

# Implication du pharmacien dans la gestion des CAR-T cells

## *The role of pharmacists in CAR-T cell management*

Carole Metz  
Meriem Dhib-Charfi  
Patrick Tilleul  
Fanny Charbonnier-Beaupel

APHP  
Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix  
Service pharmacie à usage intérieur  
Unité REQPHARM  
47-83, boulevard de l'hôpital  
75651 Paris cedex 13  
France  
<carole.metz@aphp.fr>  
<meriem.charfi@aphp.fr>  
<patrick.tilleul@aphp.fr>  
<fanny.charbonnier@aphp.fr>

### Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## RÉSUMÉ

Les CAR-T cells constituent une révolution thérapeutique et un défi pour nos organisations hospitalières. Leur prise en charge complexe nécessite une coordination multidisciplinaire où le pharmacien occupe une place déterminante, une formation approfondie du personnel afin d'acquérir les connaissances et les compétences nécessaires, et un investissement dans des équipements spécifiques.

● **Mots clés** : lymphocytes T ; immunologie ; récepteurs chimériques pour l'antigène ; pharmacies ; organisation et administration ; pharmaciens.

## ABSTRACT

CAR-T cells represent a therapeutic revolution and a challenge for hospital facilities. Their complex management requires multidisciplinary coordination, in which the pharmacist holds a key position, as well as extensive staff training to acquire the necessary knowledge, skills and investment in specific equipment.

● **Key words**: T-lymphocytes; immunology; receptors; chimeric antigen; pharmacies; organization and administration; pharmacists.

L'efficacité des CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptor-T cells*) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes diffus à grandes cellules bouleverse actuellement les stratégies thérapeutiques en hématologie et probablement dans d'autres domaines demain. Leur gestion, pour les pharmaciens, introduit de nouvelles problématiques sur le plan structurel et nécessite de nouvelles connaissances scientifiques et réglementaires sur ces médicaments de thérapie innovante. Le manque de recommandations officielles et spécifiques sur le plan pratique entraîne une difficulté supplémentaire dans la définition du circuit de ces produits. Cet article a pour objectif de décrire le rôle et les prérequis nécessaires au pharmacien pour prendre en charge ces traitements au stade des connaissances actuelles.

## Référentiel Réglementation

Conformément au Règlement européen 1394/2007/CE, les CAR-T cells répondent à la définition des *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP) ou médicaments de thérapie innovante (MTI). Du fait de leur modification génétique, ils sont considérés comme des MTI de thérapie génique [1]. Deux CAR-T cells ciblant les CD19 ont eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2018 : Yescarta® (axicabtagène ciloleucel) de Gilead et Kymriah® (tisagenleucel) de Novartis [2]. D'autres sont en cours de développement. Les CAR-T cells sont des organismes génétiquement modifiés (OGM). En France, chaque OGM fait l'objet d'une classification, par le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de

Tirés à part : C. Metz

Pour citer cet article : Metz C, Dhib-Charfi M, Tilleul P, Charbonnier-Beaupel F. Implication du pharmacien dans la gestion des CAR-T cells. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 99-101. doi : 10.1684/ito.2019.0155

l'Innovation après avis du Haut Conseil en biotechnologies (HCB), en quatre groupes de confinement distincts en fonction du risque (C1 à C4) [3]. Les deux *CAR-T cells* actuellement autorisés sont des OGM de classe 1, soit le plus faible niveau (risque nul ou négligeable pour la santé humaine). Néanmoins, leur statut d'OGM a plusieurs conséquences quant à leur utilisation. En effet, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter leur dissémination, les personnels impliqués doivent être formés et déclarés à la médecine du travail et enfin tous les services impliqués doivent faire une déclaration d'utilisation d'OGM auprès du ministère et du HCB.

### Exigences des fournisseurs

De manière comparable à la recherche clinique, ce sont les fournisseurs qui sélectionnent les sites habilités à administrer les *CAR-T cells*. En effet, que les produits soient expérimentaux ou autorisés, les laboratoires pharmaceutiques audient et qualifient chaque centre préalablement à l'utilisation des *CAR-T cells*. Cette qualification est menée sur plusieurs mois et comprend un audit de l'ensemble des structures intervenant dont la pharmacie.

### Circuit du médicament

Le circuit des *CAR-T cells* est spécifique (circuit « veine à veine ») et implique de nombreux intervenants. Le processus se déroule en plusieurs étapes, chacune devant être coordonnée avec les suivantes. Le produit cellulaire est collecté par cytophérèse au sein d'une unité autorisée par l'Agence régionale de santé (ARS), puis le produit est expédié par le biais d'une unité de thérapie cellulaire vers un site de fabrication du médicament final. Enfin, le médicament final est envoyé à la pharmacie de l'hôpital où il est réceptionné, stocké, décongelé et dispensé afin d'être administré au patient (figure 1). Le circuit produit

étant intimement lié au parcours patient, il apparaît pertinent de réaliser une analyse de risque préalable et *a posteriori* transversale, multidisciplinaire, à laquelle le pharmacien contribuera de façon active. Par ailleurs, un système d'identitovigilance et de traçabilité complète du produit doit être mis en place afin de garantir une traçabilité ascendante et descendante pour chaque *CAR-T cells* administré. Les données doivent être archivées de façon prolongée.

**« Le circuit des *CAR-T cells* est spécifique (circuit "veine à veine") et implique de nombreux intervenants »**

### Faisabilité technique

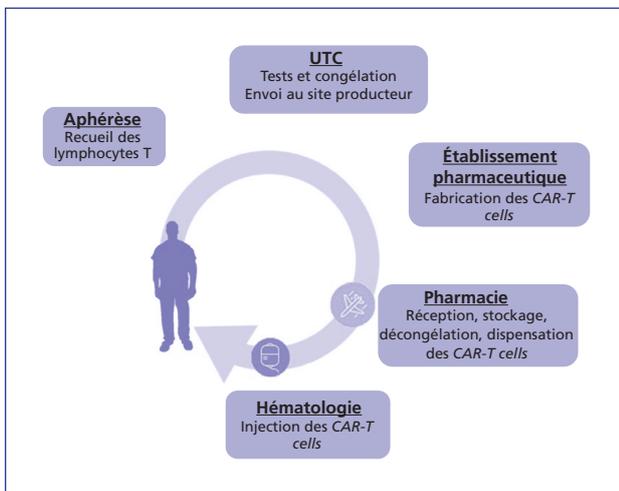
Au niveau de la pharmacie hospitalière, la prise en charge des *CAR-T cells* nécessite des équipements adaptés pour la réception, le stockage, le transport, la préparation de la poche, la dispensation et la gestion des déchets. La prise en charge de ces produits doit donc être anticipée avec le pharmacien afin de s'assurer de sa faisabilité.

### Stockage et transport

Le stockage des *CAR-T cells* s'effectue à des températures inférieures à -150 °C, soit dans de l'azote. Si ce stockage est prolongé, il impose une conservation dans une cuve d'azote dédiée aux MTI, dans un local sécurisé et ventilé, adapté aux risques que présente l'azote [4]. La manipulation de l'azote doit se faire à l'aide d'équipements de protection individuelle (EPI) adaptés tels que des visières, gants et habits recouvrants afin d'éviter le risque de brûlure. Les locaux de stockage, de préparation et le matériel de transport doivent être identifiés avec le logo « biohazard » afin de signifier le risque biologique. Le transport des poches congelées entre le site de stockage et la zone de décongélation doit se faire à l'aide de récipients adaptés et dédiés assurant la protection contre les chocs, l'étanchéité et une température de type « *dry-shipper* » (conteneur en azote à sec). Les poches décongelées doivent également être conditionnées de manière à assurer l'étanchéité et la prévention des chocs entre la zone de décongélation et le site d'administration.

### Préparation

En tant qu'OGM, les *CAR-T cells* doivent être préparés dans des locaux dédiés et de manière à limiter le risque de dissémination dans l'environnement. Ceci nécessite des procédures d'habillage (EPI), de manipulation et de bionettoyage spécifiques, ainsi que l'établissement de modes opératoires adaptés à chaque produit en cas de bris de flacon ou d'exposition accidentelle. La préparation se fera en adéquation avec les bonnes pratiques de préparations hospitalières et cliniques, s'il s'agit de *CAR-T cells* expérimentaux. Les *CAR-T cells* actuellement autorisés doivent être décongelés dans un bain-marie autorisé, situé dans des locaux adaptés à la manipulation des OGM de classe 1, en conformité avec les



**Figure 1.** Circuit d'une poche de *CAR-T cells* autologue de la fabrication à l'administration.

**Figure 1.** The cycle for bags containing autologous *CAR-T cells*, from production through to administration.

recommandations du fabricant (température et temps de décongélation). La décongélation, constituant un point critique en matière de risque pour la viabilité du produit, doit faire l'objet d'une rigueur maximale (traçabilité, mobilisation exclusive sur la tâche, et si les ressources le permettent, opération en binôme opérateur/contrôleur, remise en main propre au personnel en charge de l'administration).

## Gestion des déchets

Les déchets sont éliminés selon les recommandations liées au classement par le HCB. Les deux CAR-T cells autorisés étant des OGM de classe I, les déchets peuvent être éliminés dans la filière des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) dans un conteneur étiqueté avec un logo « biohazard » et être ensuite incinérés à 850 °C.

**« Les CAR-T cells doivent être préparés dans des locaux dédiés et de manière à limiter le risque de dissémination dans l'environnement »**

## Faisabilité organisationnelle

### Stabilité et transport

La stabilité de la poche de CAR-T cells décongelée est faible du fait de la présence de diméthylsulfoxyde (DMSO), produit ayant une action toxique rapide sur les cellules à température ambiante. Il est donc recommandé de respecter un délai maximal de 30 minutes entre le début de la décongélation et la fin de l'injection des CAR-T cells. Ce temps très court, associé aux contraintes des OGM, impose un transport fiable, rapide et dont toutes les étapes sont tracées, ce qui peut être très problématique si le site de décongélation est éloigné du site d'injection.

### Suivi post-injection

Les CAR-T cells induisent de nombreux effets secondaires dont le syndrome de relargage des cytokines (CRS). Le traitement du CRS est basé sur l'injection d'un inhibiteur des récepteurs à l'IL-6, le tocilizumab [5]. L'European Medicines Agency (EMA) s'est prononcée pour l'extension d'AMM du tocilizumab dans cette indication [2]. Il appartient aux pharmacies de permettre l'accès au tocilizumab en continu (même en dehors des heures ouvrables).

## Ressources et formation du personnel

La prise en charge des CAR-T cells est chronophage et mobilisatrice ; la question des ressources humaines doit donc être anticipée. Toutes les étapes de distribution étant sous la responsabilité de la pharmacie, les CAR-T cells imposent des moyens humains suffisants sur le plan quantitatif et qualitatif pour prendre en charge cette activité et assurer la sécurité d'utilisation du produit. Il apparaît nécessaire aux personnels d'être formés sur les

risques liés à la manipulation de l'azote et des OGM et sur les conduites à tenir en cas d'accident.

**« Les CAR-T cells imposent des moyens humains suffisants sur le plan quantitatif et qualitatif »**

## Freins et futures évolutions

Les principales limites à la prise en charge des CAR-T cells par les pharmacies relèvent du manque d'équipements et de formations. En 2016, la majorité des pharmaciens au Royaume-Uni se déclaraient également mal à l'aise avec la manipulation des MTI [6]. Des recommandations concernant le circuit hospitalier des MTI ont néanmoins été émises en 2015 par la Société française de pharmacie oncologique (SFPO). Elles constituent donc une bonne base de réflexion aux pharmacies pour adapter leur mode de fonctionnement et sécuriser l'utilisation de ces produits [7]. La parution prochaine de recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) ainsi que la mise à jour des bonnes pratiques de préparation, permettront de mieux définir les prérequis et de mieux les standardiser. Le besoin de formation est caractérisé par l'apparition récente de diplômes universitaires et de masters spécifiques aux MTI. Les CAR-T cells, et plus généralement l'ensemble des MTI à venir, représentent donc un vrai défi pour le pharmacien hospitalier en termes de savoir, de savoir-faire et de ressources qu'il convient de relever avec succès.

### Take home messages

Cette nouvelle activité pour les pharmaciens hospitaliers nécessite :

- des investissements dans des équipements et locaux ;
- des ressources en personnels adaptés et formés spécifiquement.

La mise en place de ces circuits complexes doit se faire à partir d'un travail multidisciplinaire afin de minimiser les risques tout au long du parcours des patients.

## RÉFÉRENCES

1. Règlement (CE) No. 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante. 2007.
2. European Medicines Agency. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union. EMA, 2018.
3. Haut conseil des biotechnologies. *Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés*. Paris : HAS, 2014.
4. Arrêté du 13 juillet 1998 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous l'une ou plusieurs des rubriques nos. 4110, 4709, 4713, 4736 ou 4737.
5. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018 ; 15 (1) : 47-62.
6. Clark C. Advanced therapy medicinal products present challenges for pharmacists. *Pharm J* 2016.
7. SFPO. *Recommandations sur le circuit hospitalier des médicaments de thérapie innovante*. Paris : SFPO, 2015.