

LIVRE BLANC

PUI ET MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

SEPTEMBRE 2024



sfpo.com



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

LA SFPO, ACTEUR DE L'ONCOLOGIE ET RÉFÉRENCE POUR LES MTI

La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) rassemble les pharmaciens spécialisés dans la prise en charge des traitements oncologiques, qu'ils soient hospitaliers, officinaux ou industriels.

La SFPO est une référence pour l'ensemble des pharmaciens en charge de la reconstitution des MTI. Elle a édité des recommandations professionnelles dès 2015, remises à jour en 2023.

Ce document est consultable sur le site :

www.sfpo.com

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la SFPO est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en septembre 2024. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Société Française de Pharmacie Oncologique

37, rue des Mathurins

75008 Paris

AUTEURS

Bertrand POURROY

bertrand.pourroy@ap-hm.fr

Pharmacien PH, Responsable de l'unité de reconstitution des anticancéreux et MTI, APHM

Sylvain AUVITY

sylvain.auvity@aphp.fr

Pharmacien MCU-PH, Recherche Clinique et Innovation, APHP, Necker

Virginie COGULET

virginie.cogulet@chu-brest.fr

Pharmacien PH, chef de pôle Pharmacie, chef de service Pharmacotechnie, CHU de Brest

Nicolas CORMIER

nicolas.cormier@chu-nantes.fr

Pharmacien PH, Responsable du secteur Pharmacotechnie, CHU de Nantes

Bénédicte DELUCA

benedicte.deluca@ap-hm.fr

Pharmacien PH, Responsable Essais Cliniques, APHM

Caroline GERVAISE

caroline.gervaise@chu-lyon.fr

Pharmacien PH, Responsable Essais Cliniques et MTI, Hospices Civils de Lyon

Marine PINTURAUD

marine.pinturaud@chu-lille.fr

Pharmacien PH, Responsable des MTI, CHU de Lille

Isabelle QUELVEN-BERTIN

quelven-bertin.i@chu-toulouse.fr

Pharmacien MCU-PH, Pharmacotechnie Rétrocessions Essais Cliniques, CHU de Toulouse

Vérane SCHWIERTZ

verane.schwartz@chu-lyon.fr

Pharmacien PH, Responsable Essais Cliniques et MTI, Hospices Civils de Lyon

Scarlett WISE

scarlett.wise@aphp.fr

Pharmacien PHC, Responsable des MTI, APHP, Necker

Laura ZARAGOZA

l.zaragoza@chu-tours.fr

Pharmacien PH, Essais cliniques et responsable MTI, CHRU de Tours



TABLE DES MATIÈRES

1. Contexte et objectif	6
2. Introduction	6
3. Médicaments de Thérapie Innovante	8
3.1. Définitions	8
3.2. Classification réglementaire des MTI	8
3.3. Classification pratique des MTI – Cas particulier des Médicaments de Thérapie Génique	10
3.4. MTI, MTI-Préparés Ponctuellement (MTI-PP)	11
3.5. Préparations de thérapie cellulaire	12
3.6. Reconstitution des MTI	13
4. Cadre réglementaire français	14
4.1. Textes relatifs à la préparation des médicaments par les PUI	14
4.2. Textes relatifs à l'autorisation à reconstituer les MTI	14
4.3. Textes relatifs à la maîtrise de la dissémination des OGM	15
4.4. Arrêtés ministériels limitant l'usage des MTI	17
4.5. Validation des centres	18
5. MTI disponibles en France	19
5.1. MTI en soins courants	19
5.2. MTI en essais cliniques	20
6. Circuit Pharmaceutique des MTI	21
6.1. Circuit pratique des MTI à reconstituer	21
6.2. Référentiels et outils	24
7. État des lieux dans les PUI	25
7.1. Spectre des MTI pris en charge	25
7.2. Organisation et autorisation	26
7.3. Circuit pharmaceutique	27
7.3.1. Commande	27
7.3.2. Réception	29
7.3.3. Stockage	30
7.3.4. Équipements techniques	33
7.3.5. Reconstitution/Préparation	34
7.3.6. Dispensation des MTI	36
7.3.7. Gestion des déchets	36
7.3.8. Informatique	38
7.3.9. Ressources humaines	39
8. Pistes d'amélioration	41
9. Conclusion	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principales différences réglementaires entre MTI, MTI-PP et préparations de thérapie cellulaire	12
Tableau 2. MTI disponibles en France en AMM, AAP ou AAC à date, peut être non exhaustive (en date du 05/05/2022)	19
Tableau 3. Types d'autorisations obtenues auprès des ARS	27
Tableau 4. Secours des installations de stockage	32
Tableau 5. Mutualisation des locaux au sein des PUI	33
Tableau 6. Modalités d'utilisation d'un autoclave d'inactivation des déchets OGM	38
Tableau 7. Leviers	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Évolution pharmaceutique du spectre des produits de santé	6
Figure 2. Classification simplifiée des 4 catégories de MTI	10
Figure 3. Nombre d'essais cliniques de thérapie génique répertoriés sur clinicaltrials.gov par période	20
Figure 4. Circuit pratique des MTI	21
Figure 5. Types de MTI manipulés par les PUI	25
Figure 6. Files actives de patients par type de MTI	26
Figure 7. Secteur de la pharmacie en charge de la reconstitution des MTI	27
Figure 8. Modalités de commande des MTI	28
Figure 9. Modalités de stockage utilisées	31
Figure 10. Focus sur le stockage sous atmosphère d'azote liquide	31
Figure 11. Types de traitements d'air des zones d'atmosphère contrôlées utilisées par les PUI	33
Figure 12. Équipements utilisés pour la reconstitution des MTI	34
Figure 13. Étapes de reconstitution réalisées hors des PUI sous responsabilité pharmaceutique par voie de convention	35
Figure 14. Typologie de déchets inactivés	37
Figure 15. Modalités de gestion des déchets issus de produits de classe de confinement C1	37
Figure 16. Mode d'inactivation utilisé	37
Figure 17. Outils informatiques utilisés par sous-process	39
Figure 18. Activités réalisées par les pharmaciens	40

1. CONTEXTE ET OBJECTIF

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

1. CONTEXTE ET OBJECTIF

L'objectif de ce livre blanc est de présenter une revue de la réglementation et des différents circuits relatifs à la gestion des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) au sein des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé.

Un état des lieux, réalisé entre le 01/04/2022 et le 31/05/2022 auprès des 11 pharmaciens constituant notre groupe, a permis d'établir un bilan de ce qui a été mis en place dans les PUI pour cette nouvelle activité.

Cet état des lieux met en lumière les points critiques de ces nouveaux circuits, et précise ce qui aura été efficient ou non.

Une discussion sur les éléments à mettre en œuvre, ou « leviers », et les acteurs auprès desquels s'appuyer, est également proposée.

2. INTRODUCTION

Les médicaments ont vu leur complexité croître de façon importante ces dernières années, tant sur le plan structurel et mécanistique que sur les aspects logistiques et opérationnels.

Les médicaments de type « petites molécules chimiques », d'origine naturelle ou issus des procédés de synthèse, côtoient désormais un répertoire croissant de médicaments issus de la biotechnologie, tels que les anticorps monoclonaux, les facteurs de croissance ou les protéines de fusion.

L'utilisation d'approches cellulaires et géniques en médecine a également permis l'essor d'une toute nouvelle catégorie de médicaments : les Médicaments de Thérapie Innovante, ou « MTI ».

Les MTI se distinguent notamment des autres médicaments par une conception, des modes de production, des circuits opérationnels et des considérations financières radicalement différentes.

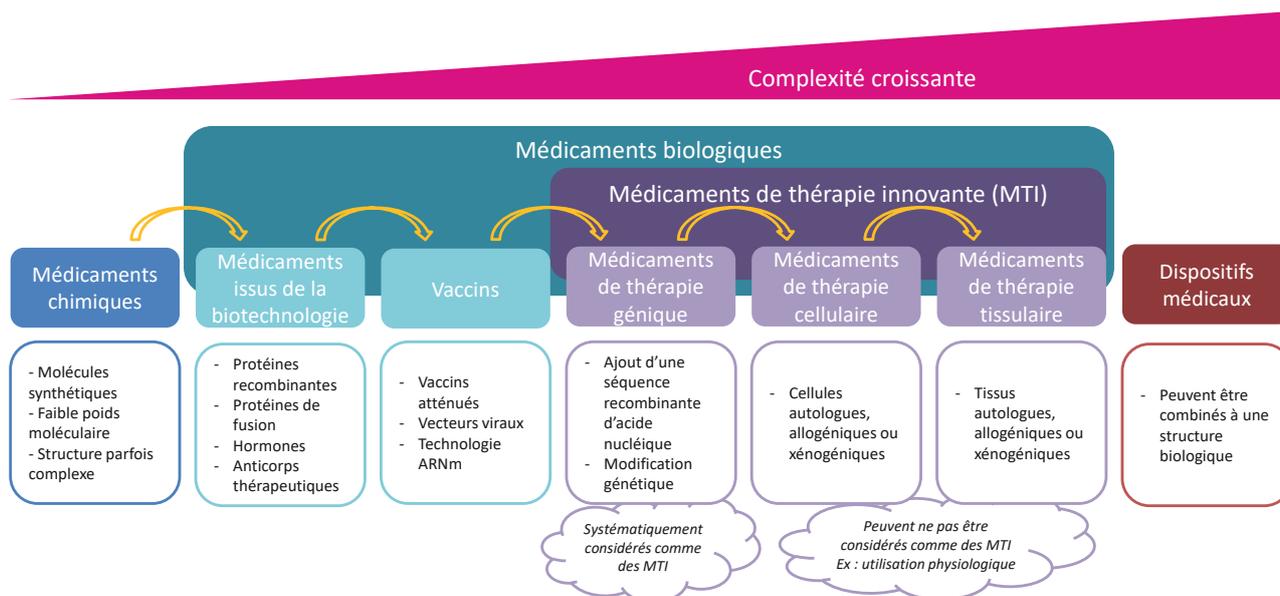


Figure 1. Évolution pharmaceutique du spectre des produits de santé.

Certains d'entre eux consistent également en des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM).

Les produits biologiques utilisés en thérapeutique sont de nature hétérogène. À côté des transplantations d'organes solides ou des transfusions sanguines (1,2), les tissus et cellules trouvent désormais d'autres applications. Ces matières premières sont le point de départ de ce que l'on identifie comme des « produits de thérapie cellulaire », utilisés dans le cadre de « greffes » de tissus ou de cellules.

Ainsi, parmi les produits biologiques, nous pouvons distinguer :

- Les produits cellulaires à finalité thérapeutique ou Produits de Thérapie Cellulaire (PTC),
- Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI),
- Les Produits Sanguins Labiles (PSL),
- Les tissus ou organes d'origine humaine ou animale.

Ces différents produits biologiques présentent plusieurs similitudes, formant ainsi un *continuum* depuis leur obtention, leur manipulation et jusqu'à leur utilisation.

Bien qu'il soit possible de les classer sous une seule et même « étiquette », chacun d'entre eux suit cependant des règles et des réglementations spécifiques, qui impliquent parfois des acteurs très différents à l'échelle nationale, européenne et internationale.

Plusieurs directives européennes ont permis de préciser les étapes du circuit impliquant des tissus et des cellules d'origine humaine ou animale. La directive 2004/23/CE (3), par ailleurs complétée en 2006 (4,5), a notamment défini les normes de qualité et de sécurité qui s'appliquent au don, à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et la distribution des tissus et cellules d'origine humaine. L'ensemble de ces règles s'articulent aujourd'hui autour des « Bonnes Pratiques Tissus Cellules » (BPTC) (6) relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire. C'est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), autorité réglementaire, qui délivre deux autorisations, l'une pour l'activité et l'autre pour les procédés, après avis de l'Agence de Biomédecine en charge de la biovigilance (7,8).

Une fois collecté par les unités d'aphérèse ou les banques de tissus, le matériel biologique peut servir de base à l'obtention de PTC par les Unités de Thérapie Cellulaire (UTC), mais également de matière première pour la conception de médicaments (9,10).

C'est dans ce contexte que le terme « Médicament de Thérapie Innovante » (MTI) a permis de définir une frontière entre médicaments et PTC.

Les années 90 ont par ailleurs été marquées par la naissance de deux nouvelles approches de traitement : la thérapie génique et la thérapie cellulaire.

En thérapie génique, la vectorisation d'un gène d'intérêt se substitue à l'administration d'une molécule « chimique » qui a un effet sur une cible *a priori* déterminée, par exemple d'origine protéique. Plus généralement, la thérapie génique a pour vocation de restaurer ou d'ajouter des fonctions à une cellule cible, en passant par la modification génique de celle-ci. L'essai clinique SCID-X a été un des points de départ fondateurs de cette notion (11). Premier essai clinique de thérapie génique, le principe était de corriger *ex vivo* le gène déficient des cellules de patients atteints de déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X. L'utilisation d'un vecteur rétroviral déficient a permis d'introduire le gène de la gamma-globine au sein de cellules souches CD34+ prélevées à partir de la moelle des patients. Une fois « corrigées », ces cellules CD34+ génétiquement modifiées ont été réinjectées au patient.

De la même manière, le développement des techniques de manipulation des cellules a permis d'élargir leur champ d'application. Le principe de la thérapie cellulaire se basant sur l'utilisation de n'importe quel type de cellule, ayant subi des modifications substantielles et/ou détournées de leur rôle physiologique, afin d'être utilisé pour un effet thérapeutique donné (12).

3. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

3. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

3.1. Définitions

Jusqu'alors, les textes en vigueur encadraient ce qu'il convient de désigner par les termes « Tissus – Cellules », et continuent de réglementer notamment les banques de tissus, les dons d'organes ou les greffes.

Le règlement européen (CE) n° 1394/2007 (13) sur les MTI a considérablement modifié l'environnement réglementaire applicable aux approches thérapeutiques qui font appel aux gènes, aux tissus ou aux cellules. *Ce règlement confirme le statut de médicament, spécialité pharmaceutique, aux produits de thérapie génique, cellulaire, de l'ingénierie tissulaire et des produits combinant dispositifs médicaux avec des cellules ou tissus.*

Ce règlement est une *lex specialis* venant compléter les dispositions générales de la directive 2001/83/CE (14). Elle institue un code communautaire pour les médicaments à usage humain.

Ce texte, au-delà des définitions réglementaires sur les MTI, a été élaboré pour faciliter et stimuler la recherche sur ces nouvelles approches dans un cadre européen harmonisé, et assurer un accès au marché de l'ensemble des États membres de l'Union européenne par une procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée. Il favorise le développement de la qualité et de la sécurité de ces nouveaux produits à partir de référentiels européens, et rend obligatoire le suivi de la sécurité et l'efficacité des MTI mis sur le marché. Ce règlement vise également à améliorer l'évaluation de ces MTI avec la mise en place d'une structure spécifique, le comité des thérapies innovantes (*Committee for Advanced Therapies [CAT]*) au sein de l'agence européenne du médicament (*European Medicine Agency [EMA]*).

Remarque : les MTI sont désignés par les Anglo-Saxons par le terme de « Advanced Therapy Medicinal Products » (ATMPs).

3.2. Classification réglementaire des MTI

Le règlement européen (CE) n° 1394/2007 (13) sur les Médicaments de Thérapie Innovante, dans son article 2, classe les MTI en 4 groupes distincts :

● Médicament de Thérapie Génique (MTG)

Substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique.

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

Remarque : les vaccins contre les maladies infectieuses contenant une séquence d'acide nucléique (ex. : vaccin à base d'ARN messagers) n'entrent pas dans la définition réglementaire des MTG. En revanche, un vaccin utilisé pour prévenir les conséquences d'une infection, par exemple organiques, peuvent entrer dans la définition d'un MTG.

● Médicament de Thérapie Cellulaire somatique (MTC)

Médicament biologique contenant ou consistant 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 structurales 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.

3. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

Le règlement ne décrit pas les modifications substantielles. Il liste uniquement des manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles (annexe 1 du règlement n° 1394/2007 : découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification). Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne une « modification des propriétés biologiques initiales des cellules ou tissus ».

Remarque : une succession de modifications, chacune non substantielle, peut conduire à un procédé qui modifie les propriétés de cellules/tissus et constituer au final une modification substantielle.

Quelle que soit la modification substantielle, ce médicament biologique 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.

● **Produit issu de l'Ingénierie Tissulaire ou cellulaire (PIT)**

Produit contenant des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. Il peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices.

Les produits contenant ou consistant exclusivement en des cellules et/ou des tissus humains ou animaux non viables, qui ne comprennent pas de cellules ou tissus viables et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques, sont exclus de la présente définition.

Sont en revanche considérés comme « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire », les cellules ou tissus qui répondent 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 recherchés,
- Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Remarque : la nuance entre médicament de thérapie cellulaire somatique ou produit issu de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire tient essentiellement compte de l'utilisation ou indication du MTI qui sera envisagée chez le patient.

● **Médicament Combiné de Thérapie Innovante (MCTI)**

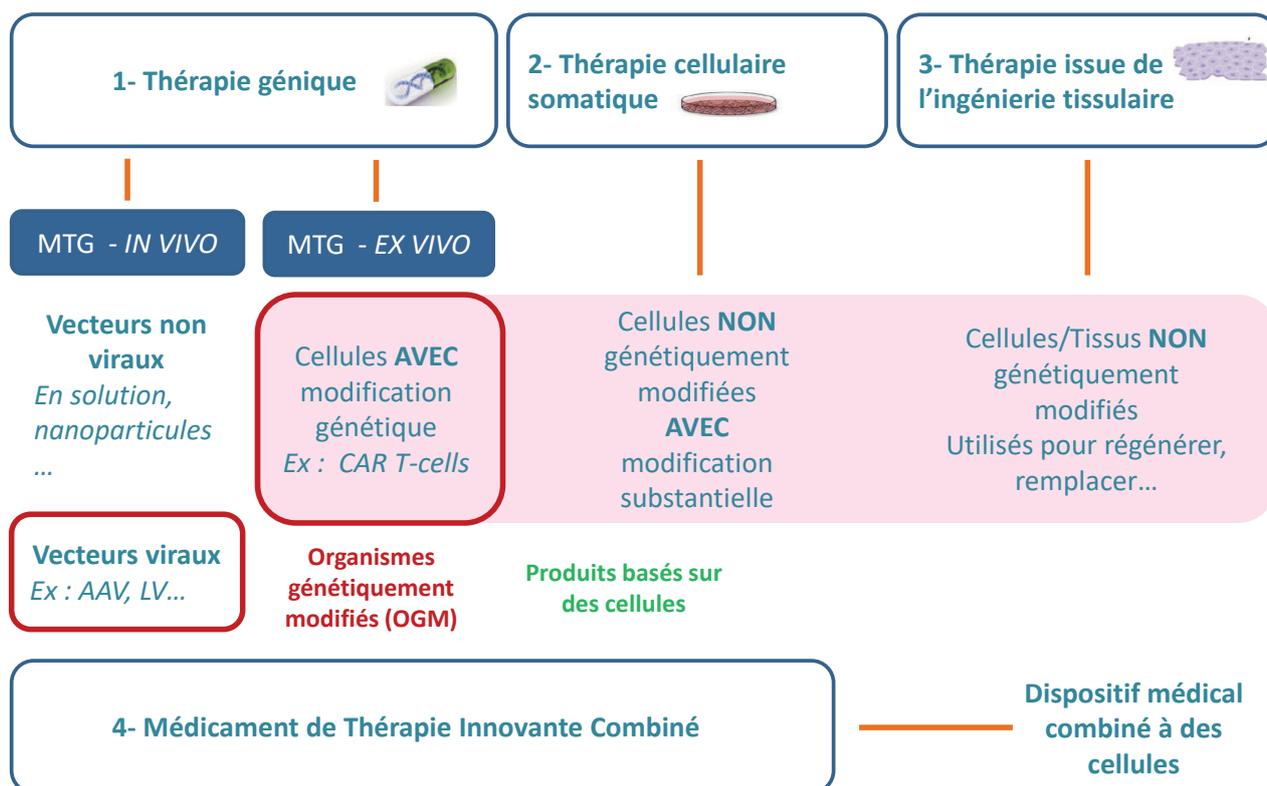
Médicament incorporant comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs et dont la partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou dont la partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

3. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

Les textes apportent par ailleurs quelques précisions concernant les caractéristiques de certains MTI, à savoir :

- Par définition les MTI sont des médicaments biologiques. Un médicament qui n'est pas considéré comme « biologique ou issu des biotechnologies » ne peut donc pas être considéré comme un MTI,
- Dans le cas des MTG, la séquence d'acide nucléique portant l'activité thérapeutique doit être d'origine recombinante,
- Les autres médicaments d'origine synthétique et permettant de moduler l'expression d'un gène, tels que les ARN interférents ou les oligonucléotides antisens, sont donc exclus de cette classe thérapeutique,
- Un médicament de thérapie innovante contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient lui-même) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme étant à usage allogénique,
- Un produit qui peut répondre à la fois à la définition de « produit issu de l'ingénierie tissulaire » et à celle de « médicament de thérapie cellulaire somatique » est considéré comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire,
- Un produit susceptible de relever de la définition de « médicament de thérapie cellulaire somatique » ou de « produit issu de l'ingénierie tissulaire », **et**, de « médicament de thérapie génique », est considéré comme médicament de thérapie génique.



Légende : AAV : Virus Adéno-Associé ; LV : LentiVirus.

Figure 2. Classification simplifiée des 4 catégories de MTI.

3.3. Classification pratique des MTI – Cas particulier des Médicaments de Thérapie Génique

En pratique courante, les MTG font l'objet d'une sous classification spécifique, en lien avec des circuits pharmaceutiques différents.

3. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

En effet, la séquence d'acide nucléique recombinant sur laquelle repose l'effet thérapeutique des MTG peut être intégrée dans l'organisme du patient de deux manières différentes :

- Introduction directe d'un vecteur, porteur de la séquence d'intérêt, dans l'organisme qui assurera l'intégration de celle-ci au sein des cellules du patient. On parle alors de **Thérapie Génique (TG) in vivo**,
- Prélèvement de cellules autologues ou allogéniques, intégration de la séquence en utilisant un vecteur en dehors de l'organisme du patient et réinjection des cellules génétiquement modifiées à celui-ci. On parle alors de **TG ex vivo**.

Le support de la modification génétique est historiquement de nature virale (lentivirus pour les TG *ex vivo*, *Adeno Associated Virus* [AAV] pour les TG *in vivo*, par exemple) mais de nouvelles techniques permettent d'avoir recours à des vecteurs non viraux (capsules lipidiques, systèmes de modification génique de type CRISPR-Cas9...).

Par nature, les MTG *in vivo* constituent donc des OGM à condition que le vecteur utilisé soit d'origine virale. *Les MTG ex vivo sont systématiquement considérés comme des OGM.*

Remarque : l'utilisation d'ARN messagers (ARNm) à des fins non vaccinales (ex. : correction d'un déficit enzymatique par traduction de la séquence d'ARNm administrée), formulés et vectorisés au moyen de technologie de type lipidique par exemple, entre dans le cadre de la TG in vivo de type non OGM.

3.4. MTI, MTI-Préparés Ponctuellement (MTI-PP)

◆ MTI

Comme vu précédemment, les MTI suivent le règlement européen n° 1394/2007 et la directive 2001/83/CE. Ils sont régulés au niveau national ou européen pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation (application du règlement européen 536/2014). *Ils sont produits par des laboratoires pharmaceutiques et, mis à part leur nature, sont régis par les mêmes règles que les médicaments de nature chimique ou biologique.*

◆ MTI-PP

Les Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP), définis au 17° de l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (15), sont des MTI qui, de par leurs caractéristiques et leur destination, sont préparés de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé. Le MTI-PP est régulé au niveau national et ne peut être utilisé que dans l'État membre où il est fabriqué et autorisé. Il ne peut pas être exporté. Exemptés de la clause de l'AMM centralisée, ils suivent ce cadre réglementaire national qui doit être équivalent aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité. La loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 (16) a introduit dans le code de la santé publique français ce nouveau type de produits créé par le règlement européen, dans son article 28, et connu sous le terme d'exemption hospitalière (13).

La partie réglementaire du CSP relative à l'Autorisation des établissements ou organismes exerçant des activités portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) (17) définit les dispositions s'appliquant aux catégories d'établissements ou d'organismes définis comme remplissant les conditions pour bénéficier de l'autorisation (18) pour procéder à la préparation, à la conservation, à la distribution et à la cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement, y compris dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine (17,19). Dans ce dernier cas, régulé au niveau national, celui-ci ne peut intervenir que dans le cadre d'une Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) interventionnelle nationale.

3. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

Peuvent être autorisés à procéder à l'une ou l'autre de ces activités les établissements pharmaceutiques, l'Établissement Français du Sang (EFS), le centre de transfusion sanguine des armées, mais également les établissements de santé possédant un laboratoire autorisé par l'ANSM.

La PUI est amenée à intervenir a minima dans le circuit des MTI-PP lorsqu'une mise sous forme appropriée est nécessaire après la libération du médicament.

3.5. Préparations de thérapie cellulaire

Les préparations sont des produits cellulaires ou des produits tissulaires à finalité thérapeutique. Elles sont réglementées au niveau national sur la base de la directive européenne 2004/23/CE relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (3). Ces préparations ne sont pas, contrairement aux MTI et MTI-PP, des médicaments au sens du code de la santé, mais des produits de santé placés sous la compétence de l'Agence de Biomédecine.

Les différences fondamentales entre MTI, MTI-PP et PTC sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Principales différences réglementaires entre MTI, MTI-PP et préparations de thérapie cellulaire (20,21).

	MTI	MTI-PP	PTC
Statut	Médicament à usage humain		Tissus/Cellules
Contexte réglementaire	Européen Règlement 1394/2007/CE Directive 2001/83/CE	Européen Règlement 1394/2007/CE Français Loi n° 2 011-302	Européen Directive 2004/23/CE Français Art. L. 1243-1 et suivants du CSP
Définition	Produits de thérapie cellulaire ou génique fabriqués selon un processus industriel avec manipulations substantielles (MTC, MTG, MIT, MC)	MTI préparés ponctuellement, utilisés au sein d'un même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité d'un médecin pour une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade	Manipulations non substantielles ET Même fonction essentielle chez le donneur/receveur
Statut de la recherche	Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)		
Autorisation	Demande d'AMM centralisée européenne	Autorisation nationale (ANSM) après avis de l'ABM concernant la préparation, la conservation, la distribution et la cession Art. L. 5121-1 17è du CSP (MTI-PP) Art. L. 1243-2 du CSP (PTC)	
Fabrication	Établissement pharmaceutique Établissement de santé (cadre de la RIPH) BPF spécifiques MTI	Établissement pharmaceutique Établissement ou organisme public autorisé par l'ANSM BPF spécifiques MTI	Unités de thérapie cellulaire Bonnes pratiques « tissus-cellules »
Dispensation	Par la PUI Monopole pharmaceutique	Par le lieu de fabrication directement à l'unité de soins	Par l'unité de thérapie cellulaire
Import/Export	Possible	Possible dans le cadre de la RIPH	Possible

Remarque : la dispensation d'un MTI-PP doit être assurée par la PUI si celui-ci nécessite une mise sous forme appropriée après sa libération par l'établissement producteur.

3.6. Reconstitution des MTI

Les MTI, à l'instar d'autres médicaments, peuvent nécessiter de la part des PUI la réalisation d'étapes de reconstitution afin de permettre leur administration aux patients.

Le guide de Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (22) précise que le terme de « reconstitution » s'applique aux spécialités pharmaceutiques ou aux médicaments expérimentaux. Il s'agit d'une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc., avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de la RIPH. La reconstitution des MTI doit être réalisée au sein de la PUI selon les BPP (22).

La reconstitution des MTI, après la libération des lots, répond par ailleurs à la définition des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) dans sa Partie IV à son paragraphe 16 (23), 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. Le terme « reconstitution » couvre alors 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 culture). Les manipulations substantielles doivent être réalisées conformément aux BPF. Le texte des 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 DMSO), élimination des impuretés associées au processus (reliquats 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 devrait être menée 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, et 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 ».

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. Il s'agit d'une ou plusieurs opérations (décongélation, mise en solution, dilution, qui permettent l'utilisation ou l'administration du médicament). *Elle est réalisée au sein de la PUI dans le respect des BPP et est couverte par une autorisation délivrée par l'ARS au même titre que la reconstitution des MTI (24).*

4. CADRE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

4. CADRE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS

Le cadre réglementaire français relatif aux MTI reprend bien évidemment les textes européens (13,14). Plusieurs textes viennent en complément régir l'activité pharmaceutique de reconstitution des MTI.

4.1. Textes relatifs à la préparation des médicaments par les PUI

◆ Bonnes pratiques de préparation 2007

Dans la mesure où certains MTI nécessitent une reconstitution, celle-ci doit bien entendu répondre aux règles édictées par les BPP et notamment concernant la stérilité (22).

Cependant, le texte initial des BPP datant de 2007 ne répondait plus totalement aux problématiques posées par les MTI de par leurs caractéristiques, notamment de traçabilité mais aussi les contraintes liées au confinement des OGM.

◆ Nouvelles Bonnes pratiques de préparation 2022

Un nouveau texte relatif aux BPP a été publié le 20 septembre 2022 et répond à ces différentes interrogations (22). Ce texte est opposable depuis septembre 2023.

La ligne directrice 2 (LD2) de ces nouvelles BPP, intitulée « Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement » s'appliquera aux MTI (22).

Cette LD2 souligne notamment :

- La nécessité de s'appuyer sur une approche fondée sur l'*Analyse du Risque* afin de s'assurer que les MTI sont manipulées dans des conditions adaptées. Le risque doit être évalué notamment par l'appréciation du danger ou de la toxicité intrinsèque de la substance active, de l'exposition du personnel (contact direct, ingestion, inhalation, effraction...) ou de l'environnement à cette substance. Les résultats de cette évaluation doivent permettre de déterminer si des mesures de réduction des risques sont à appliquer.
- L'importance de la *formation du personnel* amené à manipuler les MTI. Cette formation doit porter notamment sur la nature des produits manipulés, l'identification et la compréhension des risques associés, les dispositifs de protection à utiliser, les conduites à tenir en cas d'incident et l'utilisation des kits de décontamination et de(s) trousse(s) d'urgence.
- L'*organisation des locaux*, très spécifique concernant l'activité de reconstitution des MTI. En effet, elle précise que des locaux différents sont dédiés à l'activité de reconstitution des MTI ou la mise sous forme appropriée des MTI-PP assurés par une PUI.

4.2. Textes relatifs à l'autorisation à reconstituer les MTI

Le décret du 21/05/2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur liste les activités des PUI soumises à autorisation (24).

Dans sa sous-section 2, à l'article 5126-9, il précise que :

« Pour assurer une ou plusieurs des activités prévues aux 1° à 10° suivants, la pharmacie à usage intérieur est tenue de **disposer d'une autorisation** émanant de l'Agence Régionale de Santé (ARS) dont elle dépend mentionnant expressément ces activités :

- 4° La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du 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) n° 726/2004, et celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante,
- 5° La mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement y compris expérimentaux, conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine ».

Ainsi, ce texte consacre le monopole pharmaceutique, à la fois sur la reconstitution des MTI mais aussi la mise sous forme approprié des MTI-PP y compris dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine.

Dans sa sous-section 2, au paragraphe « « Installation et fonctionnement », à l'article R. 5126-25, il indique que :

« Pour les médicaments de thérapie innovante y compris ceux préparés ponctuellement mentionnés aux 4° et 5° du I de l'article R. 5126-9, la pharmacie à usage intérieur peut organiser, sur la base d'une convention avec un établissement ou organisme autorisé conformément aux dispositions des articles L. 1243-2, L. 4211-9-1 ou L. 4211-9-2, la conservation, la reconstitution ou la mise sous forme appropriée conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine nécessaire à la dispensation de ces médicaments. La convention signée est transmise à l'autorité mentionnée au I ou au IV de l'article L. 5126-4 ».

La sous-traitance entre PUI reste possible : une PUI peut donc sous-traiter la réalisation de préparations hospitalières, magistrales, radiopharmaceutiques et la reconstitution de spécialités pharmaceutiques à une autre PUI (22,26). Dans ce cas, les responsabilités sont clairement définies entre la PUI donneuse d'ordre et la PUI sous-traitante (22). À noter que, les établissements ou organismes autorisés cités aux articles L. 1243-2, L. 4211-9-1, L. 4211-9-2, ne sont pas des PUI. Aussi, même si la PUI peut choisir d'organiser par voie de convention la réalisation de certaines activités (stockage, reconstitution ou la mise sous forme appropriée) par ces organismes ou établissements, celles-ci restent sous l'entière responsabilité de la PUI et de son pharmacien gérant.

Cet état de fait impose donc le contrôle effectif du pharmacien responsable à différentes étapes clés du circuit du MTI.

4.3. Textes relatifs à la maîtrise de la dissémination des OGM

Créé par la loi du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés, le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) était une instance indépendante chargée d'éclairer la décision publique (27). Placé auprès des ministères chargés de l'environnement, de l'agriculture, de la recherche, de la santé et de la consommation, le HCB rendait des avis sur toutes questions intéressant les biotechnologies, notamment les OGM (28). Il en évaluait les impacts sur l'environnement et la santé publique.

Ses missions consistaient notamment à :

- Examiner les demandes d'utilisation d'OGM en milieu confiné

La plupart des demandes examinées concernent des activités de recherche, d'enseignement et de développement pour lesquelles l'autorité compétente est le ministère de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) mais aussi l'ANSM dans le cadre des thérapies innovantes, pour les demandes d'autorisation d'accès précoce ou compassionnel pour des produits de thérapie génique composés en tout ou partie d'OGM.

- Classer les OGM

Ce classement a pour objectif de garantir la sécurité d'utilisation des OGM pour les manipulateurs et de prévenir les risques de dissémination de ces OGM dans l'environnement. Sur la base du « groupe de danger » auquel appartient l'OGM et du risque résultant de l'exposition à ce danger de par les conditions de manipulation, une classe de

4. CADRE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

confinement est préconisée (C1, C2, C3 ou C4) pour la zone de travail considérée. Ces classes correspondent aux niveaux de confinement 1, 2, 3 et 4 définis à l'annexe IV de la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 (29). Elles exigent la mise en œuvre de mesures plus ou moins contraignantes (pouvant aller du simple port d'un masque de protection jusqu'au maintien, dans la salle dédiée aux activités techniques, d'une pression négative par rapport aux zones voisines).

L'article R. 532-4 du Code de l'environnement (30) précise que les utilisations confinées d'OGM rangées dans les classes de confinement 2 à 4 sont soumises à agrément ; celles rangées en classe de confinement 1 sont soumises à déclaration.

Remarque : pour rappel, les agents biologiques sont classés en quatre groupes (1, 2, 3, 4), en fonction de la gravité croissante du risque d'infection qu'ils représentent pour l'homme (25).

Le groupe 1 comprend les agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme.

Le groupe 2 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.

Le groupe 3 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace.

Le groupe 4 comprend les agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé. Il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace.

→ Traiter les dossiers relatifs à la « dissémination volontaire » d'OGM

Ce terme désigne « l'introduction intentionnelle dans l'environnement d'un OGM ou d'une combinaison d'OGM pour laquelle aucune mesure de confinement particulière n'est prise pour en limiter le contact avec les personnes et l'environnement et pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité » (31,32). La dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement à toute autre fin que leur mise sur le marché concerne par exemple : les médicaments de thérapie génique ou les vaccins par transfert de gènes.

◆ Dossier DUO

Pour les médicaments de TG classés comme OGM de classe de confinement 1 en essais cliniques, en Accès compassionnel (AAC) ou en accès précoce (AAP) (anciennement Autorisations Temporaires d'Utilisation [ATU] nominative et de cohorte) et ce pour chaque nouveau statut de ceux-ci, une déclaration d'établissement était donc obligatoire.

Il s'agissait d'une demande dématérialisée, réalisée auprès du MESRI via l'application « DUO ». Cette demande permettait à l'établissement d'obtenir l'autorisation d'utiliser l'OGM en milieu confiné au sein de ses locaux. Le formulaire en ligne permettait de recueillir les renseignements nécessaires à l'analyse du projet par le MESRI.

Ce dossier « DUO » comprenait :

- Une fiche dite « Visa », contresignée par le laboratoire fournissant le médicament et le responsable médical de l'utilisation de la TG,
- Une fiche administrative complémentaire décrivant le circuit du médicament.

Des documents complémentaires associés étaient à fournir tels que :

- Les plans des locaux dans lesquels transite le médicament (notamment les pièces où sont conservés, manipulés, administrés les MTI),

- La liste des équipements (notamment ceux qui servent à la conservation, la décongélation et la manipulation du médicament),
- La procédure détaillée du circuit et du traitement des déchets, par exemple filière DASRI (Déchets d'Activités Liés aux Soins à Risques Infectieux) avec containers spécifiques et nom des sociétés externes gérant ces déchets,
- Les procédures internes telles que les procédures d'urgence dans le cas d'une dissémination non volontaire d'un OGM.

Que l'agrément de l'établissement utilisant la TG soit obtenue par voie déclarative (classe 1) ou par demande d'autorisation, il autorisait les services concernés à utiliser l'OGM en milieu confiné pour une durée de 5 ans.

Remarque : la déclaration était inutile pour les médicaments de TG bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

◆ Nouvelle réglementation

Par le décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021 (33) pris en application de l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 (34) réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable, l'autorité administrative a considérablement simplifié le circuit relatif aux médicaments de TG.

En effet, ce texte réforme l'organisation de l'évaluation des biotechnologies et simplifie la procédure applicable aux utilisations confinées d'OGM, notamment de risque nul ou négligeable.

Ainsi, l'ANSM est devenue au 1^{er} juin 2022 l'autorité compétente pour les essais cliniques de médicaments composés en tout ou partie d'OGM en lieu et place du ministère en charge de la recherche.

Par ailleurs, le décret organise le transfert des missions d'évaluation des risques environnementaux et sanitaires exercées antérieurement par le HCB vers l'ANSES (Agence Régionale Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) qui a en charge l'évaluation des utilisations disséminées d'OGM, et vers le Comité d'Expertise des Utilisations Confinées d'Organismes génétiquement modifiés (CEUCO), qui évalue les utilisations confinées d'OGM. Le décret simplifie également la procédure applicable aux utilisations confinées d'OGM de classe 1 (risque nul ou négligeable), lesquelles ne nécessitent plus d'être déclarées auprès de la puissance publique dès lors qu'elles se déroulent dans une installation déjà agréée par le ministère de la Recherche et qu'un dossier d'évaluation des risques est tenu à disposition des autorités.

Le décret précise enfin les dispositions relatives aux essais cliniques de médicaments OGM, qui font l'objet d'une dérogation à la simplification précédemment mentionnée. C'est désormais au promoteur de déclarer l'utilisation d'OGM dans le cadre d'une RIPH et de mentionner les différents centres participants.

En pratique, la complétion en ligne du dossier DUO disparaît ce qui allège considérablement la gestion des MTG.

4.4. Arrêtés ministériels limitant l'usage des MTI

Les MTI, de par leur nature même, peuvent nécessiter que leur usage soit limité à des équipes et établissements de santé disposant de l'expertise et des 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 (35). Ainsi, le ministère de la Santé, par voie d'arrêté, prend les dispositions réglementaires adéquates limitant l'usage de certains MTI.

4. CADRE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

À date, 4 produits ou types de produits sont concernés par ces arrêtés.

- Les CAR T-cells (36),
- L'éladocagène exuparvovec (UPSTAZA®) (37,38)
- Le voretigène néparvovec (LUXTURNA®) (39)
- L'atidarsagène autotemcel (LIBMELDY®) (40)

Quels que soient les caractéristiques, techniques ou plateaux techniques demandés par ces différents arrêtés, la PUI apparaît systématiquement puisque dans l'intégralité de ces arrêtés, il est demandé que l'établissement dispose d'une PUI autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante.

La spécialisation des PUI vis-à-vis de l'activité de reconstitution des MTI est mise en évidence dans ces arrêtés qui exigent que l'établissement dispose d'équipes pharmaceutiques formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des médicaments de thérapie génique.

4.5. Validation des centres

Une des spécificités des MTI est, qu'en sus des autorisations réglementaires qui limitent l'activité dans des centres experts, les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent les MTI se réservent également un droit de regard sur l'organisation locale.

Ceci se concrétise à divers niveaux et selon diverses modalités :

- Contrat

Il prévoit diverses closes relatives au paiement et au traitement des litiges notamment en cas de non-utilisation d'un lot de médicament. Ce type de contrat vient se positionner en plus des clauses contractuelles définies dans le cadre du code des marchés publics et s'explique par le coût très important de ces médicaments.

- Audit de circuit

Réalisé par un prestataire extérieur à l'hôpital missionné par le fabricant ou par le fabricant lui-même, il permet à celui-ci d'appréhender la qualité du circuit clinique et médical. Très variable d'un laboratoire à l'autre, il peut se limiter à un audit de procédure, la réalisation d'un circuit à blanc ou, dans les cas les plus stricts, un audit sur site de 2 à 3 jours.

- Formations des équipes

Rencontrées avec la totalité des fournisseurs, dédiées aux médecins, pharmaciens et bien souvent personnels infirmiers, ces formations visent à mieux appréhender les différentes étapes du circuit du MTI. Elles sont nécessairement tracées et enregistrées par le laboratoire commercialisant le MTI.

5. MTI DISPONIBLES EN FRANCE

5.1. MTI en soins courants

Plusieurs MTI sont actuellement titulaires d'une AMM Européenne et/ou disponibles en France dans le cadre d'Accès compassionnel (AAC) ou précoce (AAP).

Ils sont listés dans le tableau ci-dessous.

L'accès au marché des MTI est clairement en pleine accélération (41-55).

Tableau 2. MTI disponibles en France en AMM, AAP ou AAC à date, peut être non exhaustive (en date du 05/05/2022).

Dénomination du Médicament	Indication	Classe
Abecma® (Idcabtagene Vicleucel)	Myélome multiple	MTG <i>ex vivo</i>
Alofisel® (Darvastrocel)	Fistule anale de la Maladie de Crohn	MTCS
Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel)	Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B Lymphome de haut grade à cellules B	MTG <i>ex vivo</i>
Carvikty® (Ciltacabtagene Autoleucel)	Myélome multiple	MTG <i>ex vivo</i>
Ebvallo® (Tabelecleucel)	PTLD Maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire	MTCS
Hemgenix® (Etranacogene dezaparvovec)	Hémophilie B	MTG <i>in vivo</i>
Imlygic® (Talimogene Laherparepvec)	Mélanome métastatique	MTG <i>in vivo</i>
Kymriah® (Tisagenlecleucel)	Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome folliculaire	MTG <i>ex vivo</i>
Libmeldy® (Atidarsagène Autotemcel)	Leucodystrophie métachromatique	MTG <i>ex vivo</i>
Luxturna® (Voretigene Neparvovec)	Dystrophie rétinienne	MTG <i>in vivo</i>
Obnitix®	Maladie greffon contre hôte (GVH) sévère	MTCS
Roctavian® (Valoctocogene Roxaparvovec)	Hémophilie A	MTG <i>in vivo</i>
Skysona® (Elivaldogene Autotemcel)	Adrenoleucodystrophie	MTG <i>ex vivo</i>
Tecartus® (Brexucabtagene autoleucel)	Lymphome à cellules du manteau Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B	MTG <i>ex vivo</i>
Upstaza® (Eladocagene exuparvovec)	Déficit en AADC (décarboxylase d'acide L-aminé aromatique)	MTG <i>in vivo</i>
Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel)	Lymphome diffus à grandes cellules Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B Lymphome folliculaire	MTG <i>ex vivo</i>
Zolgensma® (Onasemnogene Abeparvovec)	Amyotrophie spinale infantile	MTG <i>in vivo</i>
Zynteglo® (Betibeglogene Autotemcel)*	β-thalassémie	MTG <i>ex vivo</i>

* Ce produit n'est plus disponible en France.

5. MTI DISPONIBLES EN FRANCE

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

5.2. MTI en essais cliniques

Les MTI, et singulièrement les MTG, sont en plein essor actuellement (56). Ainsi, en 2017, l'Inserm comptabilisait plus de 700 essais cliniques en thérapie génique dont 65 % concernant l'oncologie (57). L'importance de la thérapie génique dans le « paysage MTI » est également soulignée par la HAS dans son plan d'action pour les médicaments innovants de 2020 (58).

Une simple recherche sur le site clinicaltrials.gov en utilisant les mots clés « Gene Therapy » montre également l'essor important de ces médicaments.

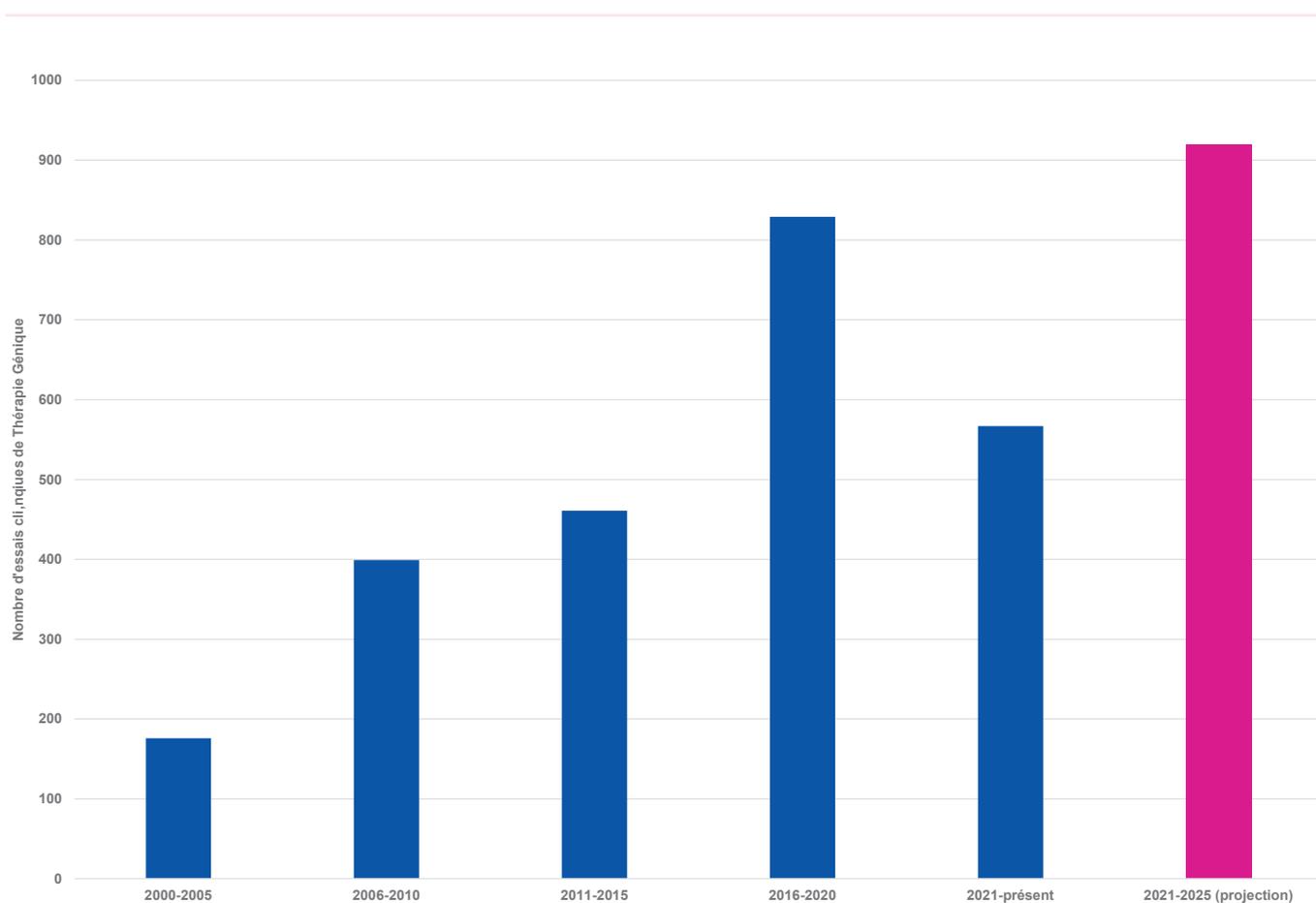


Figure 3. Nombre d'essais cliniques de thérapie génique répertoriés sur clinicaltrials.gov par période.

6. CIRCUIT PHARMACEUTIQUE DES MTI

Comme mentionné précédemment, les MTI sont des médicaments relativement nouveaux, caractérisés par une nature biologique à la fois très spécifique mais aussi très diverse (cellules, virus, etc.). Les MTI-TG présentent en sus des risques de dissémination.

Leurs indications sont également très spécifiques. Si initialement ils ont été développés en oncologie (Imlygic®, CAR T-cells) ou dans des maladies rares (Zolgensma®, Upstaza®), ils font l'objet d'une activité de recherche clinique intense et de plus en plus de MTI intègrent le soin courant (56).

Le circuit pratique des MTI à reconstituer est présenté ci-dessous.

6.1. Circuit pratique des MTI à reconstituer

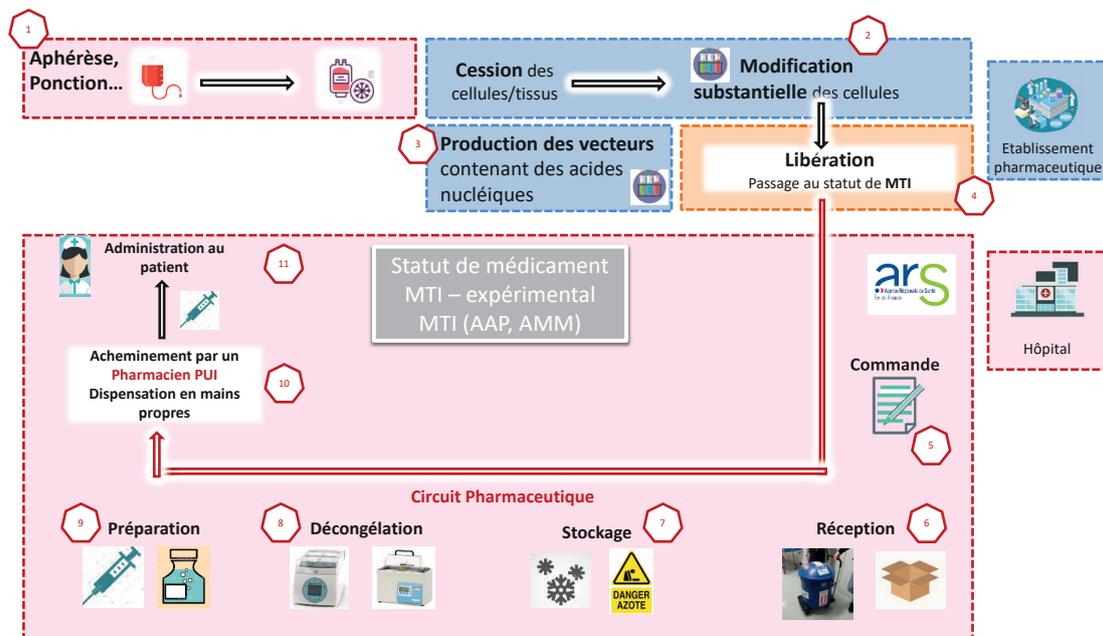


Figure 4. Circuit pratique des MTI.

① Matière première

Un MTI de nature cellulaire, allogénique ou autologue, fera l'objet d'un prélèvement auprès du patient lui-même (comme pour les CAR T-cells autologues) ou d'un donneur (comme pour le tabeclucel). Les laboratoires de thérapie cellulaire peuvent gérer ce prélèvement (contrôle qualité, modification substantielle, envoi, export) une fois réceptionné depuis l'unité d'aphérese. Les cellules récoltées constituent la « matière première » permettant la production du MTI par un industriel pharmaceutique. Ces cellules ne sont pas encore des médicaments.

② Production des MTI-cellules

Les cellules prélevées subissent une modification substantielle. Celle-ci peut être de différentes natures. Lorsqu'elle repose sur l'insertion (en utilisant par exemple des lentivirus génétiquement modifiés) ou la délétion (grâce aux ciseaux moléculaires Crispr-Cas 9 par exemple) de gènes d'intérêt, elles deviennent des TG *ex vivo*.

6. CIRCUIT PHARMACEUTIQUE DES MTI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

③ Production des MTI-virus

La production industrielle peut porter sur la synthèse de virus génétiquement modifiés (AAV le plus souvent) ou vecteurs non viraux permettant l'insertion de gènes dans les cellules du patient.

④ Libération du lot

Quelle que soit la matière première utilisée par l'industriel pharmaceutique, le lot, une fois libéré, devient un médicament et rentre *de facto* dans le monopole pharmaceutique. Cette libération du lot s'accompagne de l'édition par le laboratoire fabricant d'un bulletin d'analyse attestant de la conformité du lot aux spécifications réglementaires (nombre de vecteurs viraux, pourcentage de viabilité cellulaire...).

⑤ Commande

La commande du MTI par la PUI nécessite très souvent d'avoir recours, en sus des outils de commandes classiques (logiciel de Gestion Économique et Financière [GEF]), à des plateformes dédiées mises en place par le laboratoire pharmaceutique pour des raisons de traçabilité et d'identitovigilance.

⑥ Réception

La réception des MTI par la PUI nécessite une extrême vigilance concernant les problématiques de traçabilité et d'identitovigilance évoquées précédemment. Par ailleurs, ces médicaments d'origine biologique sont de façon courante livrés sous forme cryopréservée dans de la carboglace (-80 °C) ou sous vapeur d'azote liquide (-120 à -200 °C) ce qui impose des mesures de protections spécifiques pour les équipes pharmaceutiques et une formation régulière aux risques liés à l'azote.

⑦ Stockage

Le stockage des MTI est sous responsabilité pharmaceutique. Il fait très souvent appel à une installation de type cryogénique. Pour des températures supérieures à -150 °C, des congélateurs ultra basse température (-80 °C, -150 °C), des congélateurs classiques (-20 °C) ou des réfrigérateurs (+2-8 °C) peuvent être nécessaires. Pour des températures de stockage inférieures à -150 °C, un stockage sous atmosphère d'azote liquide (LN2) est souvent préconisé. Son utilisation est soumise à restriction due aux risques que représente sa manipulation (59) :

- Brûlure cryogénique par contact d'azote liquide,
- Surpression gazeuse avec risque d'explosion,
- Risque d'anoxie par substitution de l'oxygène par l'azote.

Dans ces conditions, l'utilisation de l'azote nécessite des mesures préventives concernant les locaux (ventilation mécanique, centrale mécanique, centrale de détection en oxygène mural avec alarme visuelle et sonore suivant le taux d'oxygène, extracteur d'air en partie basse...), et le personnel (équipements de protection individuel, oxymètre portatif, appareil de respiratoire isolant [ARI]...) (60).

Cet équipement de stockage sous atmosphère d'azote pouvant être absent des PUI, ce stockage peut être externalisé dans une structure par voie de convention. Même déporté, il reste sous responsabilité pharmaceutique et toute mise en stock ou déstockage imposera la présence physique d'un pharmacien de la PUI, ce qui, très souvent, constituera une consommation de temps pharmaceutique très importante.

Au regard de la rareté du MTI et souvent de sa nature vitale pour le patient, il conviendra d'assurer le suivi des températures de stockage, de disposer d'un système d'alarme en cas de dérive des installations et, dans la mesure du possible, de disposer d'une installation de secours permettant le transfert du stock en cas de panne. Ce suivi réalisé 24 h/24 nécessite la mise en place d'une astreinte pharmaceutique.

⑧ Décongélation

Comme indiqué précédemment, les MTI sont très fréquemment livrés sous forme cryopréservée. Leur décongélation revêt donc une importance toute particulière. Elle devra faire l'objet d'une maîtrise des températures de décongélation et pourra faire appel à l'emploi d'installations spécifiques telles qu'un bain-marie humide ou d'un bain-marie à sec tel que le Plasmatherm®.

⑨ Préparation

Les MTI, après décongélation, peuvent nécessiter une préparation (dilution, centrifugation, mise en seringue, etc.). Ces étapes sont critiques car pouvant exposer les cellules ou virus à un stress thermique, oxydatif ou mécanique incompatible avec leur viabilité et donc leur efficacité. Une attention toute particulière à cette étape devra être portée par le pharmacien lors de son analyse de faisabilité en amont. Par ailleurs, il se devra d'appliquer d'une part les BPP de façon à assurer la stérilité du MTI mais aussi au respect du manuel du HCB afin de contrôler la dissémination des TG. D'un point de vue pratique, le recours à un logiciel métier permettant de tracer la préparation de façon sécurisée est fortement souhaitable.

⑩ Dispensation

La dispensation du MTI préalablement reconstitué (décongélation et/ou préparation) se fera de façon à assurer d'une part la traçabilité au patient, mais également la facturation du MTI qui peut s'avérer extrêmement coûteux (environ 300 000 € pour un *CAR T-cell*; indemnité maximale pour une injection de Zolgensma® de 2 000 000 €). La dispensation comprend, bien évidemment en amont, une validation pharmaceutique de la prescription médicale. Celle-ci pourra être accompagnée d'autres activités de pharmacie clinique comme des bilans de médication ou encore des consultations pharmaceutiques.

La dispensation est suivie d'un acheminement du MTI auprès du patient. Celui-ci est généralement réalisé par du personnel pharmaceutique au regard du caractère vital et coûteux des MTI. La livraison est également une étape critique, certains MTI présentant des durées de stabilité très limitées dans le temps, allant de quelques dizaines de minutes (61) à quelques heures (62).

⑪ Administration

L'administration du MTI est sous la responsabilité des personnels infirmiers. Au regard des caractéristiques de ces médicaments (nature biologique, OGM, etc.), le pharmacien joue un rôle de sécurisation de l'administration en donnant aux infirmier(e)s et médecins les conseils de bon usage nécessaires. Cette administration aura très souvent lieu dans des environnements techniques très particuliers (réanimation (63), unité de greffe, voire bloc opératoire) même si certains MTI voient leurs conditions d'administration allégées au regard de l'expérience acquise dans le temps (les *CAR T-cells*, hors contexte de leucémies aiguës sont administrées de plus en plus souvent en chambre d'hospitalisation conventionnelle et même, aux États-Unis d'Amérique, en ambulatoire (64-69)). Par ailleurs, le pharmacien pourra être amené à dispenser certains médicaments indispensables à la prise en charge du risque toxique ou des toxicités des MTI administrés (corticoïdes (63), tocilizumab (61,62)).

D'un point de vue technique et réglementaire, les pharmaciens doivent acquérir une spécialisation dans le domaine. Aussi, divers outils et/ou formations sont disponibles ou en cours de développement afin d'accompagner le développement de cette activité.

6. CIRCUIT PHARMACEUTIQUE DES MTI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

6.2. Référentiels et outils

Plusieurs documents et outils sont disponibles pour aider le pharmacien dans son activité de reconstitution MTI.

◆ Manuel du HCB

Le HCB a édité il y a maintenant quelques années un manuel présentant les modalités pratiques de confinement des OGM et donc des TG (27). Ce manuel ne se substitue pas aux BPP mais les complète. Il permet notamment de définir, au regard de la classe de confinement de la TG à manipuler, les installations techniques et les modalités de manipulation et d'inactivation des déchets de production de celle-ci.

◆ Formations

Peu de formations spécifiquement dédiées au circuit pharmaceutique des MTI existent au niveau universitaire (70-72) et aucune n'est qualifiante.

Une formation, bien que sans lien direct avec les MTI, s'impose aux personnels pharmaceutiques devant manipuler les MTI nécessitant une conservation en vapeur d'azote liquide. En effet, les textes prévoient qu'un plan annuel de formation du personnel, en cohérence avec les objectifs de l'établissement soit établi et comporte au minimum des formations à la manipulation de l'azote liquide (73).

◆ Recommandations Nationales et Internationales

En France, comme évoqué plus haut, c'est le domaine de l'oncologie qui a été le premier concerné par les essais cliniques de MTI.

Sous l'impulsion du Dr Isabelle Madelaine, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a publié dès 2015 des recommandations sur le circuit hospitalier des MTI (74). La mise à jour de ces recommandations vient d'être publiée en 2023 (75).

L'Association Européenne de Pharmacie Hospitalière (EAHP) avait quant à elle, sous l'impulsion des pharmaciens hospitaliers du Royaume-Uni, publié en 2007 des recommandations relatives à la manipulation des thérapies géniques (76). Une mise à jour de ces recommandations vient d'être publiée (77).

Le domaine de MTI étant d'une part en constante augmentation et d'autre part en cours de construction réglementaire, ces recommandations sont actuellement revues.

Enfin, l'Agence Nationale d'Appui à la Performance (ANAP) a récemment développé un outil de diagnostic permettant une analyse de risques *a priori* du circuit pharmaceutique des MTI (76).

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

Ce chapitre a pour objectif de témoigner, à date, de la situation des PUI concernant la prise en charge des MTI, quel que soit leur statut.

Notre enquête se base sur un questionnaire adressé aux pharmaciens ayant participé à la rédaction de ce livre blanc.

Ce questionnaire a été construit autour des étapes clés du circuit pharmaceutique des MTI. L'application en ligne SurveyMonkey® nous a permis d'implémenter le questionnaire avec des réponses conditionnelles orientant la progression et masquant les questions non applicables au participant. Par exemple, un pharmacien ne manipulant aucun MTI conservé en azote n'aura pas à décrire les moyens mis en œuvre permettant un tel stockage.

Au total, 90 questions ont été rédigées. Celles-ci se basent sur les textes réglementaires européen et français ainsi que sur les recommandations professionnelles.

Plusieurs sections permettent de définir :

- Les équipes et les MTI dont ils ont la charge,
- Les ressources humaines associées à leur file active,
- Les locaux, les équipements et les outils utilisés,
- Les stockages,
- Les opérations de reconstitution et de gestion des déchets OGM.

Ce questionnaire a été diffusé et les réponses récoltées entre les mois d'avril et de mai 2022.

7.1. Spectre des MTI pris en charge

Les MTI, en essais cliniques ou dans le cadre du soin courant, sont d'ores et déjà reconstitués au sein des PUI.

Les MTG sont utilisés par l'ensemble des PUI interrogées. Les MTCS ou PIT sont utilisés par un nombre plus restreint de PUI.

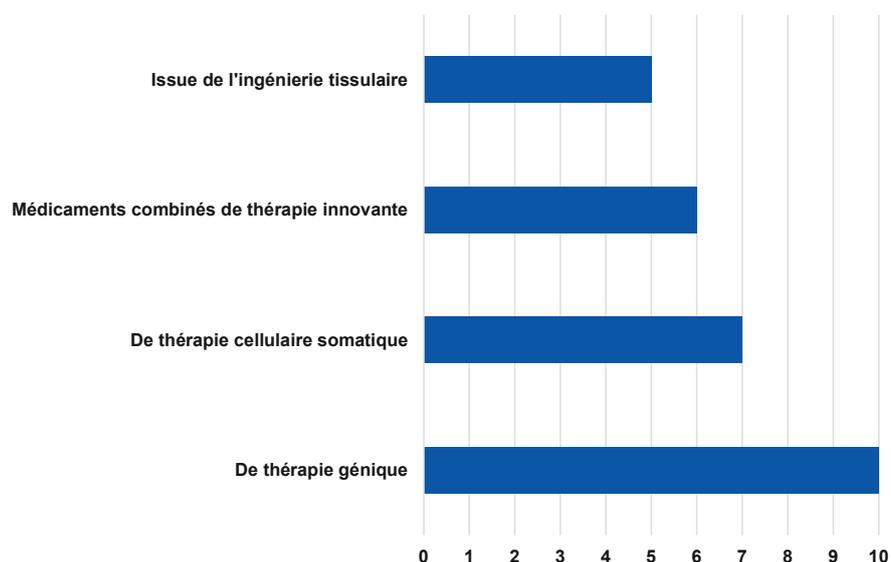


Figure 5. Types de MTI manipulés par les PUI.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

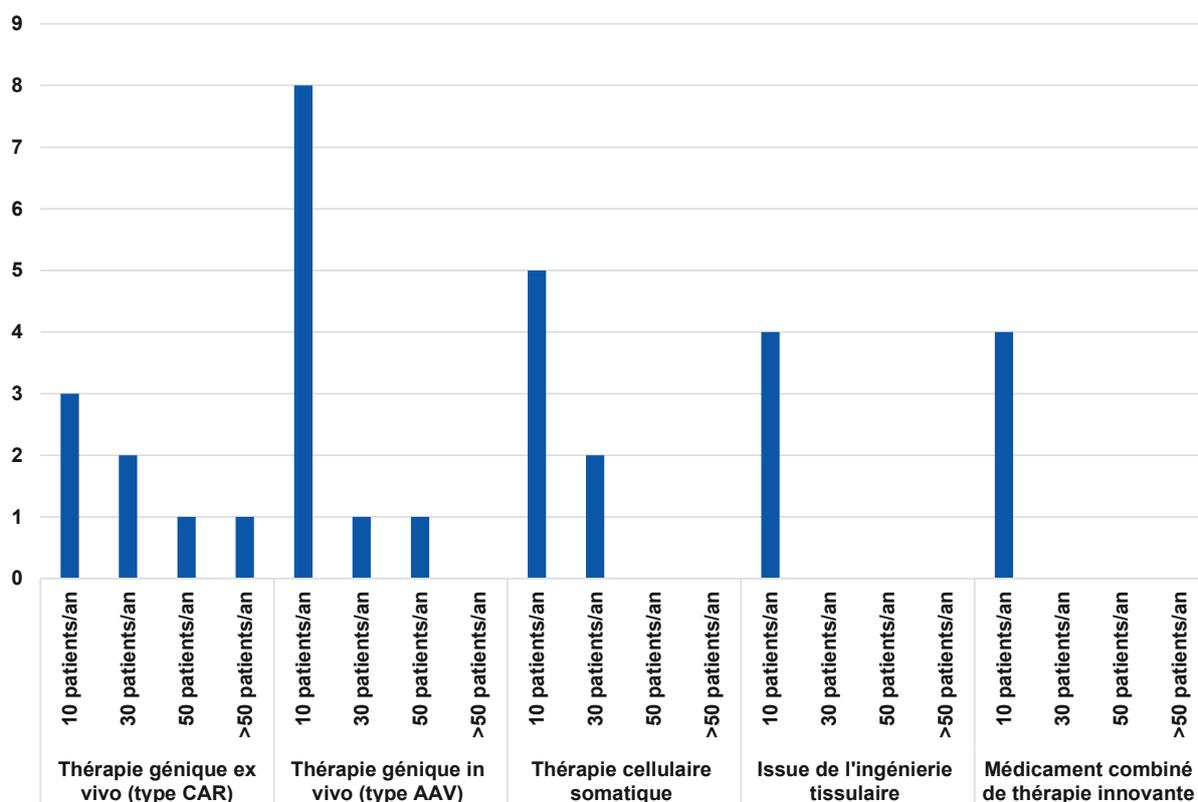


Figure 6. Files actives de patients par type de MTI.

Les TG *ex vivo* concernent les plus grandes files actives de patients (> 50 patients/an) mais pour un nombre restreint de centres.

Les TG *in vivo* et TCS représentent quant à elles des files actives plus modestes (10 patients/an), mais concernent la quasi-totalité des centres.

Enfin, les files actives de patients par centre oscillent actuellement entre 10 et 150 patients/an.

Elles sont toutes en augmentation.

7.2. Organisation et autorisation

L'activité de reconstitution des MTI est majoritairement assurée par le secteur essais cliniques et/ou l'unité de reconstitution centralisée (URC) des PUI.

Un secteur MTI dédié est rencontré dans 2 établissements.

L'autorisation ARS afférente à la reconstitution des MTI était effective à la date du questionnaire dans 4 centres (2018, 2019, 2020, 2021) et est en cours pour tous les autres. Cela tient notamment compte des différents calendriers d'autorisation des ARS.

Les autorisations déjà délivrées ne sont pas homogènes entre les différentes ARS, avec pour certaines des restrictions émises sur la manipulation des classes de confinement alors que d'autres non.

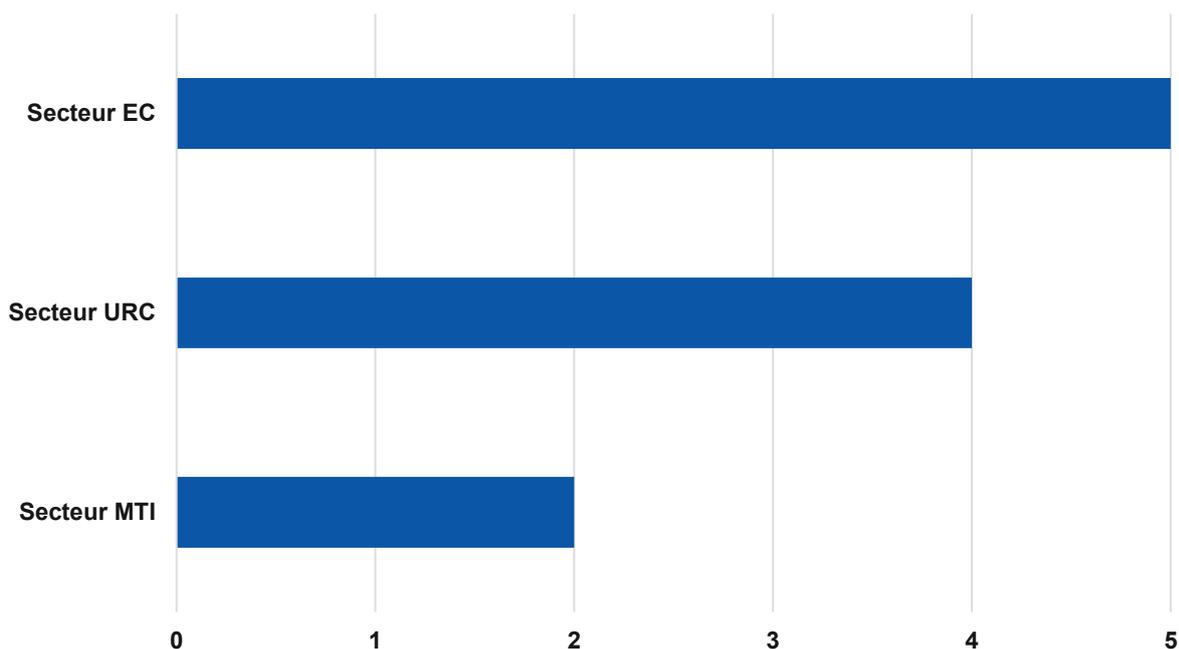


Figure 7. Secteur de la pharmacie en charge de la reconstitution des MTI.

Tableau 3. Types d'autorisations obtenues auprès des ARS.

Autorisations obtenues		
TG	Sans limitation de classe de confinement	1
	Limitation à la classe C1	2
	Limitation aux classes C1 et C2	1
Thérapies cellulaires somatiques		1
Thérapies issues de l'ingénierie tissulaire		1
MTI combinés		2

7.3. Circuit pharmaceutique

7.3.1. Commande

◆ Ce qui se fait

Les commandes font très souvent appel à des systèmes multi-supports :

- Formulaires papier et envoi par mail,
- Plateforme informatisée du fournisseur,
- Logiciel institutionnel.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

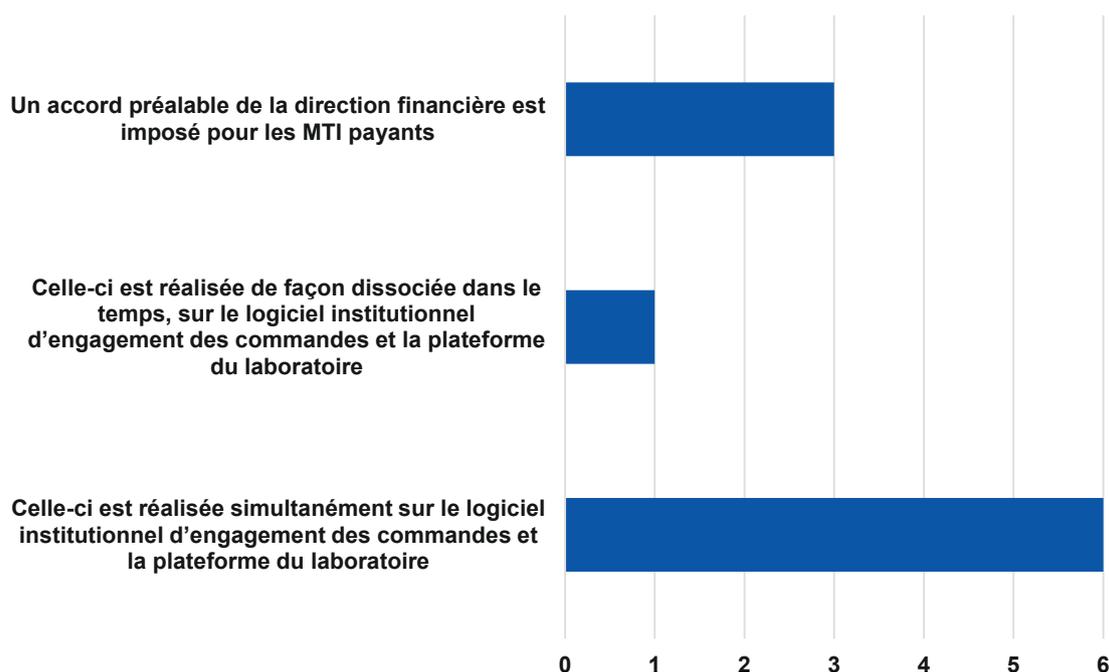


Figure 8. Modalités de commande des MTI.

Des accords préalables des directions financières sont parfois nécessaires.

Dans le cas particulier des essais cliniques, l'approvisionnement est en général automatique, suivi par l'*Interactive Response Technology* (IRT), équivalent à une plateforme informatique du fournisseur. Aucune problématique financière liée au médicament n'est à gérer par les pharmaciens dans le cadre des essais cliniques, les médicaments étant réglementairement fournis gratuitement par le promoteur de la RIPH.

◆ Ce qui marche

Il est important de noter qu'en tant que responsable matière d'une part et pour des raisons de gestion comptable d'autre part, le pharmacien est tenu d'engager ses commandes dans le logiciel de gestion économique et financière (GEF) de son établissement.

Les systèmes de commande actuellement pratiqués par la plupart des MTI fonctionnent bien, même s'ils ne répondent pas à un flux de commande standard et habituel, avec transmission informatisée d'un bon de commande unique auprès du laboratoire.

Pour les MTI requérant une traçabilité en raison de risques d'incompatibilité donneur/receveur, par exemple en raison de leur nature cellulaire (cellules autologues ou histocompatibles), les plateformes informatisées permettent de sécuriser le circuit mais nécessitent alors un double circuit de commande : GEF et plateforme dédiée.

◆ Ce qui ne marche pas

Il n'existe à ce jour aucune interface de communication entre les plateformes de commandes des laboratoires pharmaceutiques commercialisant les MTI et les GEF des établissements hospitaliers.

Si la nécessité de traçabilité, notamment pour les MTI d'origine cellulaire, s'impose comme une obligation, une sur-traçabilité est souvent observée pour des MTI ne présentant pas ce genre de problématique. Ainsi, plusieurs virus génétiquement modifiés nécessitent des étapes de commande sur plateforme informatisée, ou parfois

même sous format papier alors qu'il est bien clair qu'aucune problématique de traçabilité patient ne concerne ces médicaments d'un point de vue de la sécurité patient (pas d'histocompatibilité à vérifier, etc.).

De multiples supports de commande s'ajoutent aux commandes engagées dans la GEF, et représentent une source de retard voire d'erreur ou d'oubli d'engagement de commande dans la GEF. Les MTI étant par essence des médicaments excessivement coûteux, ce point peut largement perturber les flux financiers au sein des établissements.

Pour cette raison, les directions financières mettent très souvent en place un contrôle *a priori* des commandes de MTI ce qui encore une fois nécessite la mise en place de circuits d'information internes aux établissements ayant pour conséquence des retards de commande.

7.3.2. Réception

◆ Ce qui se fait

Les livraisons de MTI nécessitent une coordination forte entre la PUI et les laboratoires pharmaceutiques ainsi qu'une organisation définie. Il est fréquemment remonté que les prestataires de transport génèrent souvent des dérives dans ces organisations.

La réception de MTI nécessitant un transport cryogénique (LN2 ou carboglace) nécessite des zones de réception dédiées et des processus de réception sécurisés.

La traçabilité nominative (cellules autologues, lots de virus...) impose une organisation spécifique.

◆ Ce qui marche

De façon globale, les MTI commandés sont livrés et conservés correctement durant leur transport avec un suivi continu de la température.

Les pharmaciens recevant les MTI livrés en LN2 ont suivi les formations relatives à la manipulation de l'azote adéquate et utilisent les EPI nécessaires.

◆ Ce qui ne marche pas

La nature même des MTI empêche une relivraison rapide en cas de problème notifié lors de la réception.

Des non-conformités dans le transport des MTI n'ont donc pas les mêmes conséquences que pour les autres médicaments : par exemple, et concernant le maintien de la température pendant le transport, quelle conduite adopter en cas de perte de connexion avec le système informatisé de suivi de température ?

Par ailleurs, une multitude de procédures, dépendantes de la nature du produit mais surtout du laboratoire pharmaceutique peuvent s'appliquer à une réception, complexifiant ainsi celle-ci.

Les besoins de traçabilité, notamment pour les produits d'origine cellulaire, associés à ces procédures lourdes et variables, imposent bien souvent le recours à deux personnes au sein de la PUI pour assurer la réception et consommant un temps disproportionné, bien souvent proche d'une heure pour la réception d'un seul produit.

Ces systèmes complexes de réception sont aggravés par un manque de formation et de suivi des livreurs assurant le transport des MTI au niveau des PUI, ceux-ci sachant rarement ce qu'ils transportent.

Des dérives concernant les dates et/ou horaires de livraison ont pu être observées alors même que le temps nécessaire à la réalisation de ces réceptions, et l'organisation associée, nécessite que la totalité de la chaîne d'approvisionnement s'astreigne à suivre les engagements pris en termes de chronologie.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

Très souvent, les flacons de MTI sont livrés en grande quantité (5 à plusieurs dizaines) en condition cryopréservée/ ultrabasse température dans un seul et même contenant, généralement scellé. Cependant, le contrôle pharmaceutique à réception nécessite un contrôle à la fois qualitatif (état des flacons, numéro de lot, identifiant patient le cas échéant...) et quantitatif (nombre de flacons, concentration, dosage en substance active...). Une réception conforme aux bonnes pratiques hospitalières nécessite donc d'ouvrir ces suremballages scellés pour en extraire, souvent avec difficultés, les flacons de produits, le grand froid du transport provoquant la formation de givre à l'air ambiant. Cette situation peut être la source de problèmes de bris de flacons ou de rupture de la chaîne de cryoconservation.

L'évacuation des transports cryogéniques, notamment la carboglace « vrac », rarement reprise par le transporteur peut également représenter une problématique pour les pharmaciens, ceux-ci ne disposant souvent d'aucun emplacement d'évacuation de cette carboglace à pollution spécifique. De la même manière, pour les transports LN2 en « *dry shipper* », la place qu'occupent ces systèmes de transport n'est pas négligeable et leur stockage avant reprise peut parfois s'avérer problématique (local dépourvu d'aération, local trop petit...).

Il arrive par ailleurs que les MTI reçus ne correspondent pas aux spécifications attendues (on parle alors de *Out Of Specification*, ou OOS). Contrairement aux médicaments « classiques », ces OOS non conformes sont livrées par le laboratoire. Le pharmacien doit alors assurer une réception tout en assurant une quarantaine efficace en attendant une décision médico-pharmaceutique d'usage, ou non, du produit. Le laboratoire fabricant est parfois fort peu aidant dans l'analyse de risque inhérente à la prise de décision alors même que c'est son produit qui est défaillant. De plus, face à ces OOS, se pose la question, sur laquelle nous reviendrons, de la facturation effective ou non de ces lots non conformes.

De façon similaire, au regard du prix de ces médicaments, on peut se poser la question de la nécessité d'assurer le transfert de propriété effectif du MTI, et donc sa facturation, après administration et non à réception comme pour les médicaments classiques.

Pour finir, les mêmes problématiques qu'avec les commandes sont rencontrées en réception : un double support de commande impliquera un double support de réception et donc un risque d'erreur pouvant par exemple engendrer des retards de paiement pour le fournisseur en cas d'oubli de saisie de réception dans le GEF par exemple.

7.3.3. Stockage

◆ Ce qui se fait

Le stockage cryogénique est nécessaire pour une grande majorité des établissements.

Le stockage LN2 apparaît, avec les stockages -80 °C et +4 °C comme l'un des plus fréquents.

Les stockages en cryoshippers et congélateur -150 °C sont également rencontrés.

La moitié des structures dispose ou est en cours d'acquisition d'un stockage LN2, et l'autre moitié souhaite s'équiper de ce type de stockage.

La plupart des pharmaciens mettent en place une installation de stockage de secours.

Celle-ci appartient rarement à la PUI lorsqu'il s'agit de stockage LN2 ou -150 °C.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

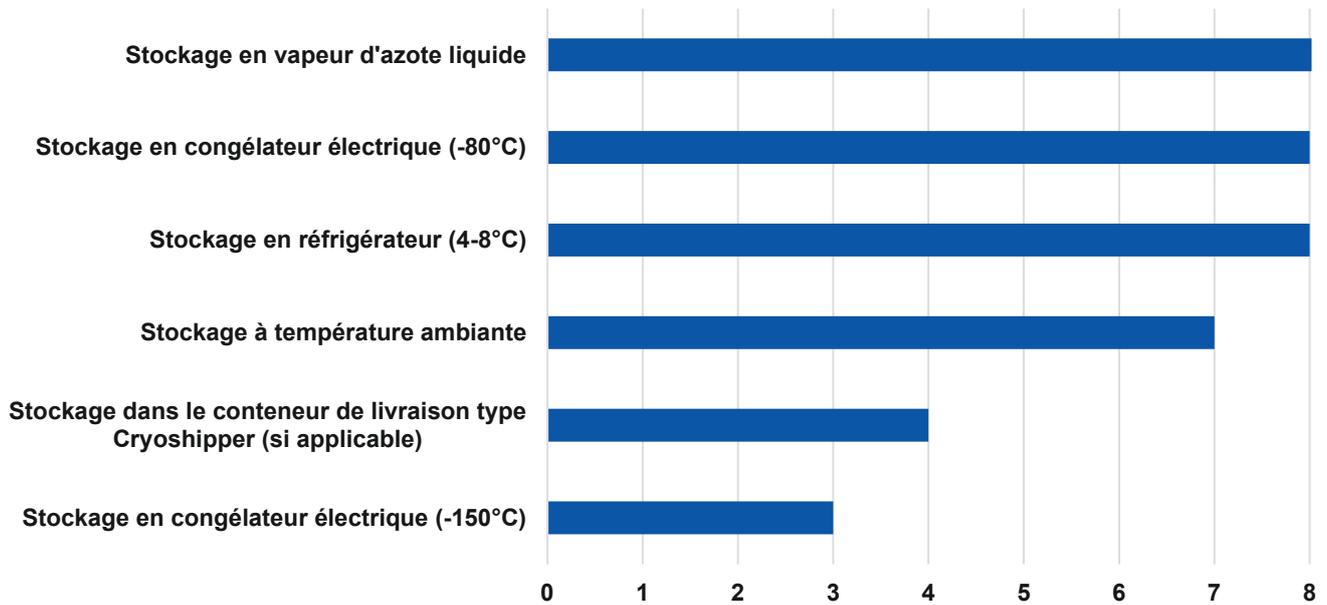


Figure 9. Modalités de stockage utilisées.

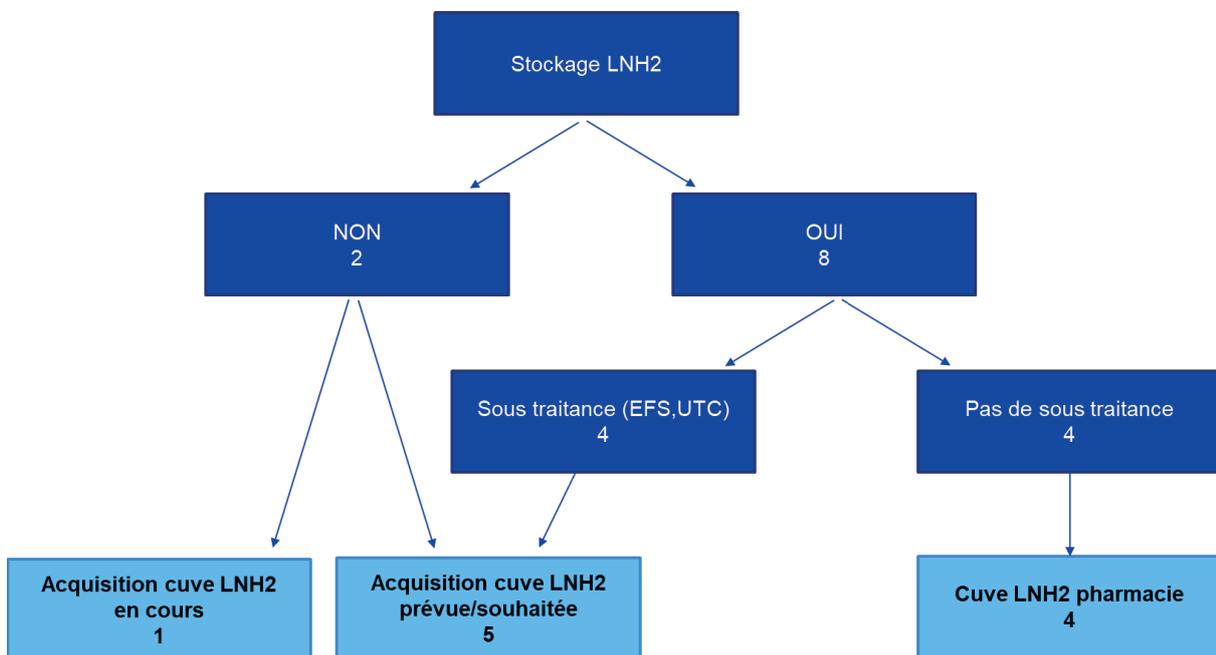


Figure 10. Focus sur le stockage sous atmosphère d'azote liquide.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

Tableau 4. Secours des installations de stockage.

Back up	
Oui, systématiquement	8
Oui, partiellement	2
Back up appartenant à la pharmacie	
Oui	4
Non	6
Back up hors pharmacie	
LNH2	4
Stockage en congélateur électrique (-150 °C)	1

● Ce qui marche

Les PUI parviennent à mettre en place un circuit cohérent avec les conditions de conservation des MTI même si celles-ci sont peu fréquentes (-80 °C, -150 °C) ou très peu habituelles (LN2).

Les installations de stockage font l'objet de cartographies et de maintenance adaptées de façon à assurer un stockage sécurisé dans le temps en évitant les pannes.

Des systèmes de suivi de température et d'alarme en continu sécurisent également ces stockages.

Au regard du risque de perte de ces médicaments coûteux mais surtout et très souvent vitaux, les pharmaciens ont mis en place des solutions de stockage de secours des MTI dont ils ont la responsabilité.

● Ce qui ne marche pas

Les principaux freins au développement de l'activité MTI sont la faible disponibilité, encore actuellement, d'installations de stockage adaptées et/ou de préconisation de laboratoires pharmaceutiques permettant un fonctionnement plus fluide autour des questions de stockage.

En effet, le stockage LN2 n'est pas encore disponible dans toutes les PUI et des conventions, autorisées par le décret du 21 mai 2019, avec des structures non pharmaceutiques perturbent considérablement le circuit des MTI ; tout stockage dans des installations déportées imposant une surconsommation de temps pour les pharmaciens PUI qui restent responsables de ces stockages.

Par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques sont parfois prompts à imposer un stockage LN2 pour des médicaments ne le nécessitant pas. Ainsi, par exemple, des médicaments devant être conservés à des températures inférieures à -120 ou -130 °C pourraient être conservés en congélateur -150 °C, ce type d'installation étant beaucoup moins porteuse de risques pour le personnel (pas de formation spécifique) et beaucoup plus facile d'emploi que le stockage azote (pas de formation obligatoire, astreinte sans formation dédiée spécifique comme pour l'azote).

Les systèmes de secours des installations pharmaceutiques sont parfois en dehors de la PUI, et nécessitent une validation des conditions de transfert entre les installations. Des installations en miroir au sein d'une même PUI pourraient être une solution apportée à cette problématique.

7.3.4. Équipements techniques

◆ Ce qui se fait

Tous les pharmaciens disposent d'une Zone à atmosphère contrôlée (ZAC) pour la reconstitution des MTI (50 % en surpression, 50 % en dépression).

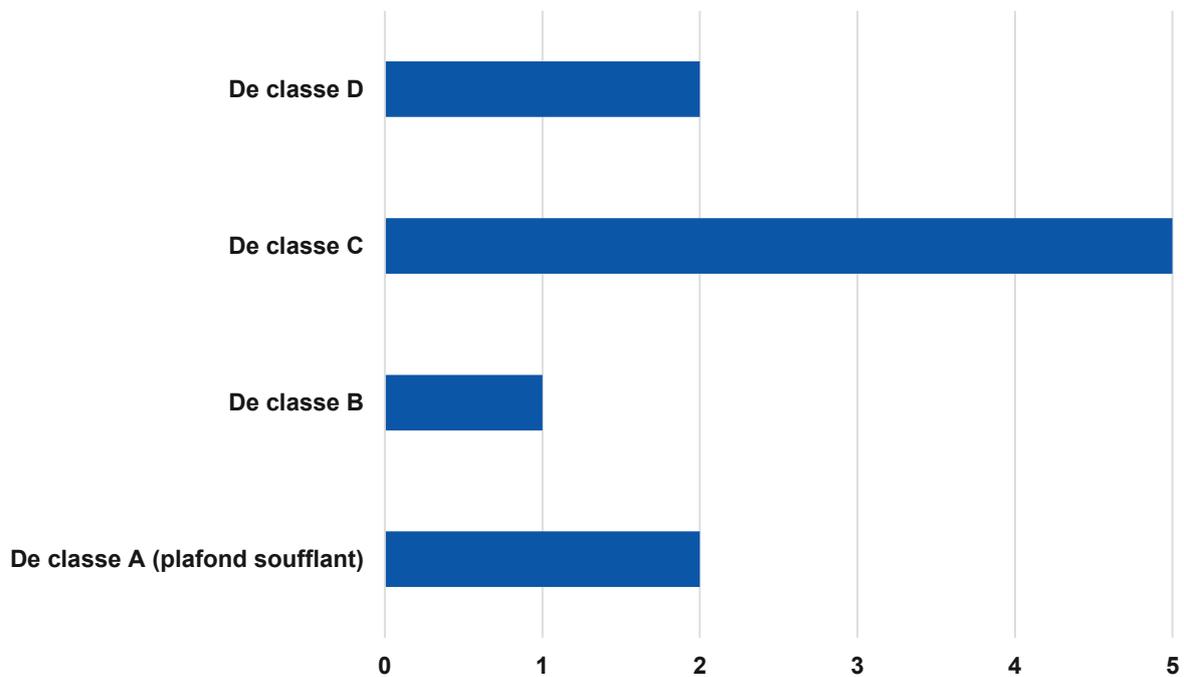


Figure 11. Types de traitements d'air des zones d'atmosphère contrôlées utilisées par les PUI.

La classe d'air est variable (A, B, C ou D).

Tableau 5. Mutualisation des locaux au sein des PUI.

Types de locaux	Mutualisation avec	Nombre
ZAC	EC	3
	URC + unité MTI	1
ZAC et non ZAC	L'Unité de thérapie cellulaire et génique	1
	URC + EC	2
	URC	1

Légende : EC : essais cliniques ; URC : Unité de reconstitution de cytotoxique.

Les ZAC utilisées par les pharmaciens pour réaliser la reconstitution de MTI sont très souvent mutualisées avec d'autres secteurs de la PUI, principalement URC et secteur Essais cliniques. L'existence d'une unité MTI fonctionnelle et dédiée est à noter. Une mutualisation de locaux (et non une convention de sous-traitance) avec un laboratoire de thérapie cellulaire est rencontrée une seule fois.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

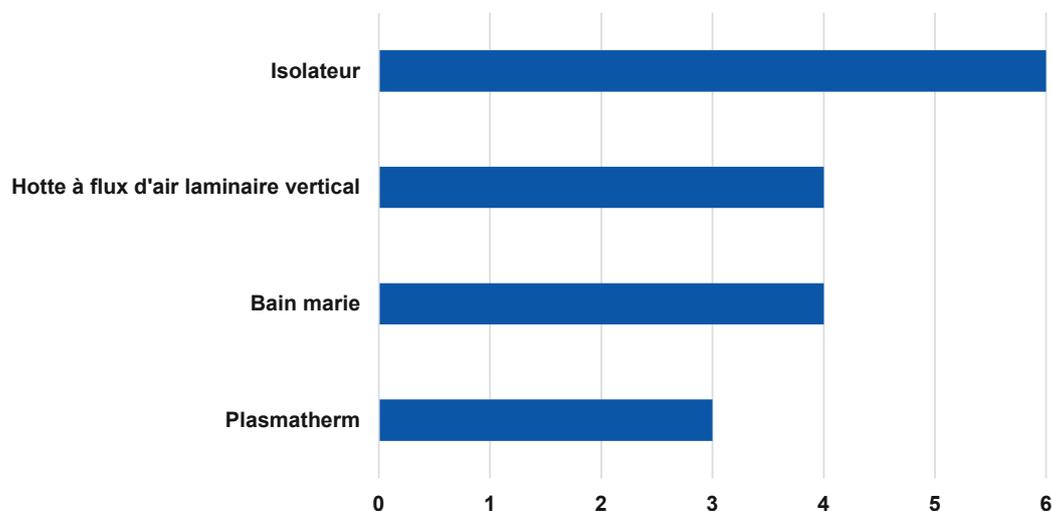


Figure 12. Équipements utilisés pour la reconstitution des MTI.

Les équipements de préparation peuvent être des isolateurs (60 %) ou des hottes (40 %). Bain-marie liquide et Plasmatherm® sont également couramment rencontrés pour les étapes de décongélation.

◆ Ce qui marche

Les installations utilisées par les pharmaciens sont représentatives des installations utilisées couramment en PUI (hotte, isolateur), implantées dans des zones à atmosphère contrôlée comme l'imposent les textes encadrant la production de préparations aseptiques. Ces installations sont qualifiées et maintenues conformément à la réglementation en vigueur.

Le choix des installations nécessaires à la décongélation des MTI est variable mais les deux types d'installations utilisées sont préconisés par la plupart des laboratoires produisant des MTI.

Une analyse de risque préside au choix des installations utilisées par les pharmaciens.

◆ Ce qui ne marche pas

Les PUI ne disposent pas toutes de locaux dédiés à la reconstitution des MTI alors même que les nouvelles BPP (22), opposables en septembre 2023 le demandent.

Au moment du recensement au sein des PUI, les recommandations des sociétés savantes (SFPO, EAHP) nécessitaient une mise à jour, au regard des nouvelles BPP et du développement de cette activité, afin de disposer d'outils d'aide au choix des installations nécessaires à l'activité, notamment en fonction de la nature des produits manipulés (TG ou non, virus, cellules...) et de cascades de pression au sein des ZAC.

7.3.5. Reconstitution/Préparation

◆ Ce qui se fait

La plupart des étapes de reconstitution sont assurées au sein des PUI.

Certaines activités font l'objet d'une convention avec une structure extérieure à la PUI (dénombrement de cellules, mélanges complexes, filtration) mais celles-ci demeurent très minoritaires.

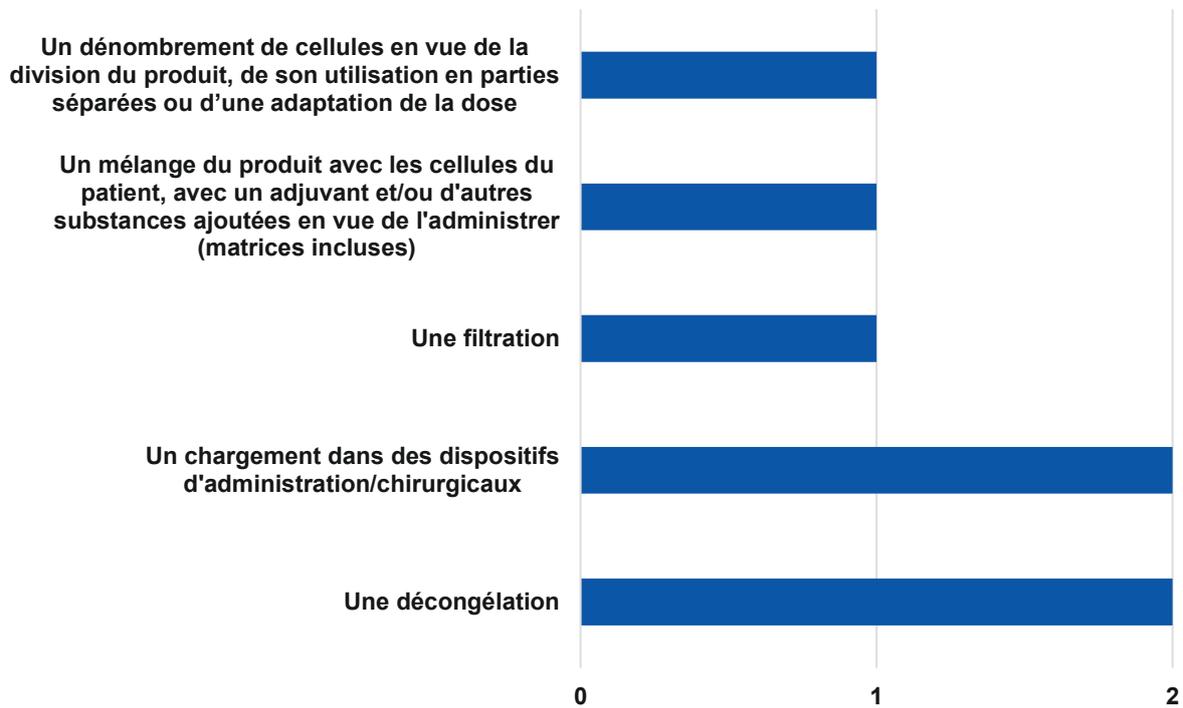


Figure 13. Étapes de reconstitution réalisée hors des PUI sous responsabilité pharmaceutique par voie de convention.

◆ Ce qui marche

Les opérations simples de reconstitution des MTI (décongélation, mise en suspension, dilution) sont très largement réalisées par les PUI au sein de leurs propres installations.

◆ Ce qui ne marche pas

Quelques rares manipulations nécessitent un recours à des plateaux techniques car les PUI ne disposent pas encore d'installation et/ou compétences nécessaires (comptage cellulaire, rinçage). Comme pour le stockage azote, ces manipulations nécessitent des organisations et conventionnements chronophages.

Peu de laboratoires communiquent à l'avance sur l'arrivée de leurs MTI et notamment sur ces modalités particulières de manipulation.

Concernant les reconstitutions simples, de nombreuses problématiques se posent encore et relèvent de la responsabilité des laboratoires pharmaceutiques :

- Validation de leur part de l'emploi de système clos de façon à minimiser la dissémination des TG (virus notamment),
- Validation de l'utilisation de vapeur de peroxyde d'hydrogène lors de l'entrée des flacons dans les isolateurs,
- Communication de la liste des fournitures/consommables/produits annexes/solvants/matériels spécifiques utilisables pour la manipulation de leurs médicaments,
- Fourniture de données de stabilités cohérentes avec une utilisation pratique hospitalière (des données de stabilité de moins d'une heure sont pour le moins surprenantes et méritent d'être soit démontrées, soit élargies par les laboratoires fabricants),

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

- Mise à disposition de formes galéniques des MTI optimisées (des manipulations de plusieurs dizaines de flacons pour un même patient ou des durées de décongélation-préparation de plusieurs heures par patient sont incompatibles avec une activité hospitalière de routine),
- Justification des modalités très spécifiques de manipulation (agitation permanente entre conditionnement et administration du MTI par exemple) et fourniture par les laboratoires d'une liste d'appareillages pouvant être utilisés,
- Le promoteur de l'essai ou le détenteur de l'AMM ne fournit pas toujours toutes les informations nécessaires, notamment les données de sécurité concernant les MTI à manipuler et les produits à utiliser lors des décontaminations/inactivations/bris de flacons ou en cas d'exposition accidentelle du personnel.

7.3.6. Dispensation des MTI

◆ Ce qui se fait

L'ensemble des pharmaciens interrogés assurent les validations des prescriptions de MTI ainsi que leur délivrance, transport compris, jusqu'au lit du patient.

◆ Ce qui marche

Le circuit pharmaceutique du MTI est assuré de bout en bout avec un haut niveau de sécurité.

Des conseils de bon usage sont dispensés par les pharmaciens lors de la délivrance du médicament.

◆ Ce qui ne marche pas

Les temps de stabilité annoncés par les laboratoires sont parfois incompatibles avec une reconstitution (décongélation par exemple) à la PUI et délivrance au service clinique. Cette problématique peut être observée également pour une PUI multisites ou des PUI en sous-traitance (livraison par la PUI sous-traitante à la PUI donneuse d'ordre). Dans ce cas, certaines étapes qui relèvent du monopole pharmaceutique peuvent nécessiter de réaliser ces manipulations au sein du service clinique. Dans ce cas et au regard des BPP de septembre 2022 se pose la question d'inclure au cadastre de la pharmacie, lors des demandes d'autorisation à reconstituer des MTI, des locaux au sein des services cliniques.

Le pharmacien doit se déplacer ce qui est une surconsommation excessive de temps médical. Le recours à un transporteur interne ou externe pose clairement des problèmes assurantiels au regard du coût des traitements et des conditions de transports et de stabilité courte parfois rencontrées.

7.3.7. Gestion des déchets

◆ Ce qui se fait

Une inactivation des déchets de production OGM est réalisée pour les MTI classés C1 pour 5 pharmaciens et pour les MTI classés C2 pour 4 autres.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

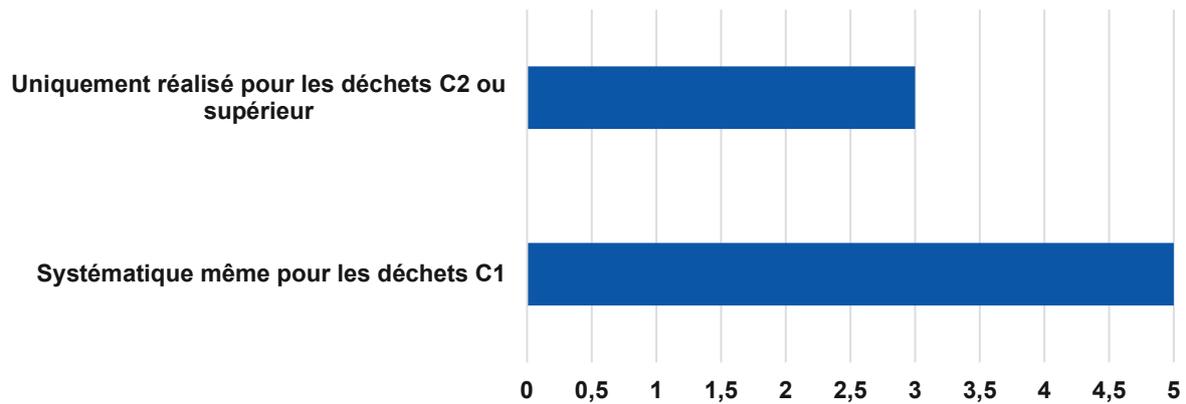


Figure 14. Typologie de déchets inactivés.

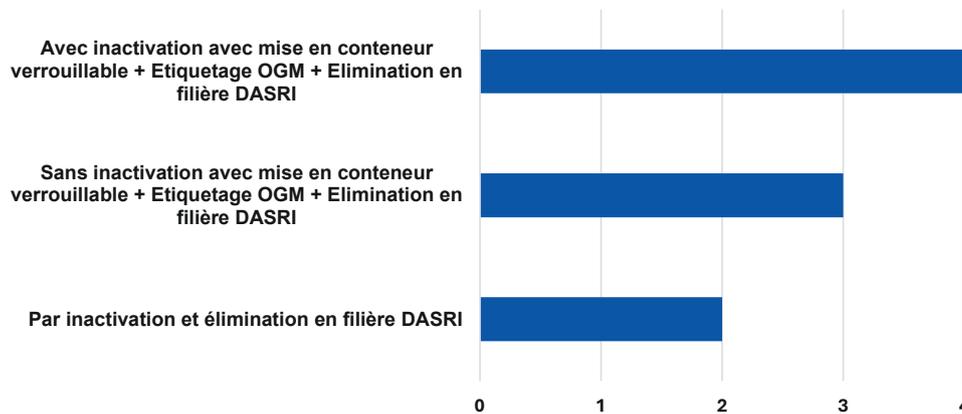


Figure 15. Modalités de gestion des déchets issus de produits de classe de confinement C1.

Le bain de Javel est utilisé préférentiellement (7) même si l'autoclavage est également utilisé (5). Certains process spécifiques des laboratoires exploitants sont parfois utilisés.

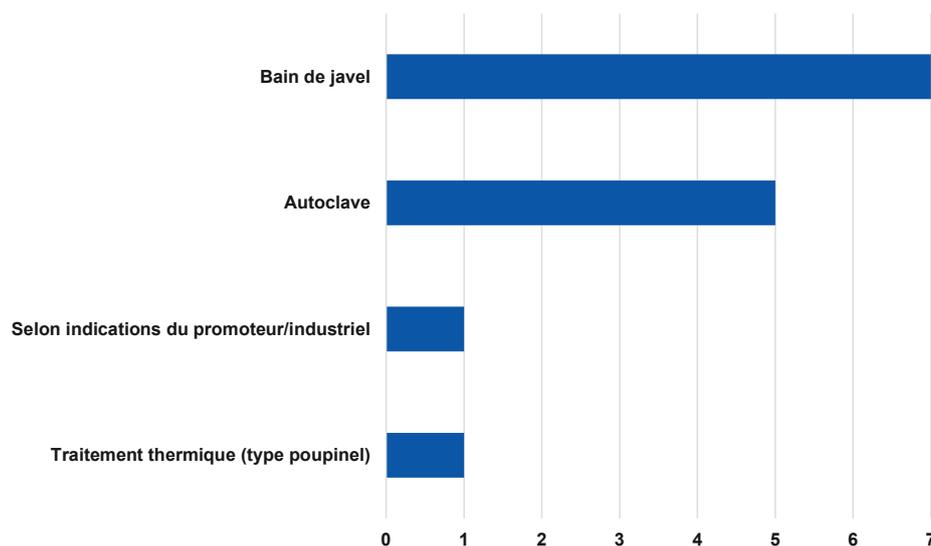


Figure 16. Mode d'inactivation utilisé.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

En cas d'autoclavage, le référentiel utilisé majoritairement est le manuel HCB. L'installation est requalifiée régulièrement. Des normes de stérilisation sont parfois appliquées.

Tableau 6. Modalités d'utilisation d'un autoclave d'inactivation des déchets OGM.

Autoclave	
Un indicateur Bowie-Dick est utilisé pour vérifier la fonctionnalité de celui-ci	4
Un indicateur Prion est utilisé lors de chaque charge	2
Requalification régulière	5
Permet de vérifier qu'il répond aux spécifications du HCB (134 °C en plateau de 20 à 30 minutes)	5
Suit des référentiels de stérilisation (avec cartographie de l'enceinte, validation de la charge...)	2

● Ce qui marche

L'ensemble des pharmaciens appliquent les recommandations du HCB pour l'inactivation des déchets OGM.

Après analyse de risque, certains appliquent des techniques d'inactivation des déchets dépassant les recommandations minimales du manuel du HCB en prenant en compte non seulement le risque réel de dissémination de l'OGM mais aussi le risque perçu par les professionnels.

● Ce qui ne marche pas

Le circuit des déchets OGM est appliqué au sein des PUI mais les déchets produits par les services cliniques ne sont pas sous la responsabilité des pharmaciens et peuvent parfois déroger aux règles du HCB.

Un travail d'harmonisation entre PUI et service clinique sur cette problématique spécifique, bien qu'échappant à la responsabilité pharmaceutique est très souvent absente des établissements.

7.3.8. Informatique

● Ce qui se fait

Des logiciels sont utilisés à de nombreuses étapes mais plusieurs d'entre elles font encore l'objet d'une traçabilité papier.

● Ce qui marche

Plusieurs logiciels de traçabilité sont utilisés par les PUI afin de sécuriser le circuit des MTI dans l'ensemble de ses dimensions : GEF, prescription médicale, reconstitution, administration.

● Ce qui ne marche pas

Aucun outil informatique n'est adapté aux besoins des PUI en ce qui concerne les MTI : absence d'interfaçage entre les logiciels de GEF et les plateformes de commande des laboratoires, pas de possibilité de prescrire dans les unités de dose des MTI dans les logiciels de prescription/reconstitution/administration classiquement utilisés en France (exemple : millions de vecteurs viraux, millions de cellules, millions de phages formant colonie, etc.).

Des outils de traçabilité existants (C-log®, Drug Cam®) ne sont pas pour l'instant réellement utilisables pour les MTI.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

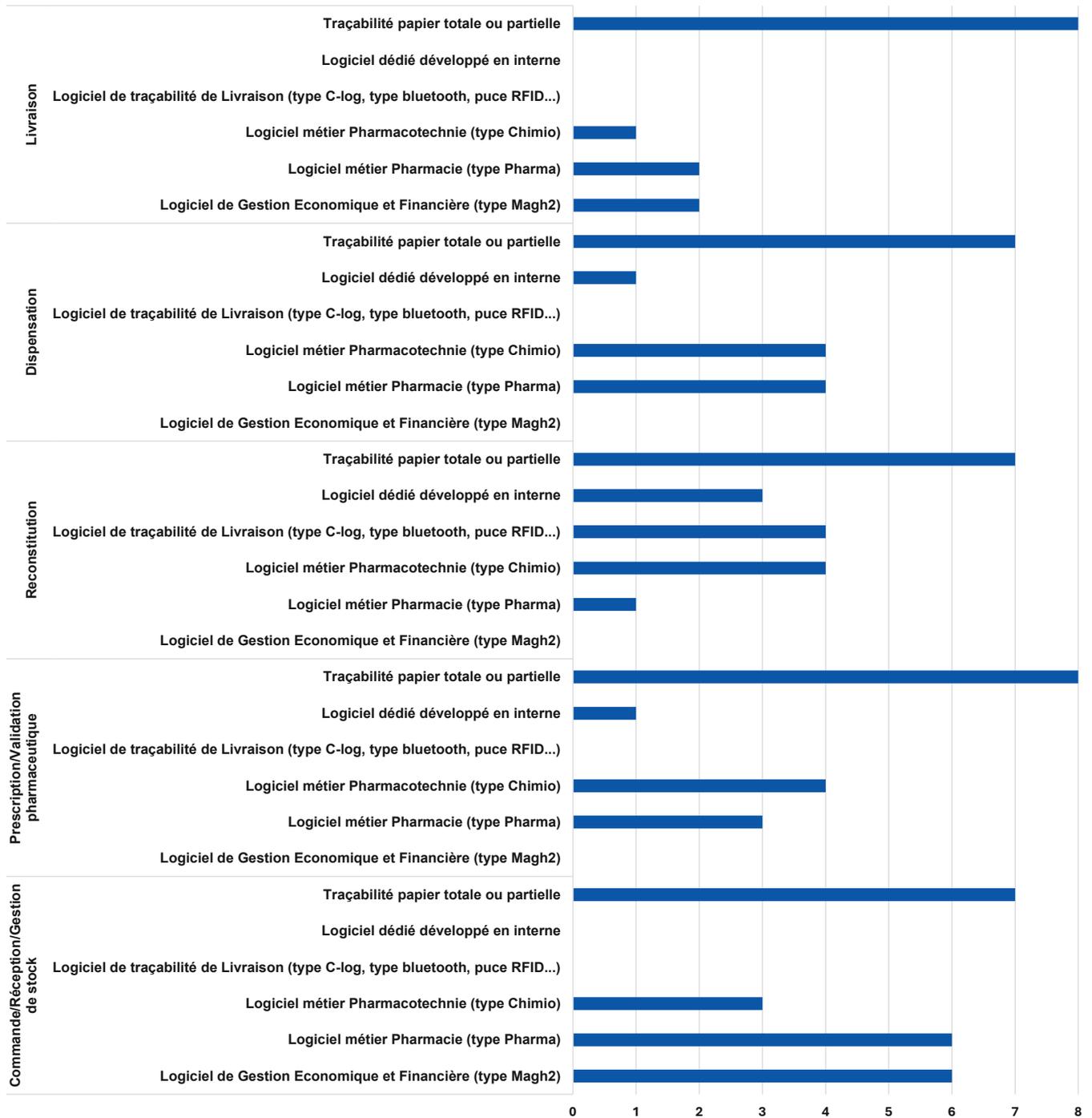


Figure 17. Outils informatiques utilisés par sous-process.

7.3.9. Ressources humaines

◆ Ce qui se fait

Les pharmaciens participent à l'ensemble des étapes du circuit des MTI à reconstituer.

L'effectif pharmaceutique est considéré comme insuffisant pour 90 % des pharmaciens du groupe.

7. ÉTAT DES LIEUX DANS LES PUI

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

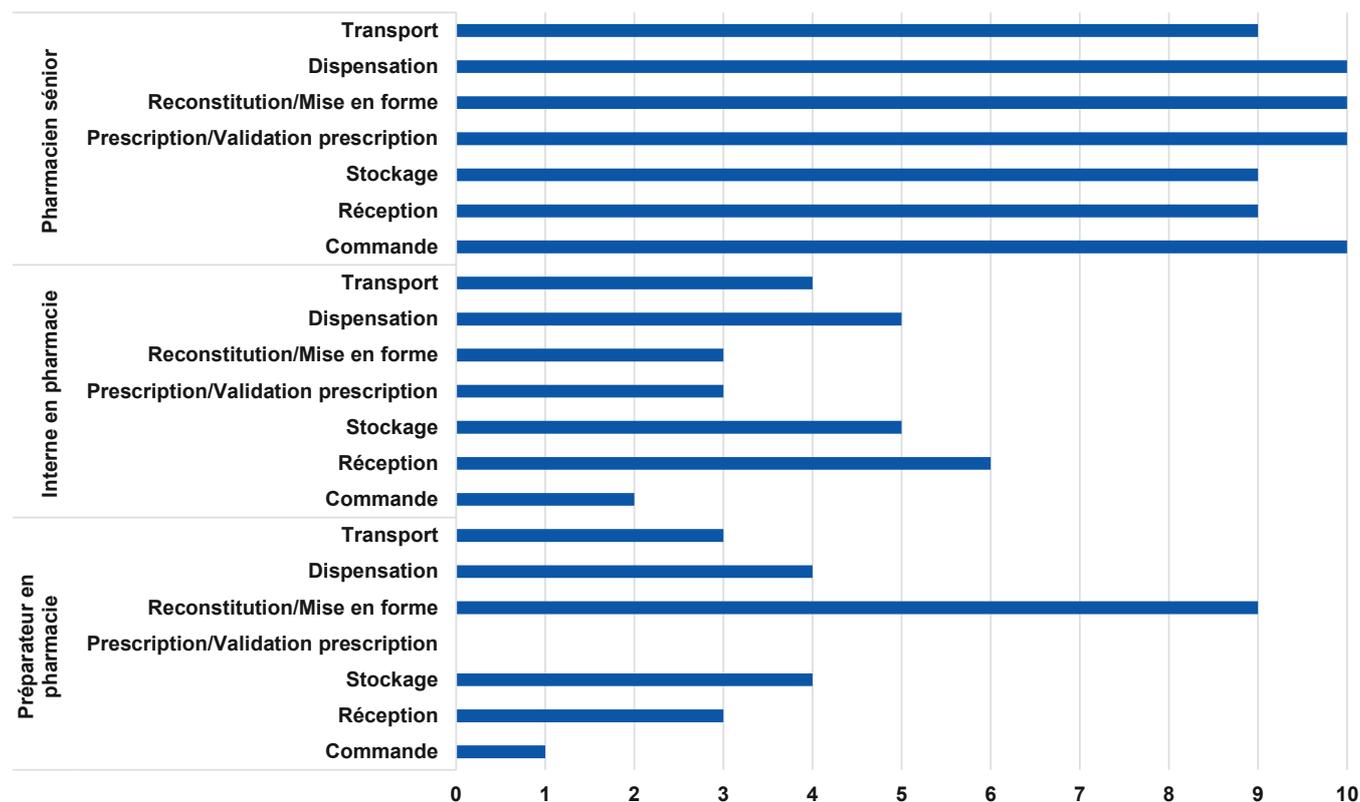


Figure 18. Activités réalisées par les pharmaciens.

● Ce qui marche

Les pharmaciens ont assuré le déploiement de l'activité MTI naissante. Ils assurent la totalité des activités pharmaceutiques classiques en les appliquant à ce domaine innovant et en s'y formant (beaucoup d'entre eux sont titulaires du Diplôme d'Université « MTI » de l'Université Paris Descartes).

Les internes et préparateurs en pharmacie commencent à être intégrés dans l'activité MTI même si, par définition et d'un point de vue réglementaire ou sécuritaire, certaines tâches ne peuvent être assurées que par des pharmaciens.

● Ce qui ne marche pas

Il n'existe à ce jour aucun référentiel RH concernant les moyens à allouer pour l'activité de reconstitution des MTI comme il peut en exister par exemple pour l'activité de préparations des chimiothérapies (calculateur SFPO).

La quasi-totalité des pharmaciens interrogés considèrent qu'ils manquent de personnels pour réaliser l'activité de reconstitution de MTI de façon sécuritaire.

L'activité demande très souvent la mobilisation simultanée de plusieurs pharmaciens sur des temps assez longs malgré une continuité de service à assurer sur les autres secteurs de la PUI sur lesquels les pharmaciens en charge des MTI sont affectés, peu de pharmaciens étant dédiés totalement à l'activité MTI.

De plus en plus de traitements nécessitent des injections multiples. La file active de patients traités est donc importante mais le nombre de reconstitutions par patient devient de plus en plus un facteur limitant sur le plan RH.

8. PISTES D'AMÉLIORATION

À la suite de l'état des lieux réalisé notamment dans le cadre du présent livre blanc, il apparaît que les pharmaciens des PUI ont assumé leur rôle et ont mis en place un circuit pharmaceutique spécifique et sécurisé afin d'offrir aux patients l'accès aux dernières innovations en termes de thérapeutique tout en maintenant une sécurité et une qualité des prestations réalisées.

Cependant, ce circuit a été absorbé par les PUI à iso-moyens, générant de ce fait une instabilité et une non-optimisation dans les circuits instaurés.

Les pistes d'amélioration identifiées recoupent différents éléments du processus du circuit et concernent plusieurs destinataires : Industriels, Institutions, Directions hospitalières, Sociétés savantes, PUI.

Le tableau suivant regroupe et catégorise les leviers identifiés par le groupe de travail, en regard de l'interlocuteur concerné et de leurs niveaux de priorisation.

Tableau 7. Leviers.

Interlocuteurs	Pistes d'amélioration	Priorité
Directions hospitalières Industrie pharmaceutique	Fournir les infrastructures et équipements nécessaires	
	Locaux conformes aux BPP 2002 (ZAC dédiée, dépression relative)	1
	Création d'une salle de cryogénie appartenant à la pharmacie	2
	Matériels : système de manipulation (PSM...), système de décongélation (bain-marie...), système de conservation ultrabasse température (-80 °C, -150 °C...), système d'inactivation (autoclave...), installations de secours	1
	Fournir les ressources humaines nécessaires à l'activité	
	Pharmacien responsable	1
	PPH et/ou internes	1
	Assurer la formation des personnels	
	Risque Azote	1
	Formations spécifiques	2
	Mettre en place un circuit financier fluide et efficient	
	Pas de blocage <i>a priori</i>	1
	Organiser le flux de liquidation de facture/remboursement	3
	Consolider les aspects assurantiels	2
	Organiser les interactions entre sites hospitaliers	
	Sous-traitance entre PUI	3
	Organisation entre centres de référence injectant le MTI et centres périphériques adressant les patients	2
	Simplifier les processus de commande/réception	
	Traçabilité au patient pour les seuls produits qui le nécessitent (médicaments cellulaires autologues, TG <i>in vivo</i> à concentration variable, etc.)	1
	Interfaçage logiciels laboratoire/outils hospitaliers pour éviter les doubles circuits de commande et de réception	1
Harmonisation de plateformes et procédures industrielles de commande	1	
Suppression des supports papiers	1	
Développement d'un logiciel métier « MTI » adapté à l'ensemble des produits avec les éditeurs logiciels	2	

8. PISTES D'AMÉLIORATION

PUI et Médicaments de Thérapie Innovante

Directions hospitalières Industrie pharmaceutique	Optimiser les données de stabilité disponibles	
	Données de stabilité avec méthodologie connue	1
	Données de stabilité compatibles avec l'activité hospitalière ou à défaut justification des stabilités courtes	1
	Dispositif (azote...) et température de conservation justifiés par des études	2
	Modalités de conservation à ultrabasse température laissée à l'appréciation des PUI en fonction des températures demandées (du froid électrique si température de stockage > -150 °C)	1
	Certificat d'analyse complet et interprétable	1
	Compatibilité avec les différents DMSUU dispositifs médicaux stériles à usage unique	1
	Optimiser la galénique et le conditionnement	
	Modalités de stockage étendant la stabilité (pas de décongélation systématique à réception par exemple)	2
	Optimisation des conditionnements (nombre de flacons)	2
	Justification de conditions particulières de manipulation	1
	Matériel cohérent avec l'utilisation hospitalière	1
	Optimiser la livraison	
	Formation des transporteurs	2
	Organisation de la reprise/stockage des containers cryogéniques	2
	Optimiser les flux financiers	
	Transfert de propriété à l'administration	3
	Harmonisation de la gestion des OOS	2
	Alléger les circuits de validation des centres	
Proposer un accompagnement des centres harmonisé entre les fournisseurs de type circuit à blanc	2	
Demander la conformité à la réglementation française sans intrusion dans les circuits hospitaliers	2	
Société savantes (SFPO, EAHP, etc.)	Mise à disposition d'outils d'aide à l'évaluation des besoins en RH et matériels/équipements	2
	Mise à disposition d'outils d'harmonisation des pratiques	1
Institutionnels (DGOS, ARS)	Soutenir le développement de l'activité de reconstitution MTI	
	Crédits de soutien à l'équipement fléchés	2
	Valorisation de l'activité pharmaceutique et pas uniquement médicale	1
	Accompagnement des établissements pour la mise en place du nouveau mécanisme de financement des MTI (LFSS2023)	
	Structuration du recueil de données	1
Allocations de moyens dédiés	1	
Services hospitaliers (médecine du travail, PUI)	Médecine du travail	
	Gestion du risque OGM	1
	PUI	
	Association des PPH/internes à la gestion du circuit	1
	Valorisation de l'activité pharmaceutique	1
	Nomination d'un pharmacien responsable de l'activité/référent	1
Optimisation RH (automatisation, nouvelles technologies)	2	

Légende : Priorité 1 : à réaliser de façon obligatoire à court terme ; Priorité 2 : à réaliser à moyen terme ; Priorité 3 : à réaliser si possible.

9. CONCLUSION

Des investissements, aussi bien en équipements et locaux qu'en ressources humaines, sont indispensables dans les établissements de santé pour que les PUI puissent continuer à accompagner le développement des traitements par MTI dans les années à venir, conformément aux différentes réglementations et exigences des industriels.

La mise à disposition ou l'optimisation d'outils informatiques adaptés permettront de rendre plus efficient le circuit de reconstitution des MTI, avec des économies d'échelle attendue, notamment en temps pharmaceutique.

Une optimisation des processus industriels semble indispensable à l'essor des MTI dans le paysage thérapeutique hospitalier (conditionnements adaptés à la manipulation, flexibilité dans les équipements de stockage, transparence sur les données de stabilités et contraintes de température).

La place des médicaments de type OGM qui ne répondraient pas à la définition réglementaire des MTI (ex. : vaccins de type OGM, virus oncolytiques...), ainsi que des médicaments ou produits biologiques pouvant présenter des risques similaires aux MTI sans en être (ex. : virus non génétiquement modifiés) pose encore question. Il semble pertinent de considérer ces différents médicaments selon le circuit pharmaceutique le plus sécuritaire, c'est-à-dire celui couvrant les risques liés aux MTI de type OGM.

Enfin, la LFSS 2023 dans son article 54 prévoit un nouveau modèle de financement des MTI lié à un recueil de données de vie réelle. En l'absence de décret d'application publié et, au regard de l'expérience des PUI dans le déploiement des médicaments en AAP ou AAC, le groupe attire l'attention sur la nécessité d'anticiper le développement d'outils de recueils adaptés et normalisés ainsi que le financement du temps nécessaire à cette mise en place.

BIBLIOGRAPHIE

1. Titre III : Organes (articles L. 1231-1 A à L. 1235-7) – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154986/
2. Paragraphe 1 : Activités de transfusion sanguine (articles R. 1222-35 à R. 1222-39) – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000035321101/
3. JOUE L. 102 du 7 avril 2004.
4. JOUE n° 38 du 9 février 2006.
5. JOUE n° 294 du 25 octobre 2006.
6. ANSM. Règles de Bonnes Pratiques relatives au prélèvement des Tissus et de Cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique. 2020.
7. ANSM. Décision du 02/07/2015 précisant la forme et le contenu du dossier de demande d'autorisation prévue à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique. 2015.
8. ABM – Agence de Biomédecine. Guide de Biovigilance. 2016.
9. ANSM. État des lieux des établissements français autorisés à la préparation, conservation, distribution, cession des produits de thérapie cellulaire ou tissulaire. 2019.
10. Réseau Français de Sang Placentaire – Agence de la biomédecine [Internet]. 2012 [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/RFSP>
11. Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villartay JP, et al. Sustained Correction of X-Linked Severe Combined Immunodeficiency by ex Vivo Gene Therapy [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012616>. 2002 [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa012616>
12. Nerem RM. Regenerative medicine: the emergence of an industry. *J R Soc Interface*. 6 déc 2010 ; 7 (Suppl 6) : S771-5.
13. Journal officiel de l'Union européenne. 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) n° 726/2004. 2007.
14. JOUE L. 311 du 28 novembre 2001.
15. Article L. 5121-1 – Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
16. LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques (1).
17. Article R. 4211-32 – Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033407081/
18. Article L. 4211-9-1 – Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023753610/2014-08-02
19. Article L. 1121-1 – Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125746/
20. ANSM. Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et préparations – Synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits. 2012.
21. Thibault Cousin. Impact de la réglementation sur le développement et l'accès aux médicaments de thérapie innovante. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01932555.
22. ANSM. Bonnes pratiques de préparation 2022.
23. ANSM. Guide des Bonnes pratiques de fabrication. 2021.
24. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038496476>
25. Article R. 4421-3 – Code du travail – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018530508/
26. Article R. 5126-22 – Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597852
27. Haut Conseil des Biotechnologies. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. 2019.

28. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Guide OGM en milieu confiné. 2013.
29. JOUE n° 125 du 21 mai 2009.
30. Article R. 532-4 – Code de l'environnement – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024599680
31. JOUE L. 106 du 17 avril 2001.
32. Article L. 533-2 – Code de l'environnement – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019070429
33. 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 – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044638030>
34. 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 – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044201935>
35. Article L. 1151-1 – Code de la santé publique – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630187
36. Arrêté du 28 juin 2024 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 – Légifrance [Internet]. [cité le 04/09/2024]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049832322>
37. 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 – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044294428>
38. 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 – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042539261>
39. 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 – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/texte_jo/JORFTEXT000043909980
40. 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 – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044447384>
41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Glybera, INN-alipogene tiparvec. EMA/882900/2011. 2012.
42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Imlygic, INN-TALIMOGENE LAHERPAREPVEC. EMA/734400/2015/corr.1. 2015.
43. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Strimvelis, Common name – autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence. EMA/CHMP/272303/2016 Rev 1. 2016.
44. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Kymriah, INN-tisagenlecleucel. EMA/485563/2018. 2018.
45. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucel. EMA/481168/2018. 2018.
46. Luxturna, INN-voretigene neparvec. EMA/CHMP/700911/2018. 2018.
47. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zynteglo, INN-betibeglogene autotemcel. EMA/56140/2020/Corr.1. 2019.
48. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zolgensma, INN-Onasemnogene abeparvec. EMA/200482/2020. 2020.
49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Libmeldy, INN-atidarsagene autotemcel. EMA/584450/2020. 2020.

50. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Tecartus – autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells. EMA/588798/2020. 2020.
51. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Skysona, INN-elivaldogene autotemcel. EMA/332184/2021. 2021.
52. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Abecma, INN-idecabtagene vicleucel. EMA/409800/2021/2021. 2021.
53. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Carvykti; INN-ciltacabtagene autoleucel. EMA/594558/2022. 2022.
54. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Breyanzi, INN-lisocabtagene maraleucel. EMA/134759/2022. 2022.
55. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Roctavian, INN-valoctocogene roxaparvovec. EMA/CHMP/584501/2022. 2022.
56. The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application. *Drug Discovery Today*. 2021 ; 26 (7) : 1602-19.
57. Thérapie génique. Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 26 août 2022]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
58. Haute Autorité de Santé – HAS. Plan d'action pour les médicaments innovants. 2020 janv.
59. 2013 – Azote liquide utilisé dans les activités d'assista.pdf.
60. JOUE L. 102 du 7 avril 2004.
61. European Medicines Agency EMA. Kymriah – Résumé des Caractéristiques du Produit. 208 apr. J.-C.
62. European Medicines Agency EMA. Yecarta – Résumé des Caractéristiques du Produit. 2018.
63. European Medicines Agency EMA. Zolgensma – Résumé des Caractéristiques du Produit. EMEA/H/C/004750 – R/0021. 2022.
64. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Comprehensive Review of Clinical Efficacy, Toxicity, and Best Practices for Outpatient Administration. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021 ; 27 (7) : 558-70.
65. Tisagenlecleucel Therapy: Nursing Considerations for the Outpatient Setting. *Seminars in Oncology Nursing* 2021 ; 37 (4) : 151178.
66. Borogovac A, Keruakous A, Bycko M, Holter Chakrabarty J, Ibrahim S, Khawandanah M, et al. Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center. *Bone Marrow Transplant* 2022 ; 57 (6) : 1025-7.
67. Beau pierre A, Kahle N, Lundberg R, Patterson A. Educating Multidisciplinary Care Teams, Patients, and Caregivers on CAR T-Cell Therapy. *J Adv Pract Oncol* 2019 ; 10 : 29-40.
68. LeBar K, Murawski S, Umayam S, Quinn V. The Role of Advanced Practice Providers and Telemedicine in Reinventing Care: The Transition of a CAR T-Cell Transplantation Program to the Outpatient Setting. *J Adv Pract Oncol* 2020 ; 11 : 757-63.
69. Myers GD, Verneris MR, Goy A, Maziarz RT. Perspectives on outpatient administration of CAR-T cell therapy in aggressive B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *J Immunother Cancer* [Internet]. 12 avr 2021 [cité 04 avril 2023] ; 9 (4). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8047987/>
70. DU Médicaments de thérapie innovante [Internet]. 2023 [cité 03 avril 2023]. Disponible sur : <https://odf.u-paris.fr/fr/offre-de-formation/diplome-d-universite-du-diu-1/sciences-technologies-sante-ST5/du-medicaments-de-therapie-innovante-J134EYLT.html>
71. DU Biothérapies Innovantes [Internet]. 2023 [cité 03 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/diplome-universitaire-de-biotherapies-innovantes>
72. Thérapies géniques et cellulaires pour les maladies rares et les maladies liées au cancer et au vieillissement [Internet]. 2023 [cité 03 avril 2023]. Disponible sur : <https://univ-cotedazur.fr/formation/offre-de-formation/diplome-universitaire-therapies-geniques-et-cellulaires-pour-les-maladies-rares-et-les-maladies-liees-au-cancer-et-au-vieillessement>
73. Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation – Légifrance [Internet]. [cité 04 avril 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000018832366/>
74. Société Française de Pharmacie Oncologique – SFPO. Recommandations SFPO sur le circuit hospitalier des Médicaments de thérapie Innovante (MTI). 2015.
75. Société Française de Pharmacie Oncologique – SFPO. Recommandations SFPO sur le circuit hospitalier des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI) – V2. 2023.
76. European Association of Hospital Pharmacists – EAHP. Guidance on the Pharmacy Handling of Gene Medicines. 2007.
77. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Guidance on the Pharmacy Handling of In Vivo Gene Therapy Medicinal Products. *Eur J Hosp Pharm* 2024 ; 31 (5) : 390-402.





Société
Française de
Pharmacie
Oncologique (SFPO)

DÉPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2024

ÉDITÉ
PAR



Penser l'Oncologie et
l'Hématologie autrement !



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE