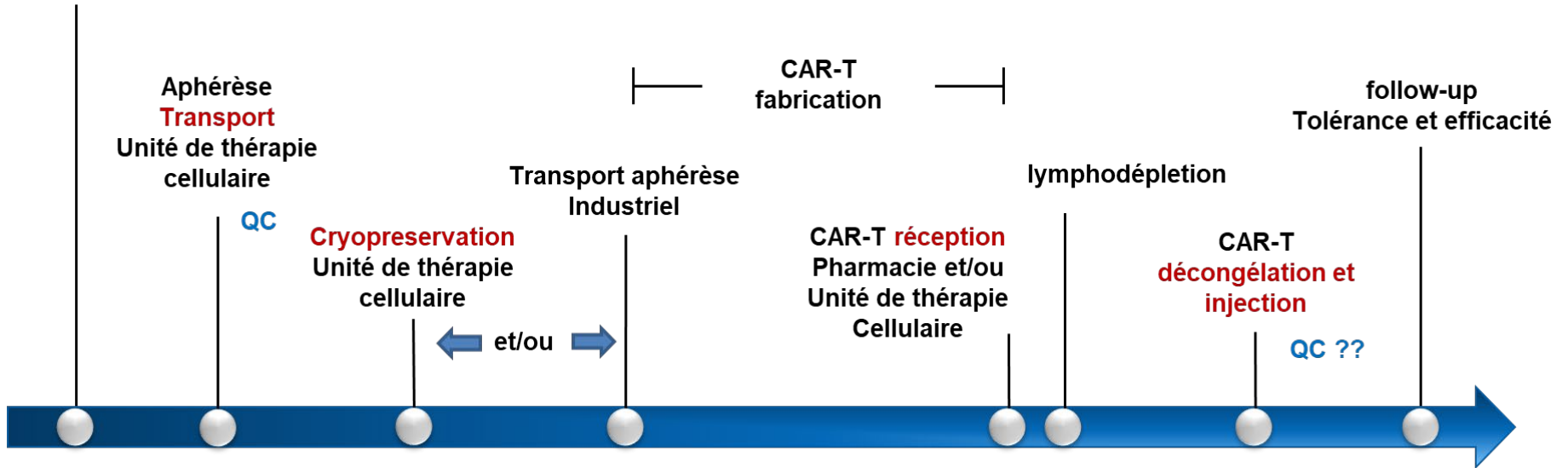
**Bonnes Pratiques Tissus Cellules**

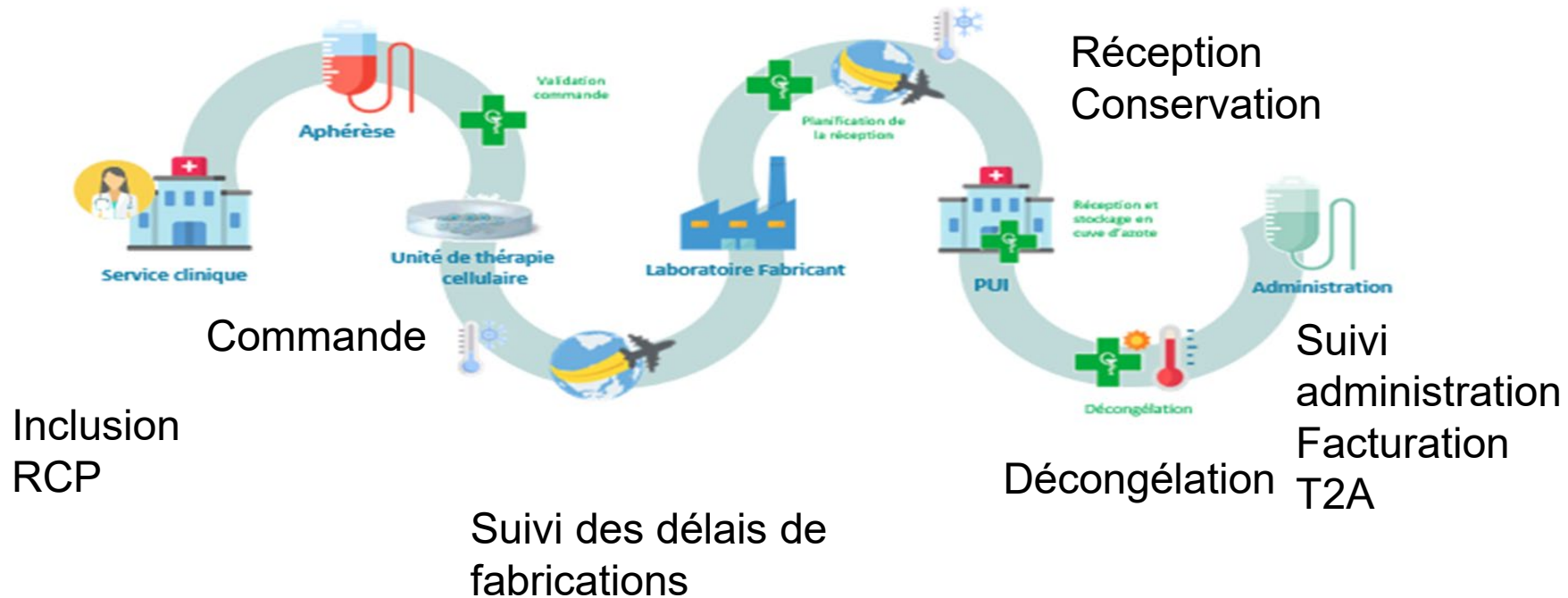
*Bonnes Pratiques de Préparation  
Bonnes Pratiques de Fabrication*



## De nombreuses étapes “à risque”!

Aphérèse





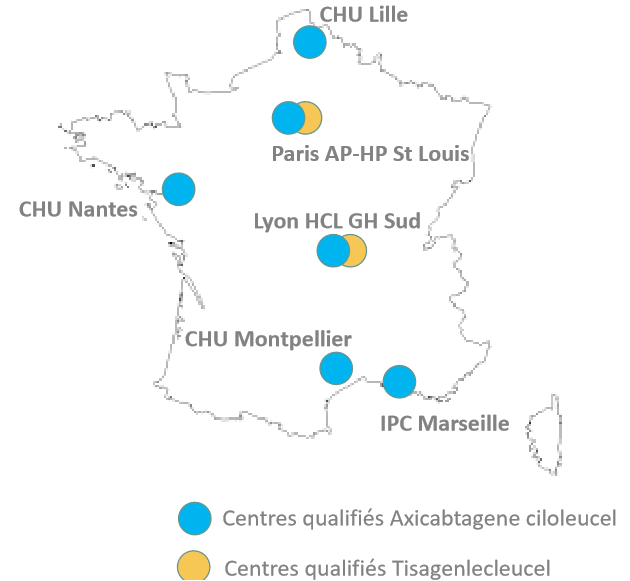
## Rôles du pharmacien hospitalier



# Habilitation

Arrêté qui limite l'utilisation !

- Centre de greffe allogénique
- Réanimation
- Neurologue
- UTC
- PUI
- Etablissement demande l'habilitation à l'ARS



Arrêtés du 28 mars 2019 modifié le 8 août 2019

# Dossier ARS

- Dossier quasi unique : concertation des ARS
  - Convention si nécessaire
  - Procédures
    - Conservation
    - Décongélation
  - Moyens humains : statut, formation, habilitation, ratio
- Visite ou examen du dossier
  - Délais de 4 mois !
- Autorisation
  - *de facto* pour ceux qui font déjà !
  - Visite pour ceux qui n'ont pas commencé
  - Soumise à un dépôt rapide du dossier de modification de la PUI pour les activités à risque ou « autorisation MTI »

# Autorisation pour les PUI

- Arrêté CART

PUI autorisée à la reconstitution des MTI (décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur) ou convention avec établissement ou organisme autorisé pour la conservation, la reconstitution ou la mise sous forme appropriée (Article R5126-25 CSP)

- Décret d'autorisation des PUI du 23 mai 2019

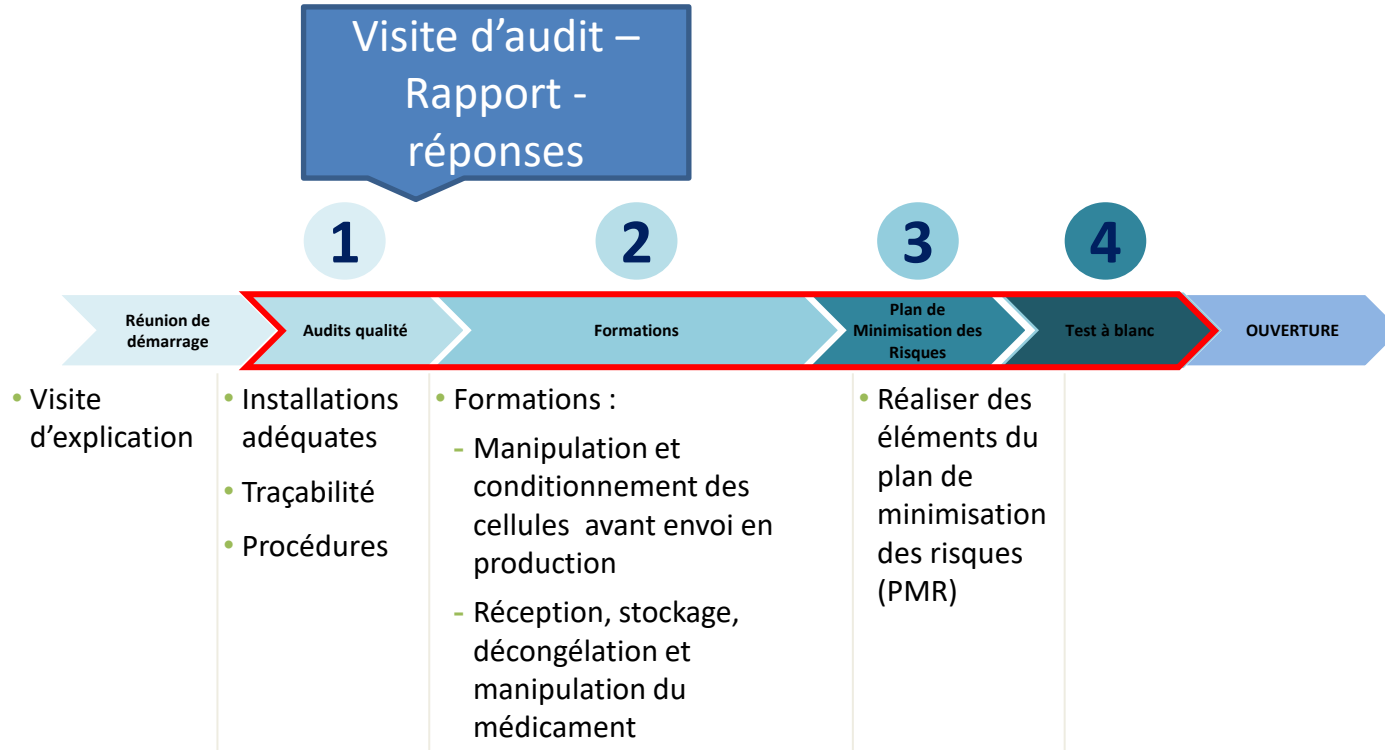
- Activité MTI soumise à autorisation « Médicaments à risque »

- Médicaments commercialisés

- Recherche Clinique

- Avant 2021

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



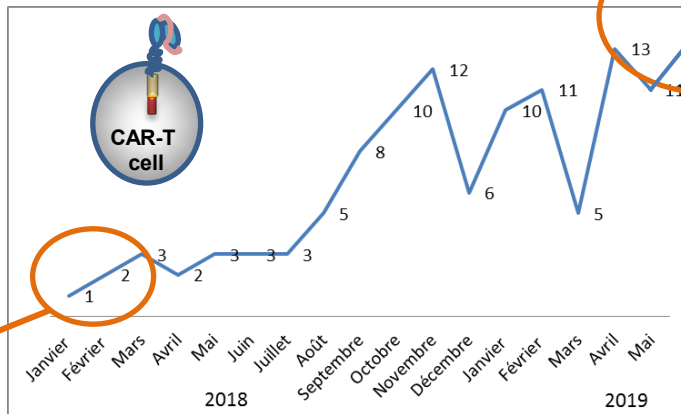
Etapes de la qualification

# Problèmes posés

- Pas d'harmonisation entre les laboratoires
  - Procédures demandées
  - Rédactions de procédures avant d'avoir fait au moins une fois !
- Pas d'harmonisation entre les centres
  - Procédures demandées
  - Process
- Mesure de la capacité des centres à faire !
- Requalification annuelle
  - Gilead
  - Novartis : fonction des inclusions et des dysfonctionnements
- Formations qualifiantes
  - PGR
  - Théorique
  - Logiciel de traçabilité internet

# Impacts organisationnels

- PUI: 2 pharmaciens
- Thérapie cellulaire: 2PM, 1 ou 2PNM
- Libérer du temps pour cette nouvelle activité



- ✓ Mise en place
- ✓ Audits de mise en place CAR-T en essais cliniques
- ✓ Audits de mise en place CAR-T AMM
  - ✓ Audits annuels
- ✓ Autant d'audits que d'industriels impliqués...!

- PUI: 4 pharmaciens
- Thérapie cellulaire: Une activité en tant que telle
  - 3 PM, 1 interne
  - 7 à 8 technicien(ne)s
  - 1 salle blanche dédiée CAR-T
- Libérer beaucoup (beaucoup!) temps pour cette nouvelle activité (qui s'ajoute à l'activité d'auto et d'allogreffe)

# Impacts organisationnels

## Stockage

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

# Circuit PUI

## Avec convention / UTC ou EFS

- Compétences partagées
- Investissements moindre
  - Zone pour cuve
  - Cuves
  - ZAC pour reconstitution
- Rédaction d'une convention
- UTC disponible et à proximité

→ Pas d'unicité de lieu

## Autonome

- Investissements avec modification de la PUI
  - Zone pour cuve
  - Cuves
  - Zac spécifique pour reconstitution
- Unicité de lieu
- Permanence à organiser
- Formation et permanence pour Azote

→ Travaux / délais / coût



# Impacts organisationnels

## Stockage

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

## Réception

- A organiser en amont !
- Réception par les (double vérification !) pharmaciens de la PUI et la thérapie cellulaire.
- Risques de manipulation des poches.
- Vérifier et photographier la poche.

## Décongélation

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



**Il faut absolument prendre conscience du caractère très chronophage de cette activité.**

# Impacts organisationnels

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

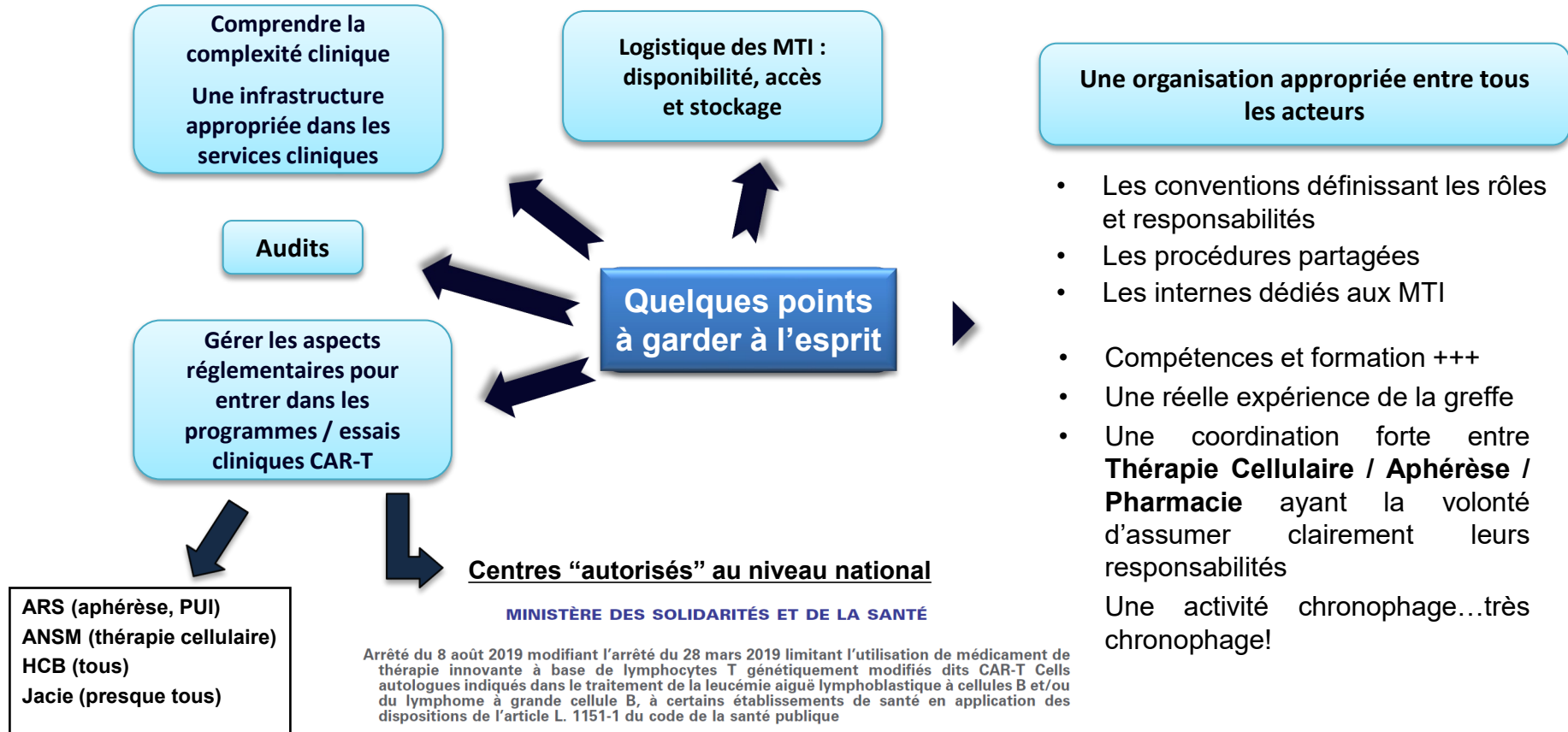
Un petit conseil:  
Pensez à augmenter la capacité de votre boîte mail!!

# Impact organisationnel pour la PEC

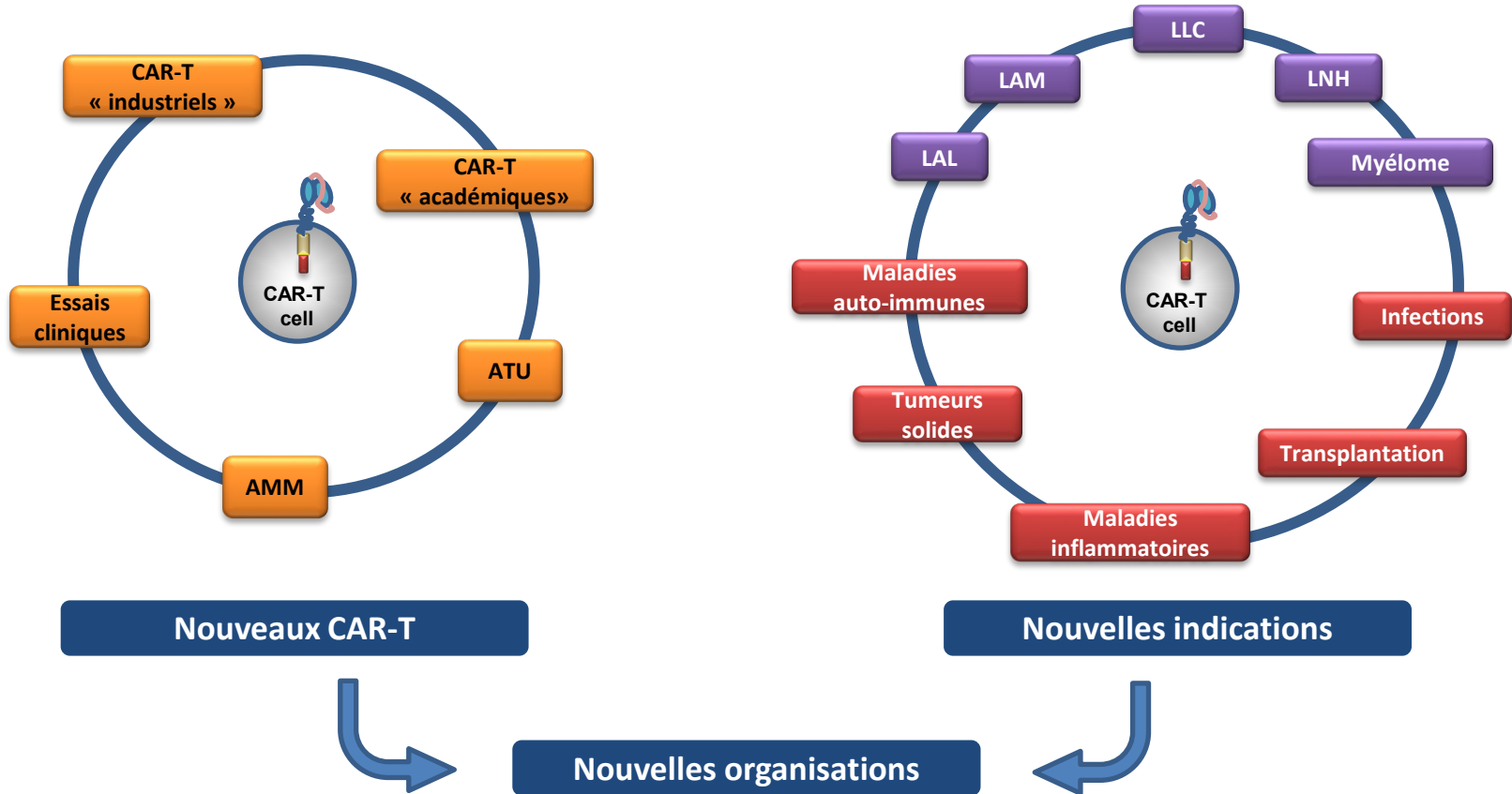
PEC par SS subordonnée au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription (médecin ayant prescrit !) – 4 fois par an (mars/juin/sept/dec)

- Tout au long du parcours
  - Eligibilité
  - ATCD
- A J28, J100, M6 puis tous les 6 mois
  - ESI
  - Efficacité
  - Décès en lien ou non avec les CART
- PUI
  - Date de la commande
  - Date de la décongélation
  - Nombre de cellules
  - Tocili : nombre de mg injectés !

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



# Perspectives....donc nouveaux impacts organisationnels



## Unité de Thérapie Cellulaire

**Saint-Louis Hospital**  
**Dr Miryam Mebarki**  
**Dr Eden Schwartz**  
**L'équipe!**

## Aphérèse

**Saint-Louis Hospital**  
**Dr Anne Brignier**  
**Dr Nathalie Parquet**

**Robert Debré Hospital**  
**Dr Emmanuelle Lesprit**

## Pharmacie

**Saint-Louis Hospital**  
**Dr Isabelle Madelaine**  
**Dr Claire Davoine**  
**Dr Marie Korostelev**  
**Et des internes très  
motivés ...**

**Robert Debré Hospital**  
**Dr Olivier Bourdon**  
**Dr Julie Roupert**

## Industriels

## Services cliniques

**Robert Debré Hospital**  
Hemato-Immunology  
**Pr André Baruchel**

**Saint-Louis Hospital**  
*Young Adults Hematology*  
**Pr Nicolas Boissel**

**Saint-Louis Hospital**  
Onco-Hematology  
**Pr Catherine Thieblemont**

**Saint-Louis Hospital**  
Immunology  
**Pr Bertrand Arnulf**

**Saint-Louis Hospital**  
Intensive Care Unit  
**Pr Elie Azoulay**