

UNICANCER



Centre
Eugène Marquis
RENNES

Médicaments de Thérapie Innovante

—

*Retour d'expérience Centre Eugène Marquis
et CHU de Rennes*

UNICANCER

Groupe des Centres de Lutte Contre le Cancer

Charles-Patrick Mortier – Interne en pharmacie



Médicaments de Thérapie Innovante

Retour d'expérience Centre Eugène Marquis et CHU de Rennes

I. Généralités

II. Pexastimogene devacirepvec

III. Mode opératoire

- Principe
- Elaboration
- Risques particuliers
 - Manipulation carboglace
 - Uniformité concentration
 - Sécurité manipulateur
 - Dispersion environnementale
 - Effets indésirables

IV. Problématiques autres centres

V. Cas de CAR T-Cells

VI. Conclusion

I. Généralités

- Règlement européen n°1394/2007
 - Cadre harmonisé
 - AMM centralisée
 - Supervision du Committee for Advanced Therapeutics (CAT)
- 4 types de MTI
 - *Médicaments de thérapie génique*
 - *Médicament de thérapie cellulaire somatique*
 - *Médicament issu de l'ingénierie tissulaire et cellulaire*
 - *Médicaments combinés de thérapie innovante*
- Différencier MTI et Préparation cellulaire
 - ✓ Modification cellulaire substantielle
ET / OU
 - ✓ Fonction différente du tissu d'origine
 - MTI



II. Pexastimogene devacirepvec

A. Indication

- Carcinome Hépatocellulaire
- Administration intra-tumorale

B. Réglementation

- MTI
- OGM
 - Virus de la vaccine modifié
 - Recommandations Haut Conseil Biotechnologies

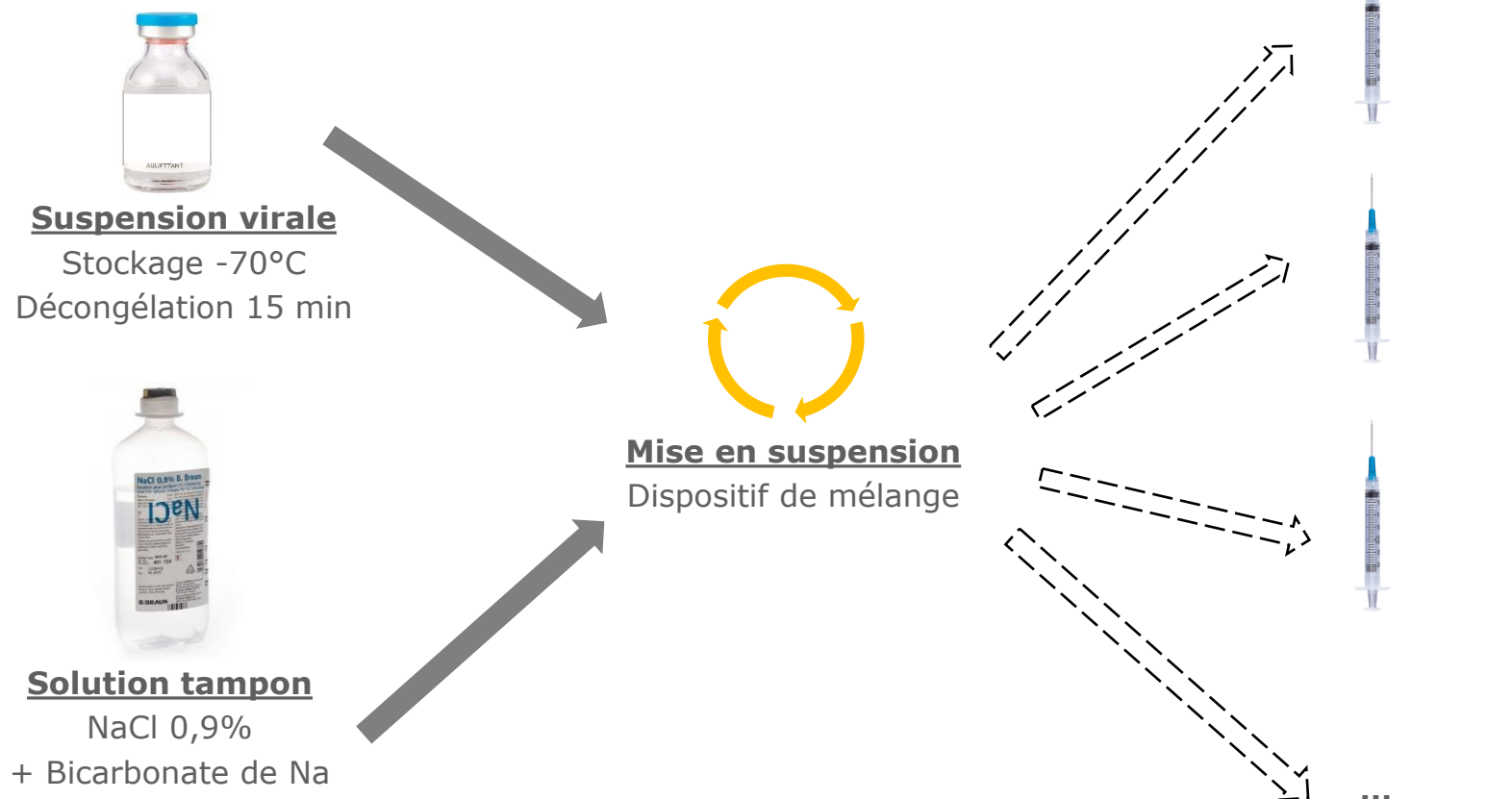
C. Locaux et équipements

- ZAC Classe C dédiée virus oncolytiques
- Pièce de préparation en dépression - Confinement
- PSM IIb

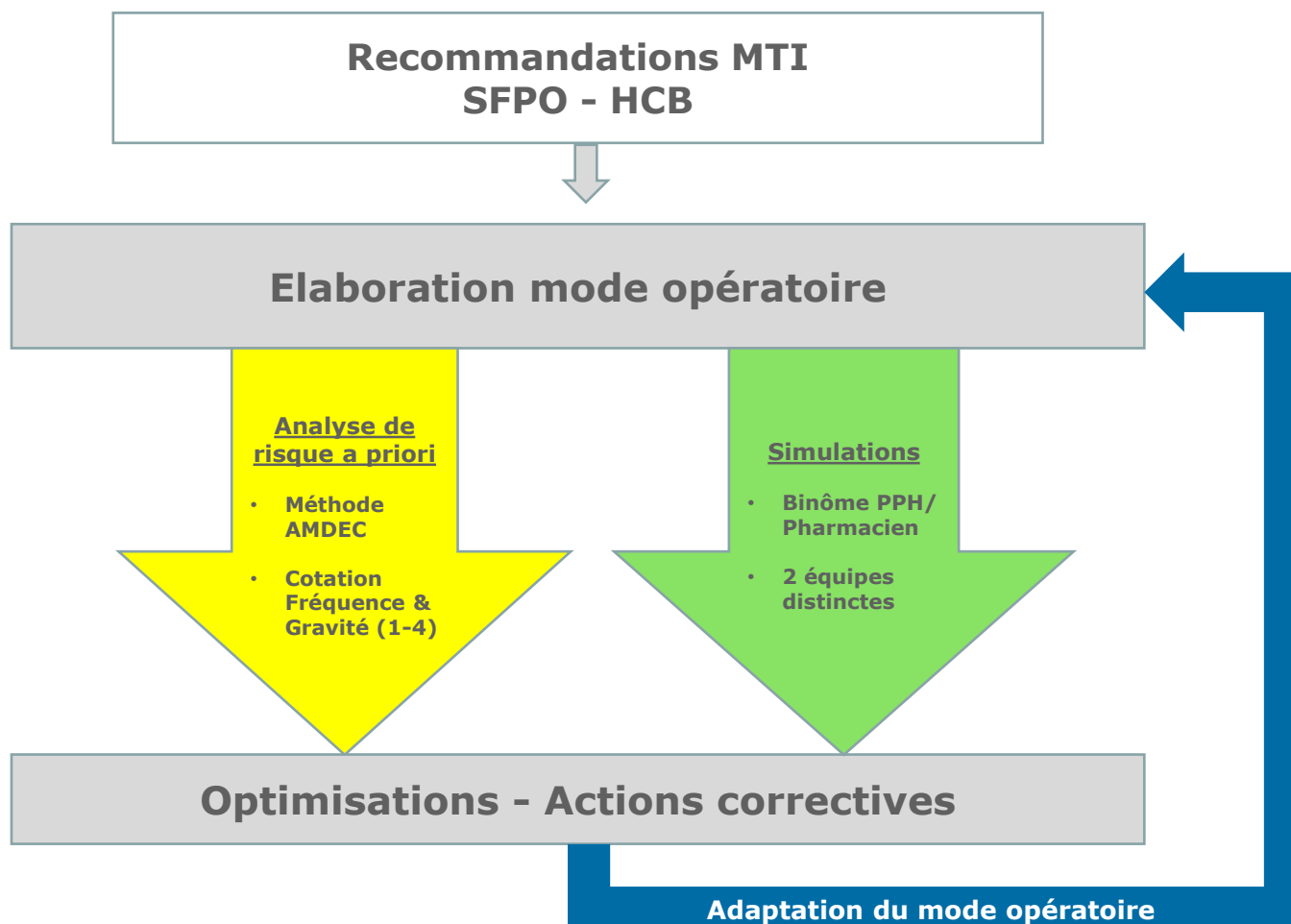
Médicaments de Thérapie Innovante

Retour d'expérience Centre Eugène Marquis et CHU de Rennes

III. Mode opératoire - Principe



III. Mode opératoire - Elaboration



Médicaments de Thérapie Innovante

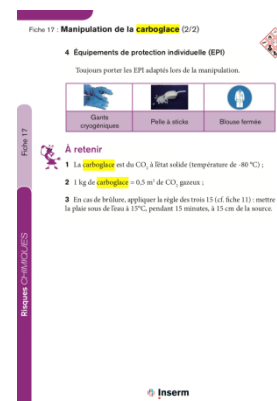
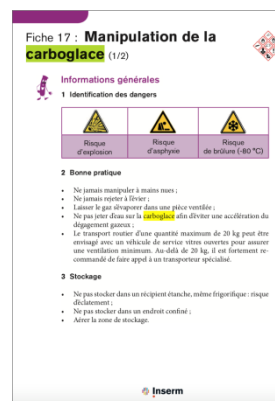
Retour d'expérience Centre Eugène Marquis et CHU de Rennes

III. Mode opératoire – Risques particuliers

A. Manipulation carboglace / azote liquide

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand,	Mode de détailleur	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives
	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Manipulation en présence de carboglace ou azote liquide	Effet indésirable lié à la carboglace (Brûlure, gelure...)	Dommages corporels	Défaut formation	4	2	8	Procédure Manipulation carboglace et azote liquide	-
			Absence EPI	Dommages corporels		4	2	8		-

- Cryo brûlure: Mise à disposition d'EPI adaptés (gants, visière...)
- Asphyxie: Manipulation en locaux ventilés
- Formation ++
- Fiches INSERM



III. Mode opératoire - Risques particuliers

B. Seringues de concentrations non-uniformes

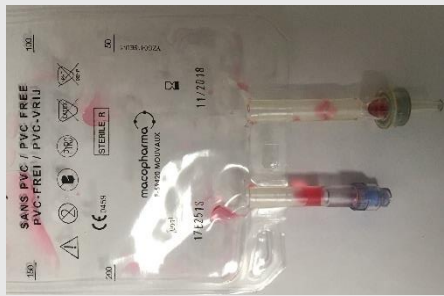
DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand, comment)	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICi		Mesures correctives
Préparation	Préparateur en pharmacie	Transfert suspension virale dans dispositif de mélange	Mauvaise homogénéisation du mélange virus- tampon	Seringues de concentration différentes.	Dispositif de mélange non adapté.	4	3	12	X	Utilisation de dispositif de mélange adapté au volume total

- Optimisation de l'homogénéité de la suspension mère
- Limitation du volume mort du dispositif mélangeur
- Choix dispositif mélangeur

III. Etude de risques – Risques particuliers

B. Seringues de concentrations non-uniformes

- Choix dispositif de mélange

Dispositif	Poche vide	Flacon vide	Seringues + Robinet 3 voies
			
	Ø aiguille	Volume mort faible Homogénéisation	Faible volume mort
	Volume mort	Manipulation à l'aiguille	Non adapté si > 60ml

Solution retenue:

- Volume total nécessaire < 60ml → **Seringues + Robinet 3 voies**
- Volume total nécessaire > 60ml → **Poche vide**

III. Etude de risques – Risques particuliers

C. Sécurité du manipulateur

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS Mesures correctives
Circuit Patient (sous)	QUI	Etapas de prises en charge (où,	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICi		
Préparation	Préparateur en pharmacie	Préparation	Piqûre accidentelle	Réaction cutanée dans les 4 semaines suivant l'exposition.		4	2	8	Procédure exposition accidentelle du soignant. Si apparition pustule: procédure PEC pustules patient	Limiter recours aux aiguilles

- Formation PPH (Présentation essai, risques, mise en situation...)
- Limiter recours aux aiguilles
- Mise en place procédure de PEC
 - ✓ Soins locaux
 - ✓ Equipe Opérationnelle d'hygiène établissement
 - ✓ Lien avec le service d'infectiologie du CHU en cas de réaction grave

III. Etude de risques – Risques particuliers

D. Dispersion environnementale

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (num)	QUI	Etapas de prise en charge (n°)	Modes de défaillance	Effets possibles	Causal	G	P	ICi		Mesures correctives
Prise en charge déchets	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Destruction matériel souillé	Destruction non conforme	Dispersion suspension virale dans l'environnement	Non respect procédure	1	1	1	-	Procédure destruction flacon virus oncolytique classe 1: DASRI avec mention OGM.

- Gestion déchets – Recommandations HCB
 - **OGM C1:** Filière DASRI classique + Mention « OGM » sur le fût
 - *OGM C2: Désactivation chimique (fonction OGM) ou thermique (autoclave dédié) puis filière DASRI*
 - *OGM C3: Non concernés en thérapeutique*



III. Etude de risques – Risques particuliers

E. Effets indésirables patient

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand, comment)	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives
Monitoring patient	Professionnel de santé	Effets indésirables	Apparition de pustules	Dispersion environnementale de particules virales		4	2	8	Protocole prise en charge CEM	-
			Réaction variolique grave	Séquelles ou Décès		4	1	4	Protocole prise en charge CEM / CHU	-

- Réaction variolique bénigne – Prise en charge CEM
 - Symptômes: Lésions pustuleuses cutanées +/- érosion muqueuse buccale
 - Prise en charge: Soins locaux, isolement chambre seule, protection contact complémentaire, FFP2 si lésions buccales, contact cellule hygiène
- Réaction variolique grave – Transfert CHU (USI, Maladies inf.)
 - Symptômes: Sepsis, manifestations neurologiques
 - Prise en charge: Immunoglobuline spécifiques anti-vaccin (ATUn) en IV

IV. Problématiques autres centres

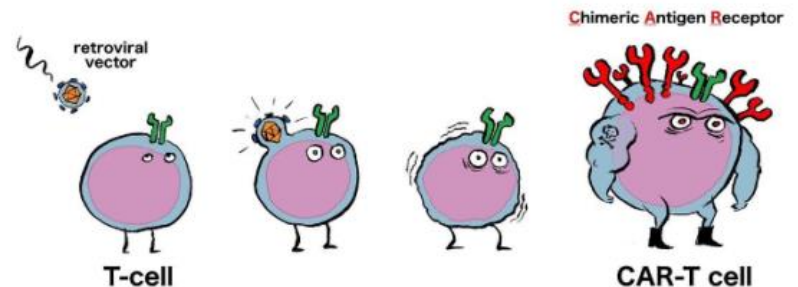
Résultats préliminaires enquête de thèse, nombre de centres répondeurs n=36

- Pas de locaux adaptés (ZAC dédiée)
- Nombreux intervenants, délais MEP rallongé
 - CHSCT, Médecine du travail...
- Traitement des déchets potentiellement complexe
- Service clinique adapté au confinement patient
- Appréhension des équipes
 - Exposition accidentelle (toxicité aiguë, chronique...)
 - Cytotoxiques + Radiopharmaceutiques + **MTI**
 - Cumulation des risques pour le PPH
 - Statut d'OGM
 - Délais préparation / administration très court (CAR T-Cells)

V. Cas des CAR T-Cells (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*)

- Indications: LAL B, LNH
- Principe:
 - Modification lymphocytes T autologues
 - Transfection vecteur rétroviral
 - Récepteur chimérique spécifique Ag cellules cancéreuses (CD19++)
 - Spécificité d'un MAB et cytotoxicité d'un lymphocyte T

Generating super-soldiers the production of CAR-T cells



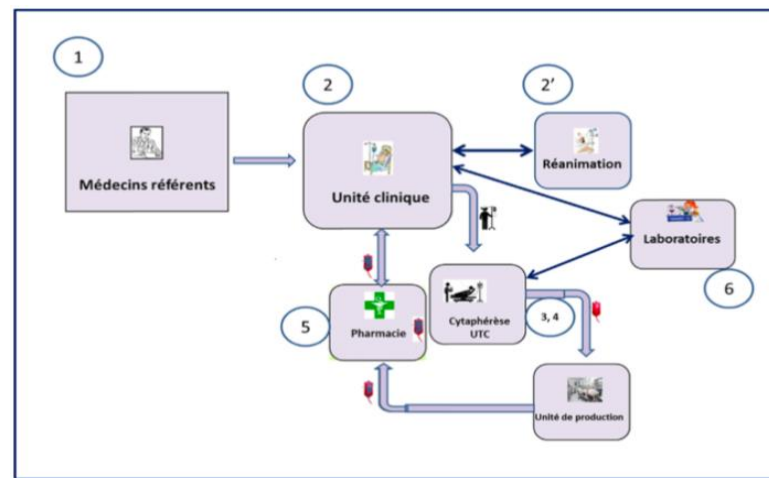
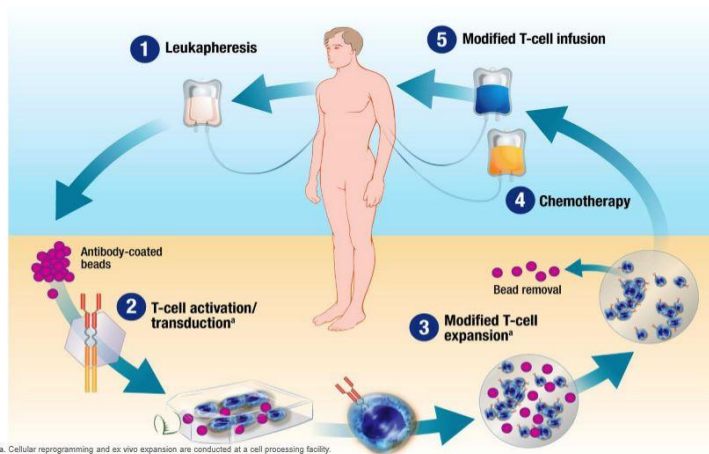
Médicaments de Thérapie Innovante

Retour d'expérience Centre Eugène Marquis et CHU de Rennes

V. Cas des CAR T-Cells (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*)

Circuit CAR T

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Cytaphérèse | 5. Conditionnement patient
⇒ Chimiothérapie (CPM +/- Fluda) |
| 2. Envoi unité de production
⇒ USA | 6. Décongélation (PUI ou UTC) |
| 3. Production (deux semaines) | 7. Administration |
| 4. Retour centre investigateur | 8. Gestion des EI
Lien USI / Place du Tocilizumab |





VI. Conclusion

- Techniques de manipulation classiques
 - ✓ Préparation solution tampon
 - ✓ Dilution flacon suspension virale dans tampon
 - ✓ Répartition 1 à 5 seringues
 - ✓ Décongélation poche avec monitoring température (CAR T)
- Mais contraintes spécifiques
 - ✓ Biologique: risque infectieux PPH / Patient
 - ✓ OGM: Confinement
 - ✓ Conservation très basse température
- Importance simulations et formations
 - ✓ Identification de problèmes non anticipés (matériel, gestion déchets...)
 - ✓ Gestion appréhension PPH



Médicaments de Thérapie Innovante
Retour d'expérience Centre Eugène Marquis et
CHU de Rennes

MERCI DE VOTRE ATTENTION