

Recommandations S.F.P.O. sur le circuit hospitalier des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI)



Promoteur

Société Française de Pharmacie Oncologique

Edition N°2 – Aout 2023

Membres du groupe de travail

M. Carvalho, Pharmacie, Hôpital Henri Mondor (APHP),
Créteil,
R. de Jorna, Pharmacie, Hôpital Saint-Louis (APHP), Paris
C. Devys, Pharmacie, Institut de Cancérologie de l'Ouest,
Nantes-Angers,
L. Escalup, Pharmacie, Institut Curie, Paris,
I. Madelaine, Pharmacie, Hôpital Saint-Louis (APHP), Paris,
M Mebarki Unité de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Louis
(APHP), Paris.

M Pinturaud, Pharmacie, CHU Lille, Lille
B.Pourroy, Pharmacie, Hôpital de la Timone, (APHM),
Marseille
A Quintard, Pharmacie, CHU Montpellier, Montpellier
C. Rioufol, Pharmacie, Groupement Hospitalier Sud (HCL),
Lyon,
S. Ruitort, Pharmacie, CHU Nice, Nice

Envoyé le 25 janvier 2023 pour relecture

Groupe coordonné par I. MADELAINE et B. POURROY

Groupe de relecture :

ANDRE V. (CHU Tours), AUVITY S. (Hôpital Necker, AP-HP, Paris), BARDIN C. (Hôpital Cochin, AP-HP, Paris), BAROUX G. (CHU Montpellier), Montpellier), BATAILLE V. (Laboratoire Transgène, Illkirch), BERNARD C. (AGEPS, AP-HP, Paris), BERTRAND B. (CH Grasse), BLANC-LEGIER F. (Avignon), BRAGUER D. (Marseille), BOUCHER H. (Centre Meary, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris), BURTIN C. (CH Bayonne), CAZIN JL. (Oscar Lambret, Lille), CHETOUANE K. (Gustave Roussy, Villejuif), CHEVRIER R. (Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand), COGULET V. (CHU Brest), COHET G. (Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris), CORMIER N. (CHU Nantes), CRAUSTE-MANCIET S. (CHU Angers, Présidente du GERPAC), DAOUPHARS M. (Centre Henry Becquerel, Rouen), DE CROZALS F. (ICAP, Avignon), DELUCA B. (CHU Timone, AP-HM, Marseille), DESNOYER A. (Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris), DE VOS J. (UTC, CHU Montpellier), DORY A. (CHU Strasbourg), DUPONT C. (Fondation Rothschild, Paris), DUQUESNE J. (CHU Nice), DURAND A. (CHU Reims, Reims), FABREGUETTE JR (AGEPS, AP-HP, Paris), FABRI B. (Marseille), FAGNONI – LEGAT C. (CHU Besançon), GERVAISE C. (CHU Lyon ouest – HCL, Lyon), GILLES-AFCHAIN L. (CLB, Lyon), GIORDAN Q (CHR Metz-Thionville), GRAND A. (IUCT, Toulouse), GUENEAU P. (CHU Dijon), JOUANNET M. (CHU Clermont-Ferrand), KROEMER M. (CHU Besançon), LARGHERO J. (UTC, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris), LESTER MA (CHU Rennes), METZ C. (Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris), NOIREZ V. (CHR Metz-Thionville), ODOU P. (CHU Lille), OLLIVIER C (Caen), PETIT-JEAN E. (Groupe Hospitalier Saint Vincent, Strasbourg), PINGUET F. (ICM, Montpellier), PREBAY D. (Strasbourg), QUELVENBERTIN I. (CHU Toulouse), ROMANETTO J (Laboratoire Transgène, Illkirch), ROUVET J. (CHU Rouen), SCHWIERTZ V (Groupe Hospitalier Lyon Sud - HCL, Lyon), SLIMANO F. (CHU Reims, Reims), SOURISSEAU B. (CHU Bordeaux), SPINEAU C (IUCT, Toulouse), TILLEUL P. (Paris), TORDJEMAN R (Hôpital Saint-Louis – AP-HP, Paris), TOURNAMILLE JF. (I. Bergonié, Bordeaux), TROUVIN JH. (Académie Nationale de Pharmacie, Paris), VASSEUR M. (CHU Lille), VIGNERON J. (CHU Nancy)

Ces recommandations ont été rédigées en adaptant la méthodologie des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les recommandations de Bonnes Pratiques [1]

INTRODUCTION

Ces présentes recommandations sont une mise à jour de la version de 2015. Elles intègrent les évolutions réglementaires et pratiques du domaine des MTI.

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) de 2022 [2] et leurs lignes Directrices 1 et 2 [2] ont conforté les recommandations de la première version des présentes recommandations.

Le décret du 21/05/2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur [3] et le code de la Santé Publique (CSP) qu'il modifie listent les activités soumises à autorisation. Dans la sous-section 2 de l'article R5126-9, il est précisé que les activités suivantes sont soumises à autorisation des Agences Régionales de Santé (ARS) :

- La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les MTI, et celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;
- la mise sous forme appropriée en vue de leur administration des Médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-pp) y compris expérimentaux, conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine.

En outre, les MTI, du fait de leur nature, peuvent nécessiter que leur **usage soit limité** à des équipes et des établissements de santé disposant d'une expertise et d'installations nécessaires. Ainsi, le législateur a prévu de pouvoir limiter la pratique des actes, procédés, techniques et méthodes à visée diagnostique ou thérapeutique, ainsi que la prescription de certains dispositifs médicaux, de leurs accessoires, et l'utilisation de médicaments nécessitant un encadrement spécifique pour des raisons de santé publique ou susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées [4]. Ainsi, le ministère de la Santé, par voie **d'arrêté, prend les dispositions réglementaires adéquates limitants l'usage de certains MTI à certains établissements [5-11]**.

Comme pour la version de 2015, ces recommandations sont utilisables par tous les pharmaciens dont les établissements ont été autorisés par leur ARS à prendre en charge des patients atteints de cancer et par conséquent, à préparer les médicaments anticancéreux, et qui sont autorisés ou en cours d'autorisation d'activité à risque concernant la reconstitution des MTI et la mise sous forme appropriée des MTI-PP [2].

Les présentes recommandations concernent les MTI utilisés en cancérologie mais peuvent servir de référence pour les MTI utilisés dans d'autres aires thérapeutiques.

En raison de leurs spécificités (matière première, procédé de fabrication, produit fini, circuit d'évaluation spécifique, manipulation, traçabilité, déchets...), les MTI relèvent d'un circuit particulier.

Par ailleurs, certains de ces médicaments sont des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) ; ils sont alors définis par leur classement en groupe de dangers par le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) après avis du Comité d'Expertise des Utilisations Confinées d'Organismes génétiquement modifiés (CEUCO) qui a remplacé le Haut Conseil aux Biotechnologies (HCB) au 31 décembre 2021 [12]. Ce classement définit les mesures de confinement spécifiques nécessaires pour leur manipulation (stockage, préparation et administration associées à un circuit spécifique de gestion des déchets de soins en contact...).

Le classement en groupes de danger à certaines étapes impacte l'organisation des PUI. Ces recommandations doivent permettre aux PUI d'adapter leur mode de fonctionnement afin de sécuriser le circuit spécifique de ces médicaments, en essais cliniques ou commercialisés.

Ces recommandations sont issues de prises de positions consensuelles et unanimes de type "avis d'experts" au regard de la réglementation en vigueur, des recommandations du HCB / CEUCO [13], des BPP [2] et des données bibliographiques.

PÉRIMÈTRE DES RECOMMANDATIONS

Les présentes recommandations s'appliquent aux activités de pharmacie oncologique suivantes :

- Approvisionnement, réception et stockage,
- Reconstitution de médicaments de thérapie innovante dans le respect des BPP et, le cas échéant, des textes réglementaires s'appliquant spécifiquement aux OGM en milieu hospitalier [2-3 ; 5-11],
- Libération pharmaceutique,
- Dispensation (validation de la prescription et délivrance)

- Transport,
- Gestion des déchets de préparation,
- Pharmacie clinique.

Les MTI sont une nouvelle catégorie de médicaments biologiques [14-15] et une traduction dans le droit français de la dénomination européenne de *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP).

La directive européenne 2003/63/CE a introduit pour la première fois la nouvelle classe des médicaments biologiques de thérapie innovante (MTI) et les premières définitions des médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire, en modifiant la directive 2001/83 et son annexe I [16]. Le règlement Européen (CE) N° 1394/2007 modifiant la directive 2001/83/CE (ainsi que son annexe I) a confirmé la classification de MTI et a introduit une nouvelle catégorie avec les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire (annexe I, partie IV) [17]. La définition des médicaments de thérapie génique et de thérapie cellulaire a été actualisée par la Directive Européenne 2009/120/CE [18].

A ce jour, il y a donc 3 catégories de MTI à considérer :

- o Des médicaments de thérapie génique (MTG)
- o Des médicaments de thérapie cellulaire somatique
- o Des médicaments issus de l'ingénierie tissulaire

Il faut y ajouter les MTI combinés qui consistent en des médicaments de thérapie cellulaire ou d'ingénierie tissulaire qui incorporent un ou plusieurs dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux implantables actifs [17].

Pour les MTG, sont retrouvés les termes [19]:

- o *Ex vivo* : Un médicament de thérapie génique « *ex vivo* » implique un prélèvement des cellules/tissus du patient ou d'un donneur volontaire sain, leur modification génétique en dehors de l'organisme du patient (ex. sur le site de fabrication industrielle) puis l'administration au patient des cellules/tissus modifiés.
- o *In vivo* : Un médicament de thérapie génique « *in vivo* » implique une modification génétique réalisée dans l'organisme du patient, par administration directe de la séquence d'acide nucléique recombinant vectorisée. L'administration se fait soit par voie locale (injection directe dans le tissu à traiter ou instillation pulmonaire par exemple) soit par voie systémique (injection intraveineuse). L'administration locale présente l'avantage de concentrer le médicament dans le tissu cible (muscle, tumeur, poumon, peau par exemple). L'administration systémique permet une diffusion à un grand nombre de tissus et de traiter des tissus difficiles à atteindre par injection directe.

Le champ des recommandations est élargi aux reconstitutions / préparations de virus oncolytiques non modifiés, aux vaccins à technologie contenant ou composé d'acides nucléiques [...], s'ils sont d'origine biologique, même si ceux-ci ne répondent pas nécessairement à la définition réglementaire des MTI.

Pour les OGM, ces recommandations ciblent les groupes de risque I et II et de confinement C1 et C2. Toute manipulation d'OGM de risque III relève des recommandations du HCB ou du CEUCO.

En l'état actuel des connaissances, il semble que les OGM de risque supérieur ou égal à III, ne sont pas susceptibles d'être utilisés en thérapeutique ; leur manipulation ne sera pas abordée dans le cadre de ces recommandations.

L'ensemble des présentes recommandations s'appliquant à la reconstitution des MTI s'applique de façon similaire à la mise sous forme appropriée des MTI-pp.

DÉFINITIONS

Reconstitution

La reconstitution des MTI, après la libération des lots, répond à la définition des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF - MTI) dans sa Partie IV - paragraphe 16 [20], à savoir que les activités de reconstitution de MTI peuvent être effectuées sur le site d'administration (dans les pharmacies hospitalières) en dehors d'un environnement BPF. Ces étapes ne modifient pas la qualité intrinsèque du MTI, celle-ci étant garantie par le laboratoire fabricant et engageant sa responsabilité et en aucun cas celle du pharmacien de PUI.

Le terme « reconstitution » couvre les activités requises après la libération des lots et préalablement à l'administration du MTI au patient et qui ne peuvent être considérées comme une étape de fabrication. Aucune activité qui implique une manipulation substantielle ne peut cependant être considérée comme une reconstitution (par exemple la mise en culture de cellules modifiant leurs propriétés initiales). Les manipulations substantielles doivent être réalisées conformément aux BPF - MTI. Le texte de ces BPF liste des exemples d'activités de reconstitution pertinentes pour les MTI :

- Décongélation, lavage, changement de tampon, étapes de centrifugation nécessaires pour éliminer la solution de conservation (par exemple, le Diméthyle Sulfoxyde (DMSO)), élimination des impuretés associées au processus (reliques de solution de conservation, cellules mortes) y compris la filtration,
- (Re)-suspension, dissolution ou dilution avec le solvant/tampon, dispersion,
- Mélange du produit avec des cellules du patient, avec un adjuvant et/ou d'autres substances ajoutées aux fins d'administration (y compris les matrices). Toutefois, le mélange d'un vecteur de thérapie génique avec des cellules autologues est une activité de fabrication qui doivent être menées en vertu des BPF,
- Fractionnement du produit et son utilisation en doses distinctes, adaptation de la dose (par exemple, comptage cellulaire),
- Remplissage de systèmes d'administration/dispositifs chirurgicaux, transfert vers une poche de perfusion /une seringue.

En outre, le texte précise que « ces opérations ne peuvent faire partie du processus de reconstitution que si cela est dûment justifié, que ces opérations ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du processus de fabrication avant la libération des lots sans incidence négative sur le produit ».

Mise sous forme appropriée

La « mise sous forme appropriée » est le terme retenu pour les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques [20]. Il s'agit d'une ou plusieurs opérations (décongélation, mise en solution, dilution, qui permettent l'utilisation ou l'administration du médicament).

PLAN DES RECOMMANDATIONS

Ces recommandations aborderont :

- les locaux
- les équipements
- le personnel
- la protection
- les étapes de réception et de stockage
- la reconstitution
- le transport
- les déchets
- la pharmacie clinique
- la qualité et la gestion des risques
- les collaborations

GLOSSAIRE

- AAV : Virus Adéno-Associé
- ABM : Agence de Biomédecine
- AES : Accident d'Exposition au Sang
- AFSSET : Agence Française De Sécurité Sanitaire De L'environnement Et Du Travail
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
- ARS : Agence Régionale de Santé
- ATMP : *Advanced Therapy Medicinal Products*
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
- BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

- BSDAS : Bordereau de suivi des Déchets d'Activité de Soins
- CAR-T : *Chimeric Antigen Receptor – T cells*
- CEUCO : Comité d'Expertise des Utilisations Confinées d'OGM
- CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales – Equipe d'hygiène
- CREX : Comité de Retour d'Expérience
- CSNEJ : Chambre Syndicale Nationale de l'Eau de Javel
- CSP : Code de la Santé Publique
- DAOM : Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères
- DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
- DIB : Déchets Industriels Banals
- DMSO : Diméthyle sulfoxyde
- DU : Diplôme Universitaire
- EI : Evènement Indésirable
- EPI : Equipement de Protection Individuelle
- ETP : Education Thérapeutique du Patient
- FST : Formation Spécifique Transversale
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HCB : Haut Conseil des Biotechnologies
- INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
- MESR : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
- MTG : Médicaments de Thérapie Génique
- MTI : Médicament de Thérapie Innovante
- MTI-PP : MTI Préparé Ponctuellement
- OGM : Organisme Génétiquement Modifié
- OOS : *Out Of Specifications* (Hors Spécifications)
- PPH: Préparateur en Pharmacie Hospitalière
- PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
- PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
- PV : Pharmacovigilance
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- SRC : Syndrome de Relargage des Cytokines
- ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

PREAMBULE

Dans la mesure où les activités décrites dans ces recommandations se déroulent dans les établissements de santé accueillant des patients atteints de cancer potentiellement immunodéprimés ou fragilisés, et eu égard à la nature des produits manipulés, le groupe a pris la décision de retenir les mesures les plus sécuritaires.

RECOMMANDATION N°1 :

Les étapes pharmaceutiques du circuit MTI (notamment commande, réception, stockage, reconstitution, dispensation, transport, ...) sont réalisées sous la responsabilité du pharmacien gérant de la PUI [21]. Il appartient à la direction de l'établissement de donner à la PUI les moyens (techniques (locaux et équipements), humains et de formation) nécessaires à cette activité [22].

LOCAUX

Les locaux de la PUI concernés par le circuit pharmaceutique des MTI sont les zones de réception, stockage dont cryogénique, reconstitution et/ou mise sous forme appropriée, dispensation, gestion des déchets, ...

RECOMMANDATION N°2 :

Compte tenu de leur nature et de leur spécificité, la gestion de tous les MTI requiert des locaux pharmaceutiques dédiés.

Les locaux devront être d'accès limité aux personnes autorisées et signalés par un sigle de type « risque biologique ».

L'organisation des locaux répondra aux principes généraux décrits dans les BPP et dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières (BPPH) en précisant notamment les circuits personnels, matières, produits finis et déchets ... [2, 23] et, le cas échéant, des textes réglementaires s'appliquant spécifiquement aux OGM en milieu hospitalier [13].

Le groupe préconise aussi que l'organisation dans ces locaux dédiés MTI distingue un circuit pour les MTI contenant des cellules ou des tissus (y compris les Thérapies Géniques *ex vivo* et un autre pour les MTI sans cellules ni tissus (y compris les Thérapies Géniques *in vivo*).

En fonction des organisations locales, il est possible de recourir à de la sous-traitance entre PUI ou à des conventions avec des services extérieurs à la PUI (cf paragraphe collaborations et recommandations 29 et 30).

NB : cette recommandation obtient l'accord de 58 relecteurs avec une médiane d'approbation, tous relecteurs confondus, de 9 (recommandation totalement appropriée au sens de l'HAS [1]). Deux relecteurs n'y ont pas adhéré (cotations de 2 et 3).

RECOMMANDATION N°3 :

Les locaux dédiés à la reconstitution doivent bénéficier d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) avec gradient de pression adapté au risque des produits manipulés.

Pour les OGM de classe II, afin de permettre le confinement, un local en dépression relative (par rapport à un sas en pression positive) doit être privilégié.

Pour rappel, la seule étape de décongélation du MTI de classe I, si le contenant ne nécessite pas d'être ouvert, n'est pas une opération nécessitant obligatoirement une ZAC [2]. Si des étapes de reconstitution ou mise sous forme appropriée complémentaires sont nécessaires, celles-ci devront être réalisées en ZAC.

Conformément à l'autorisation PUI et aux BPP, une ANALYSE de RISQUES doit être formalisée pour la conception des locaux [2].

La classe d'air de la ZAC est définie conformément aux BPP et après analyse de risques.

En cas de conception de nouveaux locaux, le groupe recommande la mise en œuvre des mesures permettant de répondre aux situations les plus défavorables de l'analyse de risques.

EQUIPEMENTS

RECOMMANDATION N°4 :

La reconstitution des MTI doit être réalisée sous Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) de type IIB ou III ou isolateur, dédié(s) et disposant d'un dispositif d'évacuation connecté à l'extérieur.

Une attention particulière devra être portée sur le confinement : le groupe s'accorde à recommander une évacuation de l'air filtré du PSM vers l'extérieur par un dispositif étanche (non disconnecté).

Le groupe propose pour l'analyse de risques d'utiliser les éléments de réflexion ci-dessous :

	PSM III ou Isolateur	PSM IIB	Commentaire
Virus oncolytiques	Oui [†]	Oui	[†] Équipement en dépression Tenir compte du type/ temps de décontamination
Thérapie cellulaire ou tissulaire sans composante génique	Oui [‡]	Oui	[‡] Équipement en surpression Tenir compte du type/ temps de décontamination
Thérapie génique <i>in vivo</i> avec vecteur non viral et/ou acides nucléiques nus	Oui	Oui	Tenir compte du type/temps de décontamination
Thérapie génique <i>in vivo</i> avec vecteur viral	Oui [†]	Oui	[†] Équipement en dépression Tenir compte du type/temps de décontamination
Thérapie génique à base de cellules (ex : cellules CAR-T)	Oui	Oui	Tenir compte du type/temps de décontamination

Pour répondre à l'ensemble des sous-types de MTI, l'utilisation d'un **isolateur** dit « hybride » peut être envisagée. Un isolateur hybride est un isolateur en flux unidirectionnel permettant l'entrée de médicaments avec ou sans cycle de stérilisation de contact, au choix. L'enceinte de travail doit pouvoir subir un cycle de stérilisation de contact. Cette enceinte de travail doit être équipée d'une sonde de mesure du peroxyde d'hydrogène en continu.

Le groupe attire l'attention sur les risques liés aux processus de stérilisation de contact à base de peroxyde d'hydrogène ou d'acide peracétique, qui peuvent exposer le MTI à un risque de dégradation. Il conviendra aussi de s'assurer de l'absence de résidus (taux résiduel nul) avant reconstitution / manipulation. Cette information peut être obtenue auprès des fournisseurs d'installation.

Indépendamment du type de PSM utilisé, le groupe souligne la nécessité d'analyser les compositions des solutions de décontamination de surface notamment la présence (ou l'absence) de substances pouvant altérer le MTI (par exemple : Peroxyde d'hydrogène, RNase, DNase...).

RECOMMANDATION N° 5 :
Afin de limiter le risque de contamination croisée, un bionettoyage de l'enceinte de reconstitution selon une procédure validée est réalisé entre deux reconstitutions de MTI de nature ou de composition différentes*.

*les deux lots distincts d'un même médicament d'origine cellulaire issus de donneurs différents sont considérés comme de nature et composition différentes.

Toute autre manipulation conjointe ou concomitante, **sous le même équipement**, est à proscrire.

La procédure de bionettoyage doit être fournie par le promoteur de l'essai clinique ou le laboratoire pharmaceutique commercialisant le MTI et analysée au regard des procédures internes et des recommandations disponibles.

Le groupe attire l'attention sur l'absence d'agent décontaminant universel et sur la nécessité de vérifier la compatibilité de l'agent avec les surfaces à nettoyer, y compris le conditionnement primaire du médicament. En effet, par exemple, l'eau de Javel n'est pas compatible avec l'inox.

Il faut aussi prendre en compte **le temps de contact** en fonction du produit décontaminant utilisé, de l'étendue de la surface à décontaminer ainsi que de la quantité de contaminant présent sur la surface.

Un avis de l'équipe d'hygiène (et/ou du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) ou de services spécialisés) sur la procédure de nettoyage et de désinfection doit être sollicité.

En l'absence de données publiées, pour les MTI contenant des virus, le groupe s'accorde à préconiser un bionettoyage en 3 étapes (détergent-désinfectant, rinçage, désinfectant) après chaque reconstitution ou mise sous forme appropriée, suivi, si cela est techniquement possible, d'une stérilisation/décontamination de contact de l'enceinte de reconstitution. Cette procédure de décontamination de l'enceinte doit être réalisée en cas de bris de flacon ou de contamination avérée.

RECOMMANDATION N° 6 :

Les équipements nécessaires à l'activité MTI doivent être dédiés. Ils doivent être qualifiés à l'installation et maintenus/requalifiés et cartographiés, si applicable, *a minima* annuellement. Pour chacun d'eux, une installation de secours doit être identifiée.

Les équipements de secours doivent permettre un fonctionnement en mode dégradé en cas de panne.

Une liste non exhaustive d'équipements est présentée ci-dessous.:

- PSM de type IIb ou III
- Cuve azote en phase vapeur ou en phase liquide le cas échéant avec EPI de protection
- Congélateur à -150°C et/ou -80°C avec EPI de protection et/ ou - 30°C/-20°C
- Autre installation à température dirigée spécifique : température ambiante, +2 °C et +8°C
- Dry-shipper et système de transfert
- Boîte étanche de transport
- Bain marie/ décongélateur sec ou humide
- Autoclave
- Centrifugeuse
- ...

Les équipements critiques doivent être équipés de sonde d'enregistrement (température, pression oxygène, ...) avec alarme et report d'alarme 24 heures sur 24.

PERSONNEL

RECOMMANDATION N°7 :

Le personnel impliqué dans le circuit MTI doit bénéficier de formations spécifiques, théoriques et pratiques à la fois générales et adaptées à chaque MTI. A l'issue de ces formations, le personnel sera habilité à tout ou partie du circuit MTI.

En raison du faible recul sur les données de toxicité liées à la manipulation des MTI, le groupe préconise de suivre les recommandations sur la manipulation des produits à risque, notamment pour les femmes enceintes et allaitantes. [24-25]

L'investigateur, en cas de MTI expérimental fourni dans le cadre d'un essai clinique, et/ou la PUI, en cas de MTI ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou disponible en accès compassionnel ou précoce, informe la médecine du travail de la manipulation du MTI concerné.

Un plan de formation doit être établi. Il comprend des formations théoriques et des formations pratiques.

La formation régulière aux risques liés à la manipulation d'azote est obligatoire [26-27]. Elle doit être inscrite au plan de formation de l'établissement. L'ensemble des pharmaciens amené à entrer en salle de cryogénie doit être formé, notamment ceux qui participent au pool d'astreinte de sécurité relatif à ce mode de stockage azote. Des formations théoriques et/ou pratiques peuvent être réalisées : Diplôme d'Université (DU) MTI, Formation Spécifique Transversale (FST), ... (liste non exhaustive)

Il doit comporter également des formations spécifiques relatives aux conduites à tenir en fonction des organisations locales et des équipements à disposition (y compris la formation sur les alarmes en dehors des horaires d'ouverture, ...). Le groupe recommande la réalisation de simulations (test à blanc du circuit, simulation sur plateforme experte, ...)

Les formations et habilitations des personnels sont tracées et enregistrées.

RECOMMANDATION N°8 :

Par sa spécificité (formation, technicité, ...), l'expertise qu'elle nécessite, sa variabilité, et son caractère chronophage (assurance qualité, traçabilité, ...), l'activité MTI nécessite une prise en charge par une équipe pharmaceutique dédiée et en effectif suffisant.

De nombreuses étapes du circuit imposent la présence effective de deux personnels habilités de l'équipe pharmaceutique.

L'intégration des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH) dans l'activité MTI doit être envisagée.

Dans le cadre de leur formation, des postes pour les internes peuvent être proposés.

La SFPO mettra bientôt à disposition un calculateur spécifique à cette activité comme elle l'avait déjà fait pour l'activité de reconstitution des anticancéreux.

RECOMMANDATION N°9 :

L'anticipation de la montée en charge de l'activité est complexe pour garantir la pérennisation et la sécurité de l'activité. L'implication du pharmacien en charge des MTI au comité de pilotage institutionnel de l'activité est indispensable pour adapter les moyens et les ressources nécessaires.

Une veille scientifique et réglementaire sur les essais cliniques et les accès dérogatoires est nécessaire ainsi que le retour d'information des équipes médicales sur la file active de patients à traiter par MTI à moyen terme.

Une évaluation périodique des moyens mis à la disposition de la PUI devra être réalisée par l'établissement. Ces moyens devront être adaptés en fonction de la montée en charge de l'activité. Une analyse médico-économique peut aider à justifier les moyens pharmaceutiques nécessaires.

PROTECTION

RECOMMANDATION N°10 :

Le pharmacien exige du promoteur de l'essai clinique ou du laboratoire commercialisant le MTI la communication de toutes les données de sécurité pour le personnel concernant ses produits, et les conduites à tenir en cas d'exposition accidentelle.

RECOMMANDATION N°11 :

Les manipulateurs doivent porter des équipements de protection individuelle (EPI) adaptés à chaque étape.

Les EPI devront être adaptés en fonction de l'étape du circuit, de l'équipement, du type de MTI et le cas échéant du classement de l'OGM [13, 26]. *A minima* les EPI classiquement portés pour les préparations aseptiques sont requis pour les MTI. En ce qui concerne le choix des EPI, il est possible de les faire valider par le responsable de la gestion des risques professionnels.

Une formation ou des actions de sensibilisation spécifiques pourront être réalisées concernant le port de certains EPI couvrant un risque spécifique (cryoprotection, lunettes de protection...)

RECOMMANDATION N°12 :

En cas d'incident, de fuite, de bris de flacon, un kit d'urgence contenant *a minima* des EPI, un absorbant, et un produit inactivant de type eau de Javel doit être immédiatement disponible, accompagné d'une procédure d'utilisation. Le personnel doit être formé à son utilisation.

Les incidents doivent faire l'objet d'une déclaration à la médecine du travail. Toute exposition (projection, piqûre, inhalation...) à un MTI doit faire l'objet d'une déclaration et d'une prise en charge de type AES et/ou spécifique du médicament.

Un travail pluridisciplinaire (pharmacien, interniste, infectiologue, médecin du travail) pourra être mené en amont afin d'élaborer des procédures listant les conduites à tenir en fonction du type, du niveau d'exposition et du produit concerné par l'exposition.

Il convient de s'assurer de la disponibilité des médicaments ou de l'accès à une prise en charge en cas d'accident lorsque celle-ci est recommandée et/ou protocolisée (antidote, antiviral pour les virus...cf recommandation 24).

RÉCEPTION ET STOCKAGE

RECOMMANDATION N°13 :

Lors d'une réception de MTI qui le nécessite, la présence de deux membres de l'équipe pharmaceutique habilités est requise *a minima* en cas de contrôle d'identitovigilance ou de contraintes techniques spécifiques (poches cryopréservées...)

RECOMMANDATION N°14 :

Les équipements de stockage dédiés et qualifiés à la PUI doivent être privilégiés pour stocker les MTI. Les conventions avec des structures hors PUI doivent rester des solutions de recours transitoires.

Le groupe s'accorde pour recommander de définir des zones de stockage spécifiques aux MTI (compartiment, étagère, tiroir, rack) et de séparer les produits.

Les locaux de stockage dans lesquels sont présents des cuves contenant de l'azote, exposent les manipulateurs/utilisateurs à un risque d'anoxie lorsque le pourcentage d'azote dans l'air des locaux augmente [27-28]. Des recommandations de l'Agence Française De Sécurité Sanitaire De L'environnement Et Du Travail (AFSSET) et de l'Agence de Biomédecine (ABM) sont disponibles mais évoquent exclusivement la ventilation de ces locaux. De façon schématique, la ventilation peut être soit naturelle, soit forcée (par exemple : ventilation mécanique). Pour un renouvellement d'air supérieur à 2 volumes de local par heure, un système de ventilation mécanique est généralement nécessaire. Le système de ventilation doit être adapté aux caractéristiques propres à chaque installation, en tenant compte notamment :

- de l'emplacement du local (en sous-sol ou non),
- de la géométrie et du volume du local,
- des irrégularités au niveau du sol, qui peuvent favoriser l'accumulation des vapeurs froides d'azote (fosses, conduits, tranchées...).
- du nombre de cuves et du volume d'azote qu'elles contiennent

Le taux d'oxygène minimal recommandé dans l'air d'un local de travail doit être $\geq 19\%$ [28].

Les aménagements de sécurité spécifiques à l'emploi de l'azote sont prévus (Systèmes d'alarme, détecteurs d'oxygène, pictogrammes de sécurité, etc...)

Lorsque le promoteur de l'essai clinique ou le fournisseur exige un stockage temporaire dans un « dry-shipper / biojar » ou système équivalent, il devra en assurer la qualification. Le promoteur de l'essai clinique ou le fournisseur devra porter à la connaissance du pharmacien les résultats de cette qualification. Le pharmacien signalera par écrit au promoteur de l'essai clinique ou au laboratoire commercialisant le MTI, son impossibilité d'engager sa responsabilité à garantir les conditions de maintien de température et s'en remettra aux performances qui lui sont présentées dans les résultats de qualification pour mettre en place le stockage dans ces conditions. La présence d'un enregistreur de température est exigée. Un conteneur de transport d'azote de type dry-shipper / biojar doit être stocké, de façon transitoire pour une courte durée, dans un local dédié bénéficiant d'une ventilation continue, à condition de garantir un taux d'oxygène $\geq 19\%$. Un détecteur d'oxygène et/ou *a minima* un oxymètre portatif doivent permettre une surveillance continue du niveau d'oxygène dans les locaux.

En raison des risques et de la complexité du stockage en azote, un stockage en congélateur ultra basse température (-150°C) devra être privilégié. Son utilisation doit être validée avec le promoteur de l'essai clinique ou le producteur du MTI.

En cas de panne des installations et comme pour tout équipement de stockage en température dirigée, le transfert des MTI stockés à ultra-basse température vers une installation de secours doit être prévu et validé.

RECONSTITUTION

En l'absence d'équipements dédiés et distincts et en cas de manipulations successives de médicaments de thérapie cellulaire (y compris Thérapies Géniques *ex vivo*) et de MTI contenant un vecteur viral, le groupe préconise de réaliser les reconstitutions et mise sous forme appropriée des cellules AVANT celles des virus. (Cf. recommandation pour le bionettoyage).

RECOMMANDATION N°15 :

Pour les étapes de reconstitution et mise sous forme appropriée, les techniques et dispositifs utilisés doivent éviter la dispersion, l'exposition du MTI à l'air ambiant, l'aérosolisation et les accidents d'exposition professionnelle. Toute filtration du médicament doit être proscrite sauf spécification contraire.

Une attention particulière est portée sur les dispositifs médicaux utilisés dans la reconstitution et la mise sous forme appropriée et l'administration des MTI, et notamment les matériaux qui les constituent, leur compatibilité doit être vérifiée avec le promoteur de l'essai clinique ou le laboratoire commercialisant le MTI. Lorsque le laboratoire fabricant préconise l'emploi d'un filtre, il doit impérativement mentionner de façon explicite la taille des pores et les matériaux constitutifs de celui-ci. Tout système d'administration spécifique doit également être mentionné par le laboratoire fabricant (par exemple l'emploi d'un transfuseur et non d'un perfuseur pour des médicaments d'origine cellulaire).

Le groupe incite les industriels à tester la compatibilité des systèmes clos et/ou sans aiguille avec leur médicament. De même, des études de stabilité compatibles avec les circuits hospitaliers seront exigées des industriels par les pharmaciens.

La SFPO préconise que les industriels, lors du développement préclinique et clinique des MTI, communiquent le plus précocement possible avec les pharmaciens de PUI afin d'identifier les points potentiellement bloquants du circuit hospitalier et de mener les études de stabilité et de compatibilité utiles et nécessaires à celui-ci. La recherche du conditionnement le plus simple et de modalités d'utilisation de type « prêt à l'emploi » doit être un objectif encouragé auprès des fabricant de MTI.

Dans le cas des MTI à base de cellules (y compris thérapies géniques *ex vivo*), un certificat d'analyse détaillé doit être fourni avant reconstitution et idéalement avant la réception ou au moment de celle-ci.

Un sigle de type « risque biologique » doit être apposé sur le conditionnement secondaire du médicament reconstitué.

RECOMMANDATION N° 16 :

Dans tous les cas, un contrôle en cours de reconstitution ou de mise sous forme appropriée est réalisé et enregistré. A minima, un double contrôle visuel est indispensable.

En plus du contrôle en cours de reconstitution (double contrôle visuelle, contrôle vidéo, ...), la libération du lot, portant par exemple sur l'aspect de la préparation, son volume et son étiquetage, peut nécessiter des étapes particulières.

Si ces étapes requièrent des locaux, équipements et compétences particulières non encore disponibles dans la PUI (comptage, viabilité cellulaire...), le recours à une unité compétente par voie de convention peut être envisagé. La libération doit rester la sous responsabilité du pharmacien. La responsabilité du pharmacien étant pleinement engagée par cet acte libératoire, sa présence aux étapes clés du processus et la réalisation d'audits de celui-ci, sont indispensables et doivent être prévus dans la convention,

TRANSPORT

Les conditions de transport doivent être maîtrisées et conformes aux recommandations du promoteur de l'essai clinique ou du laboratoire commercialisant le MTI.

RECOMMANDATION N°17 :

En absence de recommandations du promoteur de l'essai clinique et du laboratoire commercialisant le MTI, un contenant rigide, étanche et dédié doit être utilisé pour préserver l'intégrité de la reconstitution. Il doit permettre la maîtrise des conditions de conservation.

Le contenant doit être décontaminé après chaque transport. Un dispositif de transport dédié aux MTI à base de tissus ou de cellules (y compris MTG *ex vivo*) et un autre au MTG *in vivo* sont à privilégier.

Le transport par pneumatique est à proscrire quel que soit le type de MTI.

En cas d'obligation de transport dans un container spécifique et/ou avec un enregistrement de température, le promoteur de l'essai clinique ou le laboratoire commercialisant le MTI doit le fournir.

Un sigle de type « risque biologique » peut être apposé sur le dispositif de transport.

Une conduite à tenir en cas de bris du dispositif contenant t le MTI doit être pré-établie (cf recommandation 12)

RECOMMANDATION N°18 :

**Le transport doit être effectué par du personnel formé.
La recommandation N° 10 s'applique aussi au transport.**

RECOMMANDATION N° 19 :

Le MTI reconstitué doit être remis en main propre au personnel en charge du patient, avec traçabilité (date, horaire, effecteur).

Le choix du moyen de transport doit tenir compte des contraintes de stabilité des reconstitutions. La question de l'assurance du transport ainsi que des responsabilités (en particulier financière) doit être posée entre les différentes parties.

DÉCHETS

Le promoteur de l'essai clinique ou le laboratoire commercialisant le MTI doit donner les conditions particulières de traitement des déchets lié au MTI concerné.

Les déchets inactivés et ceux issus des MTI de thérapie cellulaire ou issus de l'ingénierie tissulaire sont éliminés dans les DASRI.

RECOMMANDATION N° 20 :

L'élimination de tous les déchets, y compris les EPI, issus de la manipulation des médicaments de thérapie génique et des virus, passe par une étape d'inactivation *in situ*, après une analyse de risques.

En fonction des moyens disponibles, les déchets sont inactivés sur place par un traitement physique ou chimique. En l'absence de possibilité d'inactivation sur place des MTG de classe C1, les déchets sont éliminés par la filière DASRI au moyen de containers identifiés OGM (nom du responsable de service et n° de téléphone). Les déchets pour les MTG de classe C2 sont quant à eux inactivés puis éliminés par la filière DASRI.

La gestion des déchets peut se référer au chapitre 5 du manuel HCB (cf p.25) dans lequel il est mentionné :

« Les directives suivantes doivent être considérées comme des guides : toute méthode alternative peut être proposée dès lors que son efficacité est démontrée. »

- La destruction des déchets biologiques, même confiée à un prestataire de service, est sous la responsabilité du producteur des déchets jusqu'à son stade ultime

Confinement C1 :

Le HCB recommande que les déchets, solides et liquides, soient inactivés (...) sur le site de production, par un traitement physique ou chimique validé.

En l'absence de possibilité d'inactivation sur place, les déchets solides seront placés dans des containers adaptés, verrouillables et avec un étiquetage mentionnant qu'il s'agit d'OGM, et éliminés par un prestataire de service agréé pour l'élimination des déchets biologiques infectieux (DASRI).

Les déchets inactivés sont alors considérés comme des Déchets Industriels Banals (DIB) ou assimilables à des Ordures Ménagères (DAOM).

Confinement C2 :

Les déchets liquides doivent être inactivés dès leur production par un traitement physique ou chimique.

Les déchets solides doivent être placés dans des conteneurs étanches et inactivés par autoclavage.

Les déchets inactivés solides sont ensuite éliminés par la filière de conteneurs pour DASRI : enlèvement, transport jusqu'au lieu de traitement par un prestataire de service agréé, et réception d'un BSDAS (Bordereau de Suivi des Déchets d'Activité de Soins).

Le HCB précise les méthodes : l'inactivation thermique est définie par un cycle d'autoclave à 134 °C pendant 20-30 minutes. L'inactivation chimique des déchets qui ne peuvent être inactivés thermiquement, repose sur l'immersion des déchets dans une solution d'eau de javel à 0,43 % (soit 1,3 degrés chlorométriques) pendant 12 heures (soit 170 ml d'eau de Javel qsp 1 Litre), préparée extemporanément [13 ,26].

L'élimination des déchets doit être tracée quelle que soit la méthode utilisée

L'équipe d'hygiène (et/ou du CLIN) précise le circuit d'élimination des déchets d'activité de soins.

RECOMMANDATION N° 21 :

En aucun cas, les flacons utilisés et/ou entamés de MTI ne seront conservés pour monitoring dans le cadre d'essai clinique.

Le promoteur de l'essai clinique ou le laboratoire commercialisant le MTI devra définir les conditions d'élimination des MTI périmés.

PHARMACIE CLINIQUE

RECOMMANDATION N° 22 :

**Un MTI doit faire l'objet d'une prescription, si possible informatisée.
Les prescriptions comportant un MTI doivent faire l'objet d'une validation après analyse pharmaceutique complète.**

Le pharmacien, en amont de la prescription, peut participer aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire conduisant à la décision de traitement par MTI.

Les pharmaciens doivent contribuer au bon usage des MTI, en particulier en conseillant les personnels prenant en charge un patient traité par MTI sur les problématiques liées à l'administration et sur les dispositifs médicaux associés (cf recommandation 15).

RECOMMANDATION N° 23 :

Tout patient traité par un MTI doit pouvoir bénéficier d'action de pharmacie clinique : consultation pharmaceutique, analyse pharmaceutique, programme d'ETP ou de suivi éducatif. Le choix des actions sera fonction des moyens disponibles à la PUI et de la nature du médicament.

Le parcours de soins des patients traités par MTI reste spécifique, personnalisé, complexe et pluridisciplinaire.

Des activités de pharmacie clinique peuvent être initiées par l'équipe pharmaceutique « MTI » tout au long de ce parcours, à savoir :

- Bilan médicamenteux
- Entretien pharmaceutique avant et/ou après l'administration du MTI
- Conciliation médicamenteuse à l'entrée d'hospitalisation pour les patients bénéficiant d'un traitement par MTI
- Conciliation médicamenteuse de sortie d'hospitalisation pour les patients ayant reçu un traitement par MTI

- Suivi éducatif et/ou Education Thérapeutique du Patient (ETP)
- Lien ville-hôpital
- Sensibilisation des professionnels de santé aux MTI et à ces « nouveaux » parcours de soins

Ces activités concourent à la maîtrise de l'iatrogénie médicamenteuse, au bon usage des produits de santé ; à l'évaluation de la pertinence et l'efficacité des traitements ; ainsi qu'à la sécurisation du parcours du patient aux différents points de transition (intra/extra structures, ville-hôpital-ville).

Tout Évènement Indésirable (EI) lié à l'administration du MTI et que le pharmacien aurait à connaître dans le cadre de son activité de Pharmacie Clinique doit faire l'objet d'une déclaration de Pharmacovigilance (PV) par celui-ci.

Un outil validé par la SFPO - OncoTools – sera très prochainement proposé pour la mise en place du développement de la Pharmacie Clinique dédiée aux CAR-T cells

RECOMMANDATION N° 24 :

Les PUI doivent expertiser la possibilité de référencer et d'approvisionner des médicaments associés aux MTI en fonction des effets indésirables potentiels sur le patient ou sur les personnels.

L'équipe pharmaceutique spécialisée doit, selon les caractéristiques du MTI ou son profil de toxicité, vérifier qu'elle peut rapidement approvisionner le service de soins en médicaments indispensables à son utilisation.

Plusieurs médicaments sont déjà utilisés, à visée préventive et/ou curative. Ils sont listés de façon non exhaustive, ci-dessous :

- Anti IL6 (Tocilizumab, Siltuximab ...) pour les Syndromes de Relargage des Cytokines (SRC)
- Antiherpétique pour les virus oncolytiques à base d'herpes virus
- Antivariolique sur les virus oncolytiques à base de variole
- Corticostéroïdes pour certains Virus adéno-Associés (AAV)
- Médicaments de secours spécifiques fournis par les promoteurs d'essais cliniques (tecovirimat, Immunoglobulines polyvalentes spécifiques, ...)

QUALITE ET GESTION DES RISQUES

L'activité liée aux MTI correspond à la définition des médicaments à risque définis par le décret de mai 2019. Une réflexion sur l'organisation complète du circuit des MTI doit faire l'objet d'une analyse de risque pluridisciplinaire et transversale *a priori* complétée à terme par une analyse *a posteriori* (Comité de Retour d'Expérience (CREX) ou autre).

Une cartographie des risques du processus est recommandée. L'Agence Nationale d'Appui à la Performance (ANAP) propose un outil d'autoévaluation et de gestion des risques spécifique aux MTI « Interdiag MTI » [29].

Les documents qualité relatifs à l'activité MTI doivent s'intégrer au manuel qualité de la PUI. La collaboration avec un qualiteux est souhaitée.

RECOMMANDATION N° 25 :

Chaque nouveau MTI doit faire l'objet d'une analyse de risques spécifique.

RECOMMANDATION N° 26 :

Un test à blanc ou une simulation de tout ou partie du circuit est fortement recommandé.

Les promoteurs d'essai clinique et les laboratoires commercialisant les MTI doivent fournir, sur demande du pharmacien, les matériels nécessaires à ce type de tests.

RECOMMANDATION N° 27 :

Les PUI doivent pouvoir bénéficier d'un logiciel métier leur permettant d'assurer la traçabilité de chaque étape de la réception (voire de la commande) à l'administration répondant aux exigences réglementaires et aux caractéristiques spécifiques des MTI.

Lors de la dispensation (validation de la prescription ET délivrance) d'un MTI, une vigilance particulière doit être apportée au contrôle de l'identité du patient et à la conformité au produit manipulé ou délivré sachant que certaines reconstitutions seront anonymisées sous forme d'un code produit ou code identifiant.

Un système de traçabilité complète (matière première, produit fini et patient) fiable et robuste doit être mis en place permettant une traçabilité ascendante et descendante pour chaque MTI administré. **Les données doivent être archivées pendant 30 ans.** [30]. L'établissement doit mettre à la disposition des différents acteurs du circuit les moyens, notamment informatiques, d'effectuer cette traçabilité.

Le groupe propose que les centres autorisés à l'activité MTI s'inscrivent dans une démarche de certification ISO 9001.

RECOMMANDATION N° 28 :

Pour toute déviation au protocole ou au Résumé des Caractéristiques de Produit (exemple : Out Of Specifications (OOS), composition, ...), le pharmacien doit être associé à la réflexion pluridisciplinaire conduisant à la décision médicale d'administration ou de non administration. La décision doit être tracée.

Le promoteur ou le laboratoire commercialisant le MTI doit pouvoir répondre en urgence à toute déviation au protocole ou au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : délai d'utilisation dépassé, déviation de température... notamment pour des préparations autologues ou allogéniques spécifiquement dédiées à un patient. Toute modification du process industriel doit être prise en compte et peut aboutir à une révision du circuit hospitalier et des documents associés (procédures, autorisation...).

En cas d'échec de production d'un MTI autologue, le promoteur d'essai clinique ou laboratoire commercialisant le MTI doit en informer le pharmacien le plus rapidement possible.

Tout dysfonctionnement du circuit dont la responsabilité incombe à l'industriel doit faire l'objet d'une déclaration auprès de celui-ci et des autorités de tutelles et doit être tracé dans le système qualité.

La destruction d'une unité thérapeutique dédiée à un patient (exemple : MTI autologue, ...) périmée ou non doit être précédée d'une décision pluridisciplinaire au regard du projet thérapeutique du patient. La décision et la destruction seront tracées.

COLLABORATIONS

En fonction des organisations locales, il est possible de recourir à des sous-traitances entre PUI. Les responsabilités pharmaceutiques sont partagées entre le donneur d'ordre et le prestataire [2].

En l'absence d'équipements et/ou de locaux adaptés au sein de la PUI et/ou d'activité ponctuelle, le pharmacien gérant peut solliciter la mise en place d'une convention de mise à disposition de tout ou partie de locaux et/ou d'équipements équivalents dans l'attente que la PUI en soit équipée. Durant la période de mise à disposition, ces locaux ou parties de locaux ou matériels deviennent à usage pharmaceutique exclusif, si possible. L'ARS est informée de ces dispositions. Le pharmacien de la PUI reste responsable de la totalité du circuit MTI.

Une analyse des possibilités de sous-traitance ou de convention est préconisée dans le cadre de l'évaluation d'un mode dégradé en cas de panne ou dysfonctionnement du circuit validé (installation de secours, ...).

RECOMMANDATION N° 29 :

En raison de la spécificité du circuit des MTI et de la multiplicité des principes actifs, les pharmaciens impliqués dans la gestion des MTI peuvent s'inscrire dans une démarche de partage d'expérience au sein d'un réseau d'experts coordonné par la SFPO.*

*: administrateurs du groupe MTI – SFPO: Vérane SCHWIERTZ, Adeline QUINTARD et Marine PINTURAUD

RECOMMANDATION N° 30 :

Le groupe recommande le partage des connaissances, expériences, visites de sites, données de vie réelle à travers des collaborations et des publications scientifiques.

MTI -PP

Les présentes recommandations s'appliquent, comme les BPP, aux mises sous forme appropriée des MTI – PP en fonction des médicaments autorisés par l'ANSM [3].

Le groupe s'accorde pour recommander aux PUI demandant une autorisation à la reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les MTI, et celle concernant les MTI expérimentaux, d'associer une demande relative à la mise sous forme appropriée en vue de leur administration MTI-pp y compris expérimentaux. Il s'accorde aussi pour alerter les PUI sur le fait d'avoir la capacité d'intervenir sur le circuit lorsqu'un MTI – PP a été distribué dans son établissement. Des éléments de commande, d'approvisionnement, de facturation et de sécurisation du circuit du MTI – PP, en dehors de la mise sous forme appropriée, nécessitent l'intervention de l'équipe pharmaceutique.

CHECK LIST (ANNEXE 1)**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- HAS : Guide méthodologique : « Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé » - Version 2 de Décembre 2010
- 2- ANSM - Bonnes Pratiques de Préparation - Edition 2022
- 3- Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur
- 4- Article L1151-1 - Code de la santé publique
- 5- **Arrêté du 19 mai 2021** limitant l'utilisation de Médicaments de Thérapie Innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique (arrêté modifiant ceux du 08/08/2019 et du 28/03/2019)
- 6- Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grandes cellules B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
- 7- Arrêté du 24 mai 2022 modifiant l'arrêté du 26 octobre 2021 modifié limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
- 8- Arrêté du 26 octobre 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
- 9- Arrêté du 17 novembre 2020 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
- 10- Arrêté du 4 août 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement de la dystrophie rétinienne héréditaire à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
- 11- Arrêté du 24 novembre 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique indiqués dans le traitement des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique
- 12- Décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable
- 13- Haut Conseil des biotechnologies - Manuel pour l'utilisation confinée d'OGM – Edition du 30 novembre 2014, version révisée du 4 juillet 2019
- 14- Article L5121-1 du Code de la Santé Publique
- 15- <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-produits-biologiques/p>
- 16- Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), JOUE L 102 du 7 avril 2004

- 17- Règlement CE n°1394/2007 du parlement Européen et du conseil du 13 Novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. 2007
- 18- Directive 2009/120/ce de la commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante
- 19- Société Française de Thérapie Cellulaire et Génique. Définition de la thérapie génique [Internet]. Disponible sur : <https://www.sftcg.fr/patients-et-grand-public/dictionnaire-de-la-therapie-genique.aspx>
- 20- ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2021
- 21- Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé
- 22- Article R 5126-8 du Code de la Santé Publique
- 23- Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière – 2001
- 24- Bonnes Pratiques de Fabrication – Bulletin officiel N° 2011 / 8bis – et Bonnes Pratiques de Fabrication – Bulletin officiel N°2014/1 bis (mars 2014).
- 25- Code du travail – Quatrième partie : Santé et sécurité au travail
- 26- Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche - Guide OGM en milieu confiné – 2013
- 27- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Risques sanitaires liés à l'utilisation d'azote liquide. (Afsset), 2008. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2006et1006Ra.pdf>
- 28- Institut national de recherche et de sécurité (INRS). Travaux dans une atmosphère appauvrie en oxygène : préconisations pour la protection des travailleurs et prévention, 2012. <https://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-6126/ed6126.pdf>
- 29- ANAP : outil INTERDIAG – Médicament de thérapie innovante – Décembre 2022 <https://anap.fr/accueil>
- 30- Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products – EN du 3 décembre 2009

Autres documents, publications ou sites consultés

- Recommandation de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) – Recommandations sur l'adaptation des moyens et ressources - Octobre 2012
- Décret N° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale
- Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé JORF n°0090 du 16 avril 2011 page 6687
- Plans Cancer 2003-2007, 2009-2013 et 2014 - 2019 – République Française – Ministère des Affaires Sociales et de la Santé - www.ansm.sante.fr consulté le 3 septembre 2014
- CSNEJ – Dossier Eau de Javel : www.eaudejavel.fr
- CNOP : Dossier MTI - Tous pharmaciens – Décembre 2020 : 14-19
- CNOP: Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur – Mars 2022
- Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebbag E, Calmels B, Veran J, Magalon G, Lemarie C et Mahalatchimy A Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. médecine/santé 2014; 30 : 576-83
- de Jorna R, Madelaine I, Larghero J, Mebarki M CAR-T cells gene therapy medicines: Regulatory status and pharmaceutical circuits in Europe and France Bull Cancer. 2021 Oct;108(10S):S162-S167
- Fabri B, Sicard G, Gauthier-Villano L et Pourroy B. Circuit pharmaceutique du médicament de thérapie innovante (MTI) en France : état des lieux et perspectives. Ann Pharm Fr. 2023
- Hayden P. J., Roddie C., Bader P., Basak G. W., et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) Ann. Oncol: 2022;33(3):269-75
- Pinturaud M, Vasseur M, Odou P. Role of the hospital pharmacist in the management of a category of advanced therapy medicinal product: chimeric antigen receptor T-cells. Bull Cancer. 2018;105:S205-13
- Talarmin, C. et al. Quality risk management of the chimeric antigen receptor T cell pharmaceutical circuit in one of the first qualified European centers. Cytotherapy 22, 792-801 (2020).
- Rioufol C and Wichmann C - The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook : Receiving, Handling, Storage, Thawing, Distribution, and Administration of CAR-T Cells Shipped from the Manufacturing Facility – Chapter 7
- Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... - De quoi faut-il parler ? m/s 2014 ; 30 : 567 -75
- Yakhoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). Haematologica 2020;105:297-316



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

Représentant français à l'ESOP European Society of Oncology Pharmacy



CONTACTS – Membres du Conseil d'Administration

Président : Pr Catherine. RIOUFOL

Hospices Civils de Lyon
Groupement Hospitalier Sud
165 chemin du grand Revoyet
69495 PIERRE BENITE
catherine.rioufol@chu-lyon.fr

Vice-Président : Dr Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN

Hôpital Saint Louis AP-HP
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

isabelle.madelaine@sls.aphp.fr

Trésorier : Dr Jean François. TOURNAMILLE

Institut Bergonié
229 cours de l'Argonne
33 076 Bordeaux
jf.tournamille@sfpo.com

Trésorier adjoint : Dr Régine CHEVRIER

Centre Jean Perrin
58, rue Montalembert
63000 Clermont-Ferrand

regine.chevrier@clermont.unicancer.fr

Secrétaire général : Dr Bertrand POURROY

CHU Timone
264 rue Saint Pierre
13005 Marseille

bertrand.pourroy@ap-hm.fr

Secrétaire Général adjoint : Dr Florian SLIMANO

CHU de Reims
Avenue du Général Koenig
51100 Reims

fslimano@chu-reims.fr

Secrétaire pour les affaires internationales : Dr Christophe BARDIN

Hôpital Cochin AP-HP
27, Rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris

christophe.bardin@aphp.fr

Autres membres du CA

Dr Benjamin BERTRAND

Centre Hospitalier de Grasse
Chemin de Clavary
06135 Grasse Cedex

ben.bertrand@gmail.com

Dr Françoise. BLANC-LEGIER (Membre d'honneur)

Institut Sainte Catherine
84082 AVIGNON Cedex 02
françoiseblanc202@orange.fr

Pr Diane BRAGUER (Membre d'honneur)

Hôpital Timone Enfants
264 rue Saint Pierre
13005 MARSEILLE
diane.braguer@univ.amu.fr

Dr Mikael DAOUPHARS

Centre Henri Becquerel Pharmacie
1, rue d'Amiens
76000 Rouen

mikael.daouphars@chb.unicancer.fr

Dr Françoise DE DROZALS

Institut du Cancer Avignon-Provence
250 chemin de baignes pieds
84052 Avignon

f.decrozals@isc84.org

Dr Catherine DEVYS

Institut de Oncologie de l'Ouest
15 rue Boquel
49000 Angers

Catherine.Devys@ico.unicancer.fr

Dr Emilie. PETIT-JEAN

Institut de Cancérologie Strasbourg Europe
67000 Strasbourg

e.petit-jean@icans.eu

Dr Jean François LATOUR (Membre d'honneur)

Centre Léon Bérard
28 rue Laennec
69008 LYON

latour@lyon.unicancer.fr

Dr Catherine OLLIVIER (Membre d'honneur)

CHU Caen Clémenceau,
Av G Clémenceau
14 033 CAEN Cedex

ollivier-c@free.fr

Dr Frédéric PINGUET

CRLC Val d'Aurelle, Parc Euromédecine
34298 Montpellier

fpinguet@icm.unicancer.fr

Dr Danièle PREBAY (Membre d'honneur)

Centre Paul Strauss
3 rue de la Porte de l'Hôpital
BP 30042
67065 STRASBOURG Cedex

dprebay@strasbourg.unicancer.fr

Dr Patrick TILLEUL

Hôpital La Pitié Salpêtrière AP-HP
47-83 Bd de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13

patrick.tilleul@aphp.fr

Dr Jean VIGNERON

Pharmacie CHU Brabois - Sce Pharmacie
54511 VANDOEUVRE lès NANCY
j.vigneron@chu-nancy.fr

Siège social : 37 rue des Mathurins. 75008 Paris

Web : <http://www.sfpo.com>

Association régie par la loi de 1901