

Analyse de risque du circuit d'un Médicament de Thérapie Innovante à l'hôpital : les CAR-T cells

Chloé Talarmin

Unité de Thérapie Cellulaire
Pr J. Larghero, Dr M. Mebarki

Pharmacie à Usage Intérieur
Dr I. Madelaine, Dr F. Cartier
Hôpital Saint-Louis



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

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

du 9 au 11 oct 2019
Palais des Papes - Avignon



I. Introduction



Principe général de fabrication des cellules CAR-T²

Médicament de Thérapie Innovante (MTI)¹ → classification en Thérapie Génique
Médicament issu de la biotechnologie / OGM
Deux indications ayant l'AMM : **Leucémie Aigue Lymphoblastique** et **Lymphome**
Efficacité ↗ mais des effets indésirables graves

II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

- **Contexte :**

- Complexité (≠ médicaments dits « classiques »)
- Faible recul de l'utilisation de ces MTI en France
- Coûts très élevés
- Chronophage
- Pluridisciplinaire : Cliniciens, Service d'aphérèse, Unité de Thérapie Cellulaire, PUI

- **Objectif :**

- Mise en place d'une analyse de risque du circuit des CAR-T cells dans le cadre d'essais cliniques puis de l'AMM à l'hôpital Saint-Louis

- **Intérêt :**

- Démarche d'amélioration continue de la qualité et sécurité des produits

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

- Constitution d'un groupe de travail pluridisciplinaire



- Élaboration d'une cartographie de processus à l'aide de fiches processus
 - Élément important de la démarche qualité
 - Description du processus
 - Identification des données d'entrée et de sortie du processus
 - Cartographie → vue globale du fonctionnement et des processus

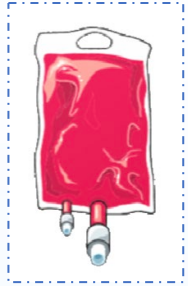
Méthode d'analyse de risque¹ :

- **AMDEC** : Analyse des **M**odes de **D**éfaillances, de leurs **E**ffets et de leur **C**riticité
- Étapes :
 1. Description des *étapes processus* (données d'entrée et de sortie)
 2. Identification des *risques/défaillances et leurs causes*
 3. Évaluation de la *criticité des défaillances*

Gravité x Fréquence x Détectabilité



IV. RÉSULTATS : Elaboration du circuit à l'hôpital des CAR-T cells AUTOLOGUES



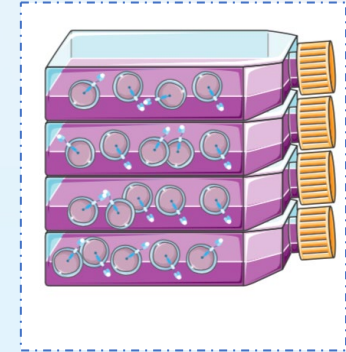
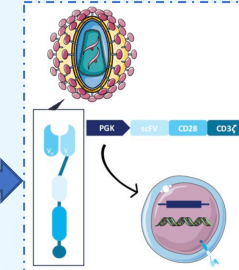
Réception du prélèvement d'Aphérèse à l'UTC



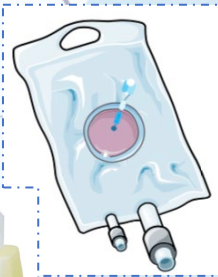
CQ du prélèvement
+/- Congélation,
+/- Cryoconservation



Envoi à l'établissement pharmaceutique :
- Produit Frais
- Produit cryoconservé



Fabrication CAR-T cells
Grade GMP
Modification Substantielle



Décongélation
Libération du MTI



Réception du MTI
Stockage en cuve d'azote du 9 au 11 oct 2019
Partenariat UTC/PUI



IV. RÉSULTATS

- **Résultats de l'analyse de risque selon la méthode**
- **d'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité**

Pour les **7 étapes** d'analyse de risque, nous avons identifié :

- 21 risques mineurs
- 46 risques modérés
- **26 risques significatifs**
- 0 risque majeur

Après la mise en place des plans d'actions :

- 44 risques mineurs
- 42 risques modérés
- **7 risques significatifs**
- 0 risque majeur

Les actions correctives et préventives :

FAIT

Procédures, Modes opératoires, nouveau support de prescription des CMN, fiche d'administration pour les infirmières, partenariat

Formation + évaluation

EN COURS

Formation au risque anoxie du personnel de la PUI

Phase Test du logiciel informatique

Interface du logiciel information pour le stockage en cuve d'azote

Utilisateur : Chloé Talarmin - BASE DE TEST

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

CAR-T Cells Gestion des Cuves

BSC PTC MTI SMQ

Gestion des Cuves

Cuves PTC et MTI

Gestion des stocks Produits
Cuves BSC
Cuves PTC et MTI
Inventaire des poches en cuves
Audit trail

Cryosmart
CryoSmart

Paramètres :

Type de préparation :

N° Cuve :

N° de Don : Go

Caractéristiques de la cuve :

Contenu de la cuve :

Nb de racks =
Total emplacements =
Emplacements occupés =
Taux de remplissage =

Légende :

- Rack vide
- Rack incomplet
- Rack plein

Cliquez sur les racks pour visualiser leur contenu.

Cuve :
Sous titre

1	4	8	12	17	23	28	32
2	5	9	13	18	24	29	33
3	6	10	14	19	25	30	34
7	11	15	20	26	31	35	36
		16	21	27			
			22				

Rack :

Formation des pharmaciens de la PUI à la décongélation



- Suivi d'un questionnaire d'évaluation des formations
- Mise en place de contrôle de la température et microbiologique du bain-marie

IV. DISCUSSION & CONCLUSION

- Analyse de risque → réduire la fréquence, augmenter la détectabilité et minimiser l'impact des risques mis en évidence
- Meilleure gestion et amélioration de notre circuit
- ↑ Sécurité d'utilisation pour les patients
- Réponses à des exigences réglementaires (BPP, BPF, BPTC)
- Possibilité de transposer cette analyse à d'autres essais cliniques et autres CAR-T cells

À la PUI :

- Steven Kerob
- François Cartier
- Isabelle Madelaine
- Corine
- Claire Davoine

Les Cliniciens :

- André Baruchel
- Nicolas Boissel
- Nathalie Parquet
- Anne Brignier
- Les infirmières

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



À l'UTC :

- Jérôme Larghero
- Miryam Mebarki
- Valérie Vanneaux
- Nicolas Ferry
- André Desproges
- Lorène Magdelonette
- Véronique Delasse
- Valérie Hubert
- Corinne Maréchal
- L'ensemble des techniciens