

# Médicaments de Thérapie Innovante : Des origines à la dispensation pharmaceutique en PUI



Cours DES internat Grand Est  
– Préparations et contrôles

Dr. Marechal Antonin  
Pharmacien

Reims - 25 septembre 2020

I° - Historique et Réglementation  
autour des MTI

2

II° - Les différentes catégories de MTI et  
exemples pratiques

III° - Circuit à la PUI des MTI



## I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Il faut savoir distinguer :

**Médicament**       $\neq$       **Produit thérapeutique**



- Responsable = Pharmacien  
(monopole pharmaceutique)



- 1 personne désignée responsable  
(pharmacien, médecin, biologiste,  
scientifique...)

- Définition Médicament « *biologique* » :

Un **médicament biologique** est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains (...), les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe (...) *Directive Européenne 2003/63/CE*

## I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Les différents produits biologiques :

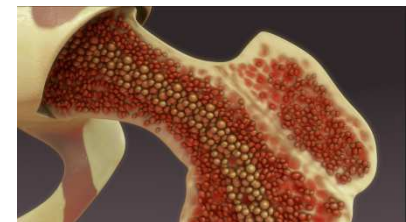
❖ Les organes et la transplantation



❖ Le sang et les transfusions



❖ Les tissus et les cellules pour les « greffes »



## I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Historiquement : activités régulées au niveau national pour chaque pays
- Directives Européennes demandent aux Etats-Membres de l'EU de définir les « autorités compétentes » : Opérateurs/Régulateurs
- ❖ **Organes / Transplantation**  
opérateur : Agence de Biomédecine  
autorités réglementaires : Agence de Biomédecine et ANSM
  - ❖ **Sang / Transfusion**  
opérateur : Etablissement Français du Sang E.F.S  
autorité réglementaire : ANSM
  - ❖ **Greffe tissus-cellules :**  
opérateurs : banques de tissus/cellules et E.F.S  
autorité réglementaire : ANSM

## I.1 Les médicaments et les produits biologiques

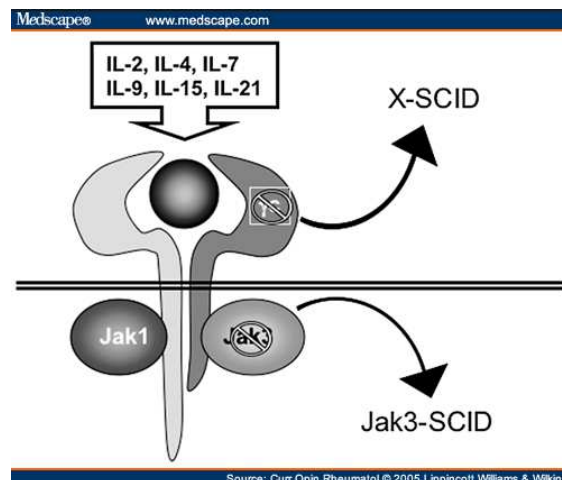
- Dans les années fin 90/2000 : émergence de « nouveaux produits » génique et cellulaire dans la thérapie humaine :
  - Vectorisation d'un gène pour restaurer une fonction cellulaire → développement de la **thérapie génique**
  - Utilisation de cellules « manipulées » pour acquérir un effet thérapeutique → développement de la **thérapie cellulaire**

## I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Développement de la thérapie génique (années 2000) :

### **SCID-X** : ImmunoDéficiency Sévère Combiné liée au chromosome X

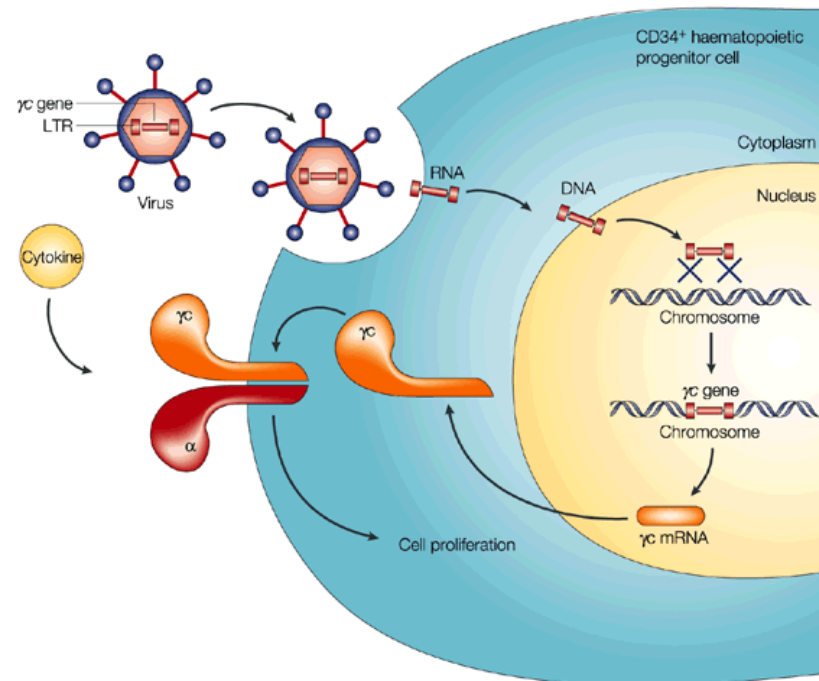
- Altération du gène codant pour une chaîne Gamma-C du récepteur aux cytokines
- Récepteur non fonctionnel des cellules CD34+ progénitrices
- Absence de développement de Ly B et Ly T
- Sujet à haut risque d'infection



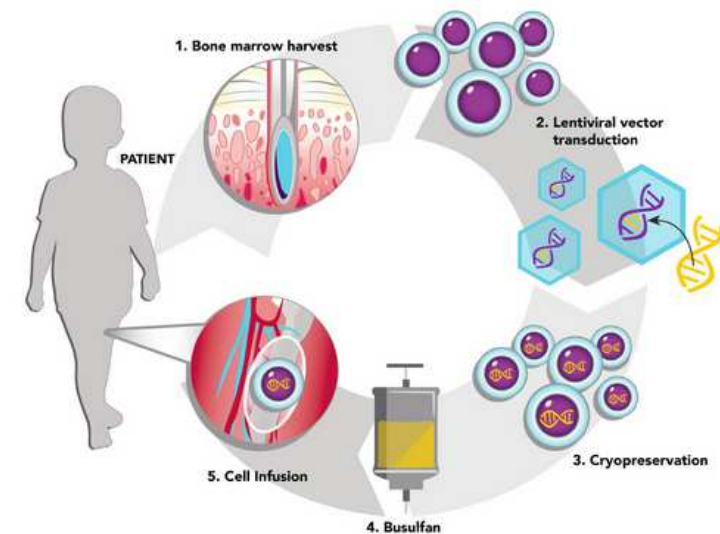
# I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Développement de la thérapie génique :

**SCID-X** : transfert séquence génique « thérapeutique » par un vecteur viral



## GENE THERAPY FOR X-LINKED SCID





# I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Développement de la thérapie génique :

## SCID-X : et les risques...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Efficacy of Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency

Salima Hacein-Bey-Abina, Pharm.D., Ph.D., Julia Hauer, M.D., Annick Lim, M.Sci., Capucine Picard, M.D., Ph.D., Gary P. Wang, M.D., Ph.D., Charles C. Berry, Ph.D., Chantal Martinache, M.Sci., Frédéric Rieux-Laucat, Ph.D., Sylvain Latour, Ph.D., Bernd H. Belohradsky, M.D., Lily Leiva, Ph.D., Ricardo Sorensen, M.D., Marianne Debré, M.D., Jean Laurent Casanova, M.D., Ph.D., Stephane Blanche, M.D., Anne Durandy, M.D., Ph.D., Frederic D. Bushman, Ph.D., Alain Fischer, M.D., Ph.D., and Marina Cavazzana-Calvo, M.D., Ph.D.

#### BACKGROUND

The outcomes of gene therapy to correct congenital immunodeficiencies are unknown. We reviewed long-term outcomes after gene therapy in nine patients with X-linked severe combined immunodeficiency (SCID-X1), which is characterized by the absence of the cytokine receptor common  $\gamma$  chain.

#### METHODS

The nine patients, who lacked an HLA-identical donor, underwent ex vivo retrovirus-mediated transfer of  $\gamma$  chain to autologous CD34+ bone marrow cells between 1999 and 2002. We assessed clinical events and immune function on long-term follow-up.

#### RESULTS

Eight patients were alive after a median follow-up period of 9 years (range, 8 to 11). Gene therapy was initially successful at correcting immune dysfunction in eight of the nine patients. However, acute leukemia developed in four patients, and one died. Transduced T cells were detected for up to 10.7 years after gene therapy. Seven patients, including the three survivors of leukemia, had sustained immune reconstitution; three patients required immunoglobulin-replacement therapy. Sustained thymopoiesis was established by the persistent presence of naive T cells, even after chemotherapy in three patients. The T-cell-receptor repertoire was diverse in all patients. Transduced B cells were not detected. Correction of the immunodeficiency improved the patients' health.

#### CONCLUSIONS

After nearly 10 years of follow-up, gene therapy was shown to have corrected the immunodeficiency associated with SCID-X1. Gene therapy may be an option for patients who do not have an HLA-identical donor for hematopoietic stem-cell transplantation and for whom the risks are deemed acceptable. This treatment is associated with a risk of acute leukemia. (Funded by INSERM and others.)

## I.1 Les médicaments et les produits biologiques

- Produits « à part » non pris en considération par la réglementation européenne
- Pratiques médicales et statuts réglementaires différents selon les pays
- ➔ Nécessité d'une réglementation européenne pour combler le statut juridique de ces « produits » et harmoniser les pratiques de développement/fabrication et d'utilisation
- *Directive européenne 2003/63/CE*
  - Définition des produits de thérapies géniques et cellulaires
  - Création d'une nouvelle catégorie : « Advance Therapy Medicinal Product »
  - Classification comme "Médicament"
- complément en 2007 : *Réglementation Européenne n°1394/2007*  
(entrée en application en 2009)

## I.2 Règlementation Européenne des MTI

- La réglementation européenne n°1394/2007 introduit plusieurs éléments autour de ces nouveaux médicaments :
  - Définitions des MTI (= ATMP) = 4 catégories
    - *Médicaments de thérapie génique*
    - *Médicaments de thérapie cellulaire*
    - *Médicaments de l'ingénierie tissulaire*
    - *Médicaments combinés de thérapie innovante*
  - Création d'une nouvelle commission spécifique : C.A.T
  - Règles de développement d'un MTI (concept de 'Risk-Based-Approach')
  - Procédure centralisée des AMM obligatoire (=/= médicaments classiques)
  - Définition des critères d'exemption hospitalière
  - Mise en place de mesures financières incitatives (PME, Hôpital...) = *aide et protection des petites structures qui développent les MTI*

## I.2 Règlementation Européenne des MTI

- Les principaux points importants du règlement :

MTI = **médicament** donc rentre dans le monopole pharmaceutique

↳ Développement en différentes phases

↳ E.M.A : évaluation du dossier pour AMM (type Qualité, Sécurité, Efficacité) = procédure centralisée

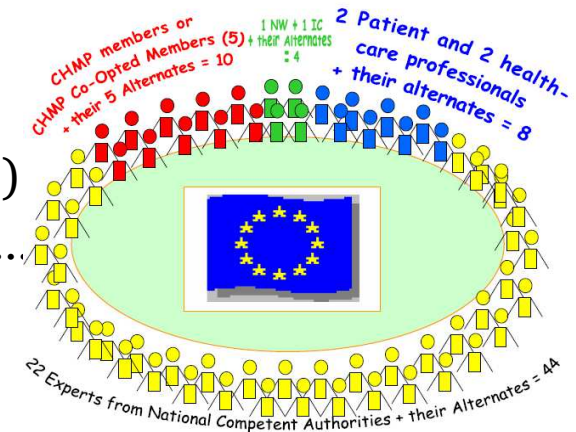
↳ Étude du dossier par le C.A.T.  
Avis final par le CHMP pour AMM



## I.2 Règlementation Européenne des MTI

- Le rôle du C.A.T :
  - Regroupe experts européens multidisciplinaires (clinicien, chirurgien, pharmacie, biologiste, généticien...) + représentant de sociétés civiles, association de patients...

(n=34)



- Evaluation des dossiers des candidats pour le développement MTI :

- *Classification dans une catégorie de MTI... ou pas !*

- *Avis scientifique de la production*

*(questions/réponses au fabricant sur la qualité – sécurité)*

- *Elaboration des critères et des recommandations pour le développement et la mise sur le marché des MTI*



## I.2 Règlementation Européenne des MTI

- Activité du C.A.T :



**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Site-wide search  [GO](#)  
[Advanced document search](#)

[Home](#) [Find medicine](#) **[Human regulatory](#)** [Veterinary regulatory](#) [Committees](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

Overview  
Research and development  
**Marketing authorisation**  
Advanced therapies  
Advanced therapy classification

Home ► Human regulatory ► Marketing authorisation ► Advanced therapies ► Advanced therapy classification  
Summaries of advanced therapy classification

### Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

**The European Medicines Agency's Committee for Advanced Therapies (CAT) delivers scientific recommendations on whether a medicine can be classified as an advanced therapy medicinal product (ATMP). The Agency publishes the outcomes of these assessments in the format of summary reports.**

 Autologous adipose-derived stem cells seeded on a collagen matrix scaffold	Intended for the treatment of cancer-related lymphedema in breast cancer patients	Tissue engineered product (combined)	20/12/2017
 CD1c (BDCA-1)+ myeloid dendritic cells	Intended for the treatment of advanced, pre-treated solid tumours with injectable metastases	<u>Not an advanced therapy medicinal product</u>	08/12/2017
 Cultured human retinal pigment epithelial cells genetically modified to express human factor IX protein	Intended for the treatment of Hemophilia B	Gene therapy medicinal product (combined)	09/11/2017

## I.2 Règlementation Européenne des MTI

- Activité du C.A.T :
- Déjà plusieurs AMM octroyés :
  - **Thérapie génique** : Imlygic<sup>®</sup>, Kymriah<sup>®</sup> et Yescarta<sup>®</sup>, Strimvelis<sup>®</sup>, Glybera<sup>®</sup>
  - **Thérapie Cellulaire** : Provenge<sup>®</sup>, Alofisel<sup>®</sup>, Zalmoxis<sup>®</sup>
  - **Ingénierie Tissulaire** : Spherox<sup>®</sup>, Maci<sup>®</sup>, Holoclar<sup>®</sup>, Chondro-elect<sup>®</sup>
- Activité de classification depuis 2009 :

**205 produits évalués** jusqu'en février 2017

- *MTG (44)*
- *MTC (59)*
- *MIT (83)*
- *Non MTI (19)*

*Et les 'Big Pharma' investissent dans les MTI !*

**AMGEN**

 **GILEAD**

  
**NOVARTIS**



## I.3 L'exemption 'Hôpital' : MTI-PP

- Différences entre MTI et MTI-PP :

Art 28 Reg 1394/2007/EC

« médicaments de thérapie innovante, tels que définis dans le règlement (CE) no 1394/2007, *préparés de façon ponctuelle*, selon des normes de qualité spécifiques et utilisés au sein du même État membre, *dans un hôpital*, sous la *responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin*, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention *d'un malade déterminé* »

- Pour la recherche biomédicale à l'hôpital : MTI préparés ponctuellement



## I.3 L'exemption 'Hôpital' : MTI-PP

- Différences entre MTI et MTI-PP :
  - ✓ Pas d'alternative commercialisée
  - ✓ Production individuelle nominative
  - ✓ Nombre de MTI-PP restreint
  - ✓ Pas d'export possible
- 2 usages possibles de ce cadre dérogatoire:
  - Situations orphelines
  - Recherche biomédicale
- Fabrication d'un MTI-PP/MTI-expérimentaux
  - Sous la responsabilité d'une personne responsable
  - Fabrication conforme aux B.P.F
  - Etablissements pharmaceutiques privés / EFS
  - Etablissements de santé autorisés (*dossier à soumettre auprès de l'ANSM*)

## I.3 L'exemption 'Hôpital' : MTI-PP

- Différences entre MTI et MTI-PP :

Statut	Produit	Manipulation / Destination	Champ d'application	Réglementation
MTI	Tissus / Cellules / Vecteurs de thérapie génique	Substantielle OU Usage non homologue à la fonction d'origine	Large	Europe
MTI-PP	Tissus / Cellules / Vecteurs de thérapie génique	Substantielle OU Usage non homologue à la fonction d'origine	Restreint  Fabrication ponctuelle pour un patient déterminé  Utilisation dans un seul état	Nationale
PTC	Tissus / Cellules (humain)	Non substantielle ET même destination donneur/receveur	Restreint OU large	Nationale

## I.3 L'exemption 'Hôpital' : MTI-PP

- Différences entre MTI et MTI-PP :

	MTI	MTI-PP	PTC
Mise sur le marché	Européenne - Procédure centralisée	Nationale	Nationale
Importation / exportation	Oui	Non	Oui
Bonnes Pratiques applicables	BPF médicaments	BPF médicaments OU BPF spécifiques MTI-PP	Bonnes Pratiques Tissus Cellules
Etablissement de fabrication	Etablissement pharmaceutique	Etablissement pharmaceutique OU Etablissement autorisé par l'ANSM pour fabrication de MTI-PP (Arrêté du 4 Février 2013)	Unités de Thérapie Cellulaire autorisées par l'ANSM

# I° - Historique et Réglementation autour des MTI

## En résumé :



- Ne pas confondre les produits cellulaires / géniques et MTI = responsabilité pharmaceutique
- Procédures centralisées par l'EMA : toutes les informations sur le MTI depuis son développement = 'EPAR' 'Product information' et 'Assessments history'
- Particularité des MTI-PP pour la recherche biomédicale

I° - Historique et Réglementation  
autour des MTI

II° - Les différentes catégories de MTI et  
exemples pratiques

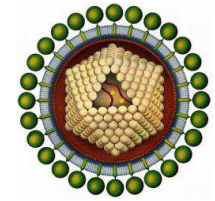
III° - Circuit pharmaceutique des MTI



## II.1 Les différentes catégories de MTI

- Advance Therapy Medicinal Product (ATMP)= MTI
- Directive européenne n°1394/2007  
regroupe les médicaments classés en MTI par le C.A.T en 4 catégories :
  - MTI de thérapie Génique = *Gene-Therapy Medicinal Products*
  - MTI de thérapie Cellulaire = *Somatic cell-based Medicinal Products*
  - MTI de l'ingénierie tissulaire = *Tissue-Engineering Medicinal Products*
  - MTI combiné = *Combined ATMP*
- Directive européenne 2009/120/CE  
Mise à jour des définitions des catégories
- Loi n° 2011-302 du 22/03/2011: introduction des MTI dans le droit français

## II.1 Les différentes catégories de MTI



- **Médicaments de Thérapie génique**

Par médicament de thérapie génique, on entend un *médicament biologique* qui a les caractéristiques suivantes:

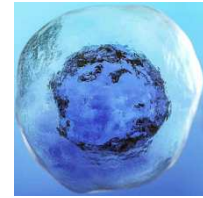
= Contient une substance active qui est constituée **ou** contient un acide nucléique recombinant (ADN) et administré dans le but de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique,

**ET**

= Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de sa séquence d'acide nucléique recombinant qu'il produit ou au produit de l'expression génique de cette séquence.

**A noter** : les vaccins contre maladies infectieuses sont exclues de cette définition et donc du règlement MTI !

## II.1 Les différentes catégories de MTI



- **Médicaments de Thérapie cellulaire**

Par médicament de thérapie cellulaire somatique, on entend un *médicament biologique* qui a les caractéristiques suivantes:

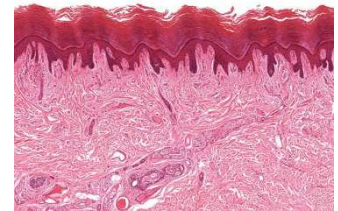
= Contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui **ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur**,

**ET**

= Est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.



## II.1 Les différentes catégories de MTI



- **Médicaments de l'ingénierie tissulaire**

Cellules ou tissus répondant à au moins l'une des conditions suivantes :

= Les cellules ou tissus ont été soumis à une **manipulation substantielle**, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherches

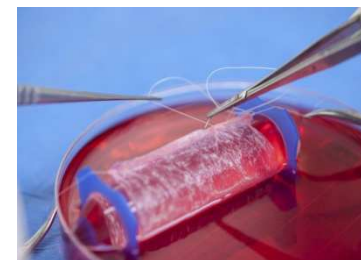
**OU**

= Les cellules ou les tissus **ne sont pas destinés à être utilisés pour les mêmes fonctions** essentielles chez le receveur et chez le donneur.

**A noter :** - Cellules ou tissus d'origine humaine, animale ou les deux,  
- Peuvent être associés à des biomatériaux

## II.1 Les différentes catégories de MTI

- **Médicaments innovants combinés**



Ces médicaments de thérapie innovante (TC, TG et ingénierie tissulaire) intègrent dans leur composition :

= Un ou plusieurs **dispositifs médicaux**

**ET**

= Leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables

**OU**

= Leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs médicaux.

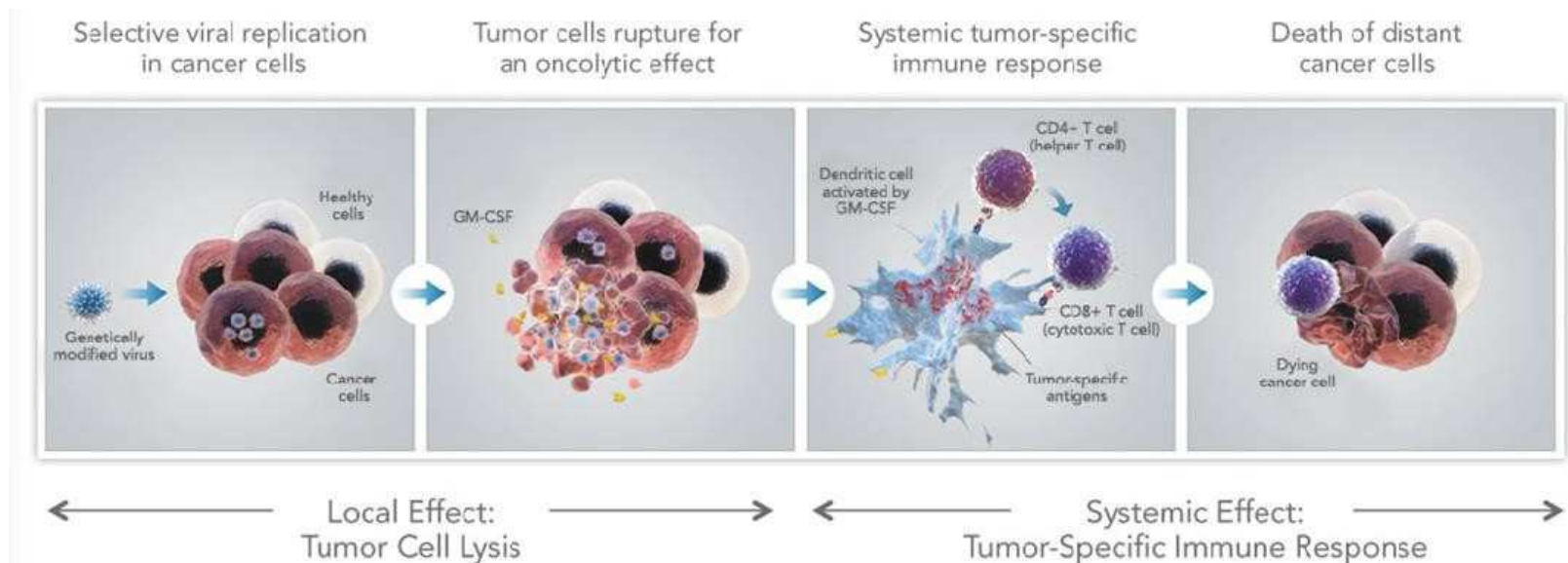
## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie génique



❖ **Imlygic®** Talimogene Laherparepvec herpes virus simplex (T-VEC)  
(1<sup>er</sup> virus oncolytique)

- *Présentation* : virus herpes (HSV-1) vivant-atténué, génétiquement modifié pour cibler et lyser les cellules tumorales mélanomateuses avec insertion pour une séquence codante 'GM-CSF'
- *Indication* : traitement chez l'adulte atteint d'un mélanome malin métastatique non résectable



## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie génique

#### ❖ Imlygic®

➤ *Schéma thérapeutique* : injection In Situ – intra lésionnelle

- 1<sup>er</sup> injection à  $1.10^6$  PFU/mL (selon taille de la lésion)
- 2<sup>nd</sup> et suivantes à  $1.10^8$  PFU/mL
- 1 injection toutes les 2 semaines pendant au moins 6 mois

Taille de la lésion (dimension la plus grande)	Volume d'injection d'Imlygic
> 5 cm	Jusqu'à 4 mL
> 2,5 cm à 5 cm	Jusqu'à 2 mL
> 1,5 cm à 2,5 cm	Jusqu'à 1 mL
> 0,5 cm à 1,5 cm	Jusqu'à 0,5 mL
≤ 0,5 cm	Jusqu'à 0,1 mL

➤ *Manipulation* : congélation entre -90° et -70°C (transport 96h dans carboglace)

- Obligation de surveillance des températures (traçabilité) et protocole de décongélation
- Stabilité <60sec hors congélateur (opération de transfert) – pas de re-congélation !
- Préparation dose / seringue par la PUI = décongélation – reconstitution – étiquetage / dispensation – transport → traçabilité des étapes !!!



#### Durée maximale décongelé dans la seringue

	10 <sup>6</sup> UFP/mL	10 <sup>8</sup> UFP/mL
2°C à 8°C	8 heures	16 heures
Jusqu'à 25°C	2,5 heures	4 heures

## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie génique

#### ❖ Imlygic®

##### ➤ Sécurité :

- Traçabilité n° lot-préparation / injection dans le dossier patient
- Carte d'alerte pour le patient
- Réservé à l'usage hospitalier par un médecin spécialiste
- Exposition accidentelle = dispersion du virus et risque infection herpétique ?
- Protection de l'entourage et des professionnels de santé :
  - précaution contact avec les lésions et fluides corporels
  - protection jusqu'à 30 jours après la dernière injection (pratique sexuelle)
  - lavage à l'alcool simple ?



Implication du pharmacien !



( mais pas que ...)

## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie génique

#### ❖ CAR-T cells :

Yescarta® Axicabtagene ciloleucel et Kymriah® Tisagenlecleucel

*(ATU de cohorte en 2018, AMM et commercialisation depuis 2019)*



➤ *Présentation* : lymphocytes T humains autologues génétiquement modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (C.A.R) à visée anti-leucémique.

➤ *Indication* :

- de la LAL à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans (au moment où l'indication) est posée, en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. (K)

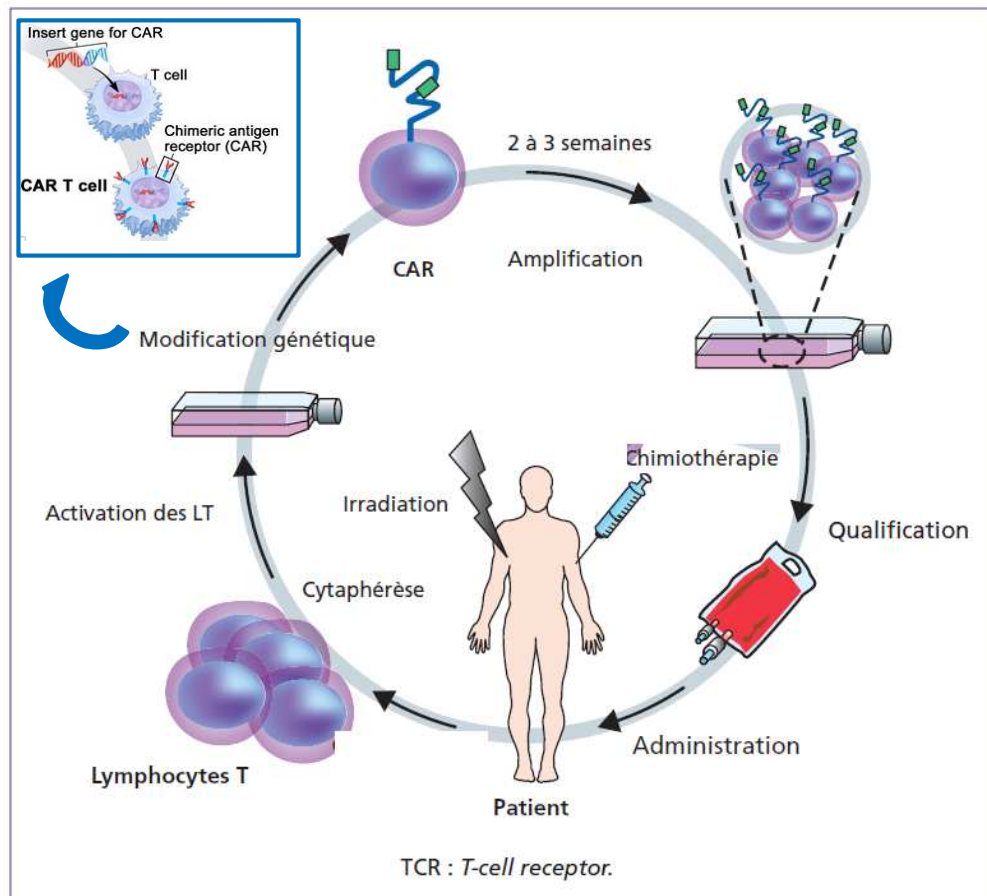
- du lymphome B à grandes cellules chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. (K et Y)

## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie génique

#### ❖ CAR-T cells :

##### ➤ Production des CAR-T cells :



❖ Etape importante = cibler l'antigène exprimé sur c. tumorales mais peu sur c. saines = réaction auto-immune mortelle

❖ CAR spécifique du CD19 (K et Y) mais autres CAR en développement !

❖ Toxicité des CAR-T cells :

- Syndrome de relargage cytokinique
- Syndrome d'activation macrophagique
- Syndrome de Lyse tumorale
- Toxicité neurologique



## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie génique

#### ❖ CAR-T cells :

##### ➤ Manipulation :

- Transport et conservation à  $-120^{\circ}\text{C}$  = cuve cryogénique à azote liquide (à la PUI ?)
- Timing avec chimiothérapie lymphodéplétive (2 à 14 jours)
- Vérification des données patients et conformités avec étiquettes sur les poches
- Décongélation (ou ?) = au bain marie  $37^{\circ}\text{C}$  ou à sec (poche de protection) : stabilité à  $20-25^{\circ}\text{C}$  = 30min ! (1 à 3 poches / patient)
- Transport dans conteneur étanche, scellé et incassable
- Perfusion I.V – équipe d'urgence et chariot réanimation présent pendant la perfusion avec au moins 4 doses de Tocilizumab (Roactemra®) !
- Traçabilité administration dans le dossier patient

➔ Ensemble des données/surveillances envoyées au laboratoire puis ANSM

➔ *Autorisation au préalable des centres pour utilisation des CAR-T cells*

Qualification des centres par le titulaire de l'AMM !





## II.2 Exemples pratiques de MTI

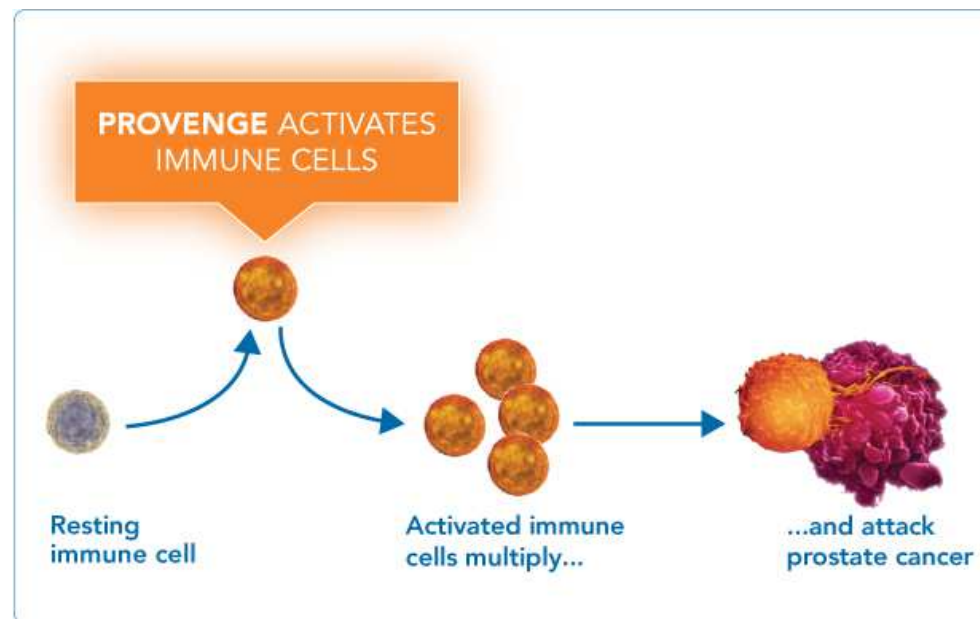
### Médicaments de thérapie cellulaire

❖ **Provenge**® Sipuleucel-T

*(retrait de l'AMM par le laboratoire)*

**PROVENGE**<sup>®</sup>  
(sipuleucel-T)

- *Présentation* : cellules dendritiques CD54+ autologues activées par une protéine prostatique recombinante (Provenge) pour une activité immuno-modulatrice anti-tumorale
- *Indication* : traitement du cancer de la prostate



## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments de thérapie cellulaire

#### ❖ **Provenge**® Sipuleucel-T

➤ *Schéma thérapeutique* : 3 injections à 2 semaines d'intervalle  $50.10^6$  CD54/250mL

- Autologue = prélèvement par leukaphérèse
- traitement des cellules ex-vivo puis ré-injection IV (pas de conditionnement)

➤ *Manipulation* : réception par la PUI du container

- pas de congélation ni conservation au réfrigérateur
- 18h de stabilité dans container – 3h à température ambiante



- dispensation = vérification identité container – poche et certificat de libération
- traçabilité dans dossier patient

➤ *Sécurité* : réservé à l'usage hospitalier – administration sous surveillance avec équipement de réanimation à proximité

## II.2 Exemples pratiques de MTI

### Médicaments d'ingénierie tissulaire

#### ❖ MACI®

*(AMM suspendue par le laboratoire – chgt site de production)*



autologous cultured  
chondrocytes  
on porcine  
collagen membrane

- *Présentation* : chondrocytes autologues humains cultivés ex-vivo (expansion), associé à une membrane de collagène porcin (marquage CE)
- *Indication* : réparation des lésions cartilagineuses localisées au niveau du genou chez l'adulte

→ Implant  $\sim 15\text{cm}^2$  = découper par le chirurgien pour adapté à la lésion

#### ➤ *Schéma thérapeutique* :

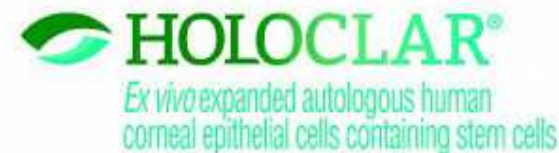
- prélèvement biopsie cartilage sain (1<sup>er</sup> chirurgie)
- expédition au fabricant pour expansion ( $\sim 6$  semaines)
- réception par la PUI après validation du médicament  
(Conservation : 6 jours à température ambiante,  
Dispensation = traçabilité + check-list chirurgicale)
- implantation dans le cartilage lésé (2<sup>ième</sup> chirurgie)



## II.2 Exemples pratiques de MTI

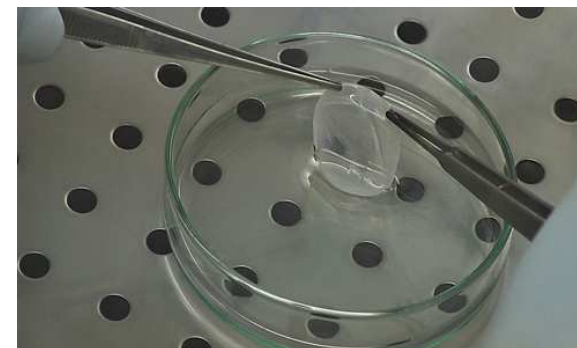
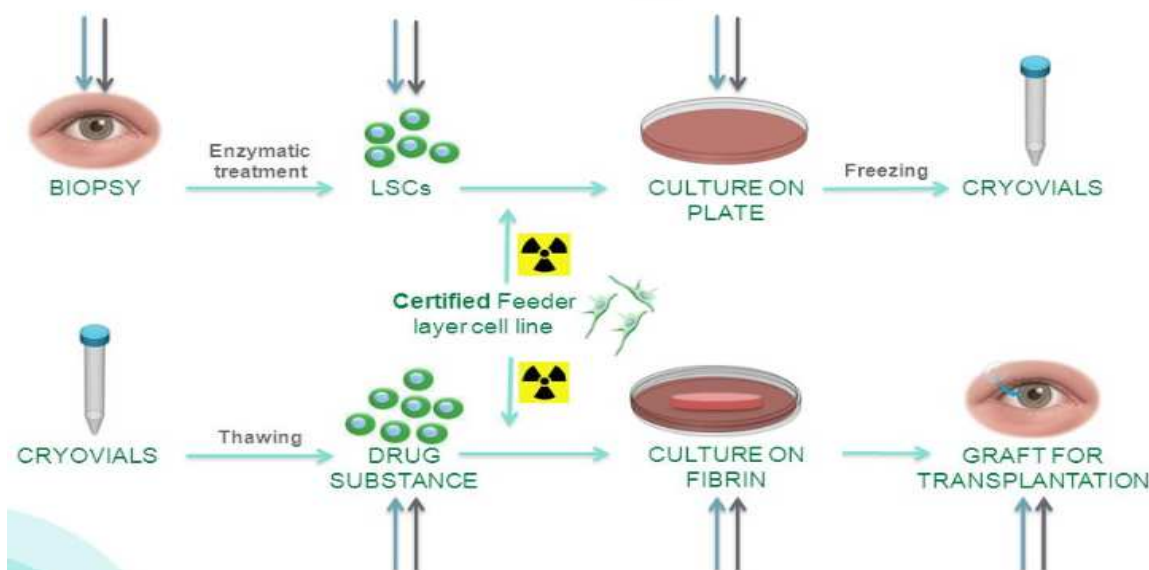
### Médicaments d'ingénierie tissulaire

#### ❖ HOLOCLAR®



- *Présentation* : cellules souches limbiques autologues de l'épithélium cornéen cultivées ex-vivo, associé à une membrane de fibrine (marquage CE)
- *Indication* : traitement des déficits modérés à sévères de cellules limbiques liés à des brûlures oculaires

#### Holoclar® Manufacturing Process



## II° - Les différentes catégories de MTI et exemples pratiques

### En résumé :



- Gestion spécifique à chaque MTI = circuit pharmaceutique à adapter pour chaque médicament !
- Notion de médicament « vivant » et d'OGM
- Certain MTI nécessite une structure particulière pour la réception, la préparation et l'administration

I° - Historique et Réglementation  
autour des MTI

II° - Les différentes catégories de MTI et  
exemples pratiques

III° - Circuit pharmaceutique des MTI



## III.1 Documents de référence

- Les MTI sont des médicaments et à ce titre relèvent du circuit pharmaceutique :

 Actuellement : aucune ligne directrice pour les PUI !

- Les préparations de MTI :
  - Doivent répondre aux exigences d'une préparation injectable
  - Ne doivent pas être altérés lors de leur reconstitution (médicament vivant)
  - Sont des préparations stériles
  - Sont des préparations à risques (MTG ++)
- Document de référence = B.P.P (applicable aux PUI)
  - Problème : pas de chapitre spécifique aux MTI (*car date du 11/2007*)
  - Se référer aux BPF ? (fabrication MTI = établissement GMP)

**ANNEXE 2 : FABRICATION DES SUBSTANCES ACTIVES ET DES MEDICAMENTS  
BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN**



## III.1 Documents de référence

- B.P.P. en cours de révision – consultation sur l'ANSM depuis 2019



Ligne Directrice n°2 parue le 02/06/2020

« Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement »

### Locaux

19. Des locaux différents sont dédiés à l'activité de :

- Préparations non stériles contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement
- Reconstitutions des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ou la mise sous forme appropriée des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP)<sup>6</sup>, prises en charge par une PUI.
- Préparations stériles contenant d'autres substances chimiques pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement (CMR).

### Préparation « par campagne »

Dans le cas où l'organisation des locaux ne permet pas d'avoir un local dédié à la manipulation des agents biologiques pour la réalisation de préparations stériles, l'utilisation des locaux dédiés à la réalisation d'autres préparations stériles peut être envisagée pour les agents biologiques classés dans le groupe 1<sup>7</sup>. Les agents biologiques classés dans ce groupe ne sont pas susceptibles de provoquer des maladies chez l'homme ou d'effets négatifs sur l'environnement. Dans ce cas, le point 20 est à appliquer.

La manipulation d'agents biologiques classés dans le groupe 2 fait l'objet d'une analyse de risque particulière.

20. Pour éviter les contaminations croisées, le principe de production « par campagne » dans les mêmes locaux ou zones peut être accepté à condition d'appliquer des procédures de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux ou zones, des équipements et des matériels utilisés.



## III.1 Documents de référence




- Les autres documents disponibles :
  - ✓ Pour les médicaments de thérapie cellulaire :
    - **Bonnes Pratiques Tissus Cellules (BPTC)**
  - ✓ Pour les médicaments de thérapie génique :
    - **Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organisme génétiquement modifié**
  - ✓ Recommandation de la SFPO :  
**21 recos + check-list**
  - ✓ RCP / P.U.T du MTI
    - **Recommandation spécifique rédigée par le laboratoire fabricant (exigence du CAT)**



## III.2 Les locaux et le personnel

- Locaux et équipements :
  - **Locaux dédiés** = préparation stérile : Z.A.C (selon BPP et BPPH)  
PSM dédiés (de type II minimum)
  - si **TG** : locaux 'dédiés' en dépression avec sas en pression positive
  - si **TC** : locaux 'dédiés' et sas en pression positive avec gradient de pression

- Mesure de confinement : médicament de thérapie génique  
→ Selon les recommandations du HCB

Classe	exemples	NIVEAU de CONFINEMENT	LOCAUX	EQUIPEMENTS spécifiques	BONNES PRATIQUES
<b>C1 Risque faible</b>	Virus faible grade	L1	Local ventilé et isolé par une porte et des fenêtres fermées. Paillasse, murs et sols lisses et facilement lavables.	- Autoclave dans le bâtiment.	Vêtements de protection. Paillasse propre et rangées BPL
<b>C2 Risque modéré</b>	Virus de la grippe Hépatite A	L2 	+ Accès réglementé pour les personnels autorisés, balisage des locaux, fermeture hermétique pour fumigation (facultatif), lavabos à commandes non manuelles, autoclaves	- Postes de sécurité microbiologique (PSM) - Centrifugeuses Sécurisées	EPI : blouse, gants, lunettes, utilisation de boîtes à aiguilles, de matériel jetable, inactivation du matériel contaminé (eau de Javel à 12°C1, alcool à 70°) et des déchets
<b>C3 Fort risque</b>	Virus rage Hépatite B-C	L3 	Les mêmes dispositions qu'en L2 + sas, filtration de l'air entrant et sortant, oculus, interphone (facultatif), pression négative avec système d'alarme, groupe électrogène, douche (facultatif).	- PSM de type II - Autoclave à double entrée	Les mêmes dispositions qu'en L2 + port surbottes et surblouses
<b>C4 Risque majeur</b>	Variole Ebola	L4 	Les mêmes dispositions qu'en L3 ainsi que système de ventilation secourue et interphone obligatoire, double sas, douche obligatoire.	- PSM de type III	mêmes dispositions qu'en L3 + utilisation d'un scaphandre

## III.2 Les locaux et le personnel

- Locaux et équipements :
  - **Circuit d'un OGM de classe 1 = confinement L1**
- Classe 1 == > **confinement minimal**
- **Acheminement** avec double (ou triple emballage) avec respect de la **chaîne du froid** et des **timing** !
- Stockage approprié : le plus souvent -80°C ou vapeur d'azote (dry-shipper)
- **Pièce de préparation séparée**
- **PSM de type II** recommandé que pour les C2
- mais préparation stérile ! (cf. BPP)
- **Protection individuelles** (EPI) pour le personnel
- **Transport protégé** jusqu'au lieu d'injection (double ou triple emballage)
- Elimination des déchets : DASRI après **décontamination et/ou inactivation** par Autoclavage ou Eau de Javel



→ Chaque étape peut avoir un confinement différent !

## III.2 Les locaux et le personnel

- Personnel et Protection
  - Formation du personnel aux manipulations (PSM) et techniques de TG/TC (par exemple: comptage cellulaire, lavage cellulaire...)
  - Equipement de Protection Individuel pour chaque étape (réception au transport) (blouse à manches longues et serrées, charlotte, lunettes, masque, sur-chaussures, gants stériles...) selon niveau de confinement et ISO de la ZAC !
- Les collaborations possibles ? *(mais compliqué !)*
  - UTC-UTG : locaux adaptés et personnels formés (stockage, manipulation...)

**Problèmes** → ne fait pas partie de la PUI ! = déclaration annexe PUI sous autorisation de l'ARS.



→ Impossible de sous-traité des actes pharmaceutiques à une personne non pharmacien !

→ Sous-traitance = différent de partenariat

### III.3 Circuit à la PUI d'un MTI

- Implication de la PIU dans la mise en place d'un MTI

- Faisabilité technique (infrastructure, équipements...)



Autorisations et agréments :



(Zone de production...)



(Essai clinique...)



(Mesures de confinement...)



MINISTÈRE  
DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE

(Manipulation OGM)

- Discussion avec les autres acteurs : services de soins, Hygiène/Virologie, Médecine du travail, logistique, UTC-UTG...
- Formation du personnel
- Qualité : procédures validés par les services de l'établissement
- Traçabilité des étapes / monitoring

## III.3 Circuit à la PUI d'un MTI



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,  
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Paris, le 1 DEC. 2016

Direction générale de  
la recherche et de  
l'innovation

Service de la performance,  
du financement et de la  
contractualisation avec les  
organismes de recherche

Affaire suivie par

Téléphone : 01 55 55 84 55

Fax : 01 55 55 99 97

Mél :

ogm.confine@recherche.gov.fr

**Objet : Récépissé n° 1962 de déclaration d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés (OGM) à des fins de recherches biomédicales de classe de confinement 1 sur le site du Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

Madame,

J'accuse réception de votre déclaration d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés (OGM) de classe de confinement 1 au titre de l'essai :

**Projet 1 : Etude de phase 1b/3 multicentrique, en ouvert, de talimogène laherparepvec en association avec pembrolizumab (MK-3475) dans le traitement du mélanome non réséqué de stade IIIB à IVM1c (MASTERKEY-265)**

### III.3 Circuit à la PUI d'un MTI

- Etapes d'un circuit pharmaceutique d'un MTI :

#### Réception du MTI

- Programmée
- Contrôles pharmaceutiques : respect des conditions de transport, intégrité du MTI (confinement conforme), certificat de libération du lot et étiquetage, vérification courbes des T°C

**Responsabilité du pharmacien !**

#### Stockage du MTI

- Procédures de réception et stockage spécifiques
- Local dédié aux MTI : zone de stockage et zone de libération/CQ, surveillance, enregistrement, logos et accès réglementés
- Stockage de secours à prévoir ?

Etude - Eudract N°	
Promoteur:	Investigateur Coordonateur:
Nom du médicament expérimental :	
Code patient :	date de prélèvement : [ ]/[ ]/[ ]
Nom du patient: Prénom du patient:	
Date de naissance: [ ]/[ ]/[ ]	
Dosage: ----- cellules	Concentration:
Volume:	
Numéro de lot:	Suspension pour injection Injection Intraveineuse Usage Unique
Mode d'emploi:	
Date et heure de péremption: le [ ]/[ ]/[ ] à [ ] h	
Conditions de stockage:	
Ne pas irradier Pour usage autologue uniquement Pour recherche biomédicale uniquement Ce médicament expérimental contient un organisme génétiquement modifié Ne pas laisser à la portée des enfants	





### III.3 Circuit à la PUI d'un MTI

- Etapes d'un circuit pharmaceutique d'un MTI :

#### Préparation du MTI

- Selon les modalités de manipulation du MTI
- Z.A.C (dédiée ?), PSM de type II (Isolateur possible mais compatibilité à confirmer)
- Opération de décongélation, reconstitution, contrôle qualité (respect des Bonnes Pratiques)
- Gestion des déchets de préparation (procédures de décontamination, autoclavage...)
- Etapes délicates – stabilité courte = médicament « vivant »
- Libération pharmaceutique

**Responsabilité du pharmacien !**



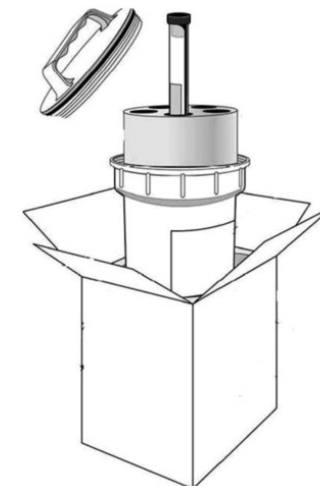
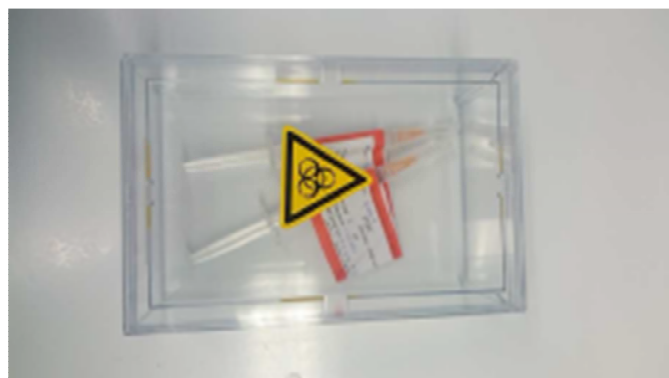


### III.3 Circuit à la PUI d'un MTI

- Etapes d'un circuit pharmaceutique d'un MTI :

#### Dispensation du MTI

- Validation de l'ordonnance : support spécifique, identité patient (autologue), posologie  
→ **Le pharmacien doit vérifier l'adéquation entre l'identité du produit (donneur) et du patient (receveur)**
- Notion de 'Feu vert' médical
- Transport adapté : délai court, conteneur étanche dédié et identifié (logos), selon confinement OGM = emballage secondaire – tertiaire, traçabilité du transport...
- Conditions de transport définies par le laboratoire : font l'objet d'un règlement spécifique (« guide pratique sur le règlement relatif au transport des matières infectieuses 2013-2014 ») qui rentre dans l'autorisation de la PUI à la manipulation d'OGM



### III.3 Circuit à la PUI d'un MTI



- Etapes d'un circuit pharmaceutique d'un MTI :

#### Administration du MTI

- Hospitalisation du patient dans chambre seule
- Confinement de la chambre et identification (secteur protégé, logos...)
- Equipement de protection adapté pour le personnel (blouse à manches longues et serrées, charlotte, lunettes, masque, sur-chaussures, gants stériles)
- Elimination des déchets au plus proche de l'administration
- Bio-nettoyage de la chambre (détergents efficaces en accord avec laboratoire)
- Sollicitation de la Médecine du travail pour suivi du personnel

#### Responsabilité du pharmacien ?

#### Retour / Destruction

- Selon modalités définies par le laboratoire : procédure d'inactivation, autoclavage des déchets, DASRI...
- Traçabilité des conteneurs pour l'élimination : service agréé (prestataire ?), réception bordereau de destruction...

## III° - Circuit pharmaceutique des MTI

En résumé :



- Plusieurs documents de références mais aucun spécifique à la PUI = s'adapter au cas par cas
- Rôle du pharmacien = se poser les bonnes questions !
- MTI : vers une spécialisation du pharmacien hospitalier ?