

ANNÉE 2018

N° 26

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu devant le jury interrégional

Le 12 juillet 2018

Par *Charles-Patrick Mortier*

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Circuit hospitalier des médicaments de thérapie innovante :
Rôle de la pharmacie à usage intérieur*

Président : Mr Frédéric Dehaut, Directeur EFS Centre-Atlantique
Directeur de Thèse : Mr Claude Bertrand, Pharmacien Chef de Service, Centre Eugène Marquis

Membres du jury : Mme Gwenola Burgot, PU-PH, Université de Rennes
Mme Anne Jary, Pharmacien, Centre Eugène Marquis
Mme Christelle Bouvry, AHU, Centre Eugène Marquis

**Liste des enseignants-chercheurs de Pharmacie
2015-2016**

CIVILITÉ	NOM	PRÉNOM	STATUT	CNU	SERVICE
Mme	ALVAREZ-RUEDA	Nidia	MCF	87	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE
M	BARD	Jean-Marie	PU-PH	82	Biochimie Biologie moléculaire
M	BAZIN	Marc-Antoine	MCF	86	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
M	BERTRAND	Samuel	MCF	85	CHIMIE ANALYTIQUE, BROMATOLOGIE, HYDROLOGIE
Mme	BIGOT-CORBEL	Edith	MCU-PH	82	BIOCHIMIE BIOLOGIE MOLECULAIRE
Mme	BILLON-CHABAUD	Aurélie	MCF	85	PHARMACIE GALENIQUE - INDUSTRIELLE et TECHNOLOGIE BIOMÉDICALE
M	BIRKLÉ	Stéphane	Pr	87	HEMATOLOGIE-IMMUNOLOGIE
Mme	BOBIN-DUBIGEON	Christine	MCF	86	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE
M	BOURGEOIS	Mickaël	MCU-PH	80	BIOPHYSIQUE
Mme	CARBONNELLE	Delphine	MCF	86	PHYSIOLOGIE
Mme	CAROFF	Nathalie	Pr	87	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE
M	CLOUET	Johann	MCU-PH	80	PHARMACIE GALENIQUE - INDUSTRIELLE et TECHNOLOGIE BIOMÉDICALE
Mme	COIFFARD	Laurence	Pr	85	COSMÉTOLOGIE
Mme	COLLIN	Gaëtane	MCF	85	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
Mme	COUTEAU	Céline	MCF	85	COSMÉTOLOGIE
Mme	COUZINET-MOSSION	Aurélie	MCF	85	CHIMIE ANALYTIQUE, BROMATOLOGIE, HYDROLOGIE
Mme	CRÉMET	Lise	MCU-PH	87	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE
M	DANTAN	Etienne	MCF	85	BIOMATHEMATIQUES BIOSTATISTIQUES INFORMATIQUE
M	DEHAUT	Frédéric	MAST	ind	PHARMACIE GALENIQUE - INDUSTRIELLE et TECHNOLOGIE BIOMÉDICALE
Mme	DUFLOS	Muriel	Pr	86	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
M	FAIVRE CHAUVET	Alain	PU-PH	80	BIOPHYSIQUE
M.	FELDMAN	David	MAST		
Mme	FERRÉ	Virginie	PU-PH	82	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE
Mme	FOUGERAY	Sophie	ATER	87	IMMUNO-HEMATO (du 1/09/15 au 31/08/16)
Mme	GANDOLFI	Frédéric	ATER	85	CHIMIE ANALYTIQUE - (du 1/10/15 au 31/08/16)
Mme	GAUTIER	Hélène	MCF	85	PHARMACIE GALENIQUE - INDUSTRIELLE et TECHNOLOGIE BIOMÉDICALE
M	GRIMANDI	Gaël	PU-PH	80	PHARMACIE GALENIQUE - INDUSTRIELLE et TECHNOLOGIE BIOMÉDICALE
M	GROVEL	Olivier	MCF	86	PHARMACOGNOSIE ET PHYTOTHÉRAPIE
M	HARDOUIN	Jean-Benoit	MCF	85	BIOMATHEMATIQUES BIOSTATISTIQUES INFORMATIQUE
Mme	HERRENKNECHT	Christine	Pr	85	CHIMIE ANALYTIQUE, BROMATOLOGIE, HYDROLOGIE

02/12/2015

M	HUON	Jean-François	AHU	81	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	IMBERT	Berthe-Marie	PU-PH	82	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE
Mme	JACQUOT	Catherine	MCF	86	PHYSIOLOGIE
M	LANG	François	Pr	86	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE
M	LE NÉEL	Tanguy	MCF	85	PHARMACIE GALENIQUE - INDUSTRIELLE et TECHNOLOGIE BIOMÉDICALE
M	LE PAPE	Patrice	PU-PH	82	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE
M	LOGÉ	Cédric	MCF	86	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
M	MARCHAND	Pascal	Pr	86	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
Mme	MARTINEZ	Marie-Aude	PRCE		Langues
Mme	MOUGIN-DEGRAEF	Marie	MCU-PH	80	BIOPHYSIQUE
Mme	NAVAS-HOUSSAIS	Dominique	MCU-PH	81	PHARMACIE CLINIQUE-SANTE PUBLIQUE ET EPIDEMIOLOGIE
Mme	NAZIH	Françoise	MCF	87	BIOCHIMIE BIOLOGIE MOLECULAIRE
M	NAZIH	El Hassane	MCF	87	BIOCHIMIE BIOLOGIE MOLECULAIRE
M	OLIVIER	Christophe	MCF	86	TOXICOLOGIE
Mme	OURLIAC-GARNIER	Isabelle	MCF	85	CHIMIE ANALYTIQUE, BROMATOLOGIE, HYDROLOGIE
M	PAGNIEZ	Fabrice	MCF	87	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE
M	PATRICE	Thierry	PU-PH	81	PHYSIOLOGIE
Mme	PETIT	Karina	MCF	86	PHARMACOGNOSIE ET PHYTOTHÉRAPIE
Mme	PIESSARD	Sylvie	PU-PH	81	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
M	PINEAU	Alain	PU-PH	81	TOXICOLOGIE
Mme	POIRIER	Laurence	MCF	85	CHIMIE ANALYTIQUE, BROMATOLOGIE, HYDROLOGIE
M	POUCHUS	Yves-François	Pr	87	SCIENCES VÉGÉTALES ET FONGIQUES
Mme	RABU	Catherine	MCF	86	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE
Mme	RBAH-VIDAL	Latifa	MCF	86	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE
Mme	RIVAIN-SEBILLE	Véronique	PU-PH	80	BIOMATHEMATIQUES BIOSTATISTIQUES INFORMATIQUE
M	ROBERT	Jean-Michel	Pr	86	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
Mme	ROULLIER	Catherine	MCF	86	PHARMACOGNOSIE ET PHYTOTHÉRAPIE
M	ROUSSAKIS	Christos	Pr	87	BIOLOGIE CELLULAIRE GENETIQUE MOLECULAIRE
Mme	ROUSSEAU	Pascale	MAST	off	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE
M	RUIZ	Nicolas	MCF	87	SCIENCES VÉGÉTALES ET FONGIQUES
Mme	SALLENAVE-NAMONT	Claire	MCF	87	SCIENCES VÉGÉTALES ET FONGIQUES
M	THOMARE	Patrick	MAST	off	PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE
Mme	VERRON	Elise	MCF	86	TOXICOLOGIE
Mme	VEYRAC	Aude	MAST	off	FORMATION CONTINUE
Mme	ZALOUK VERGNOUX	Aurore	MCF	85	CHIMIE ANALYTIQUE, BROMATOLOGIE, HYDROLOGIE

02/12/2015

Remerciements

A Mr Dehaut et Mme Burgot : Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Mr Bertrand, Anne et Christelle : Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et de m'avoir encadré et conseillé tout au long de mon travail.

A mes parents : Merci de m'avoir toujours soutenu et de m'avoir permis de faire ces études passionnantes.

A Floriane, Grégory et Inès : Merci d'être toujours là quand il faut ! Greg et Inès, j'espère que Samuel fera ses nuits rapidement !

A Laurie : Merci de ton soutien indéfectible depuis toutes ces années ! Merci pour la session de relecture, on peut enfin arrêter de parler de nos thèses !!

A Irène et Philippe : Merci de votre soutien ainsi que de vos conseils toujours pertinents que j'écoute avec attention !

A Bichon : Et voilà on a fini ! Il fallait bien qu'on termine un jour !

A Adrien : Merci pour toutes ces pauses au sous-sol du CHU de Caen.

A Flo et Vince : Oui, vous êtes cités en tant qu'entité unique. Les copains, merci pour tout !

A Toby : Merci de loger le SDF que je suis dans ton pied à terre Parisien !

A Alexia : Merci de ton amitié et de tes conseils, notamment concernant l'administratif « Thèse » à laquelle je n'ai jamais rien compris !!

A Maxime : Merci d'avoir renforcé ma confiance au tennis en me permettant de te battre à chaque fois. Un vrai pote.

A Anne : Merci d'être une oreille bienveillante bien que lointaine !

A l'ensemble de la Pharmacie du Centre Eugène Marquis : Merci de m'avoir intégré à l'équipe, travailler avec vous fût un réel plaisir.

INTRODUCTION.....	13
Partie I – Les virus oncolytiques : Exemple au C. Eugène Marquis.....	14
I. Introduction.....	14
II. Structure et mécanisme d'action	14
A. Pexastimogene devacirepvec.....	14
B. Talimogene laherparepvec.....	15
C. Les « vaccins immunothérapeutiques »	15
III. Effets indésirables	16
IV. Recommandations applicables à la PUI.....	16
V. Analyse de risque a priori du circuit pharmaceutique.....	16
A. Contexte	16
B. Matériel et méthode.....	17
1. Description du processus	17
2. Cartographie des risques	18
3. Cotation des risques	18
C. Résultats	19
1. Commande	19
2. Prescription	20
3. Réception	21
4. Stockage	22
5. Entrée en zone de préparation	23
6. Préparation	26
7. Transport.....	29
8. Stockage en radiologie interventionnelle	30
9. Gestion des déchets.....	31
10. Réaction variolique	31
VI. Conclusion.....	33
Partie II : Les CAR t-Cell	34
I. Introduction.....	34
II. Structure et mécanisme d'action	35
A. Le récepteur chimérique à antigène	35
1. Domaine extracellulaire	35
2. Domaine transmembranaire.....	35
3. Domaine intracellulaire.....	36
B. Générations de CAR t-Cells	37
1. Première génération.....	37
2. Deuxième génération	37
3. Troisième génération.....	38
4. Quatrième génération	38
III. Spécialités commercialisées	39
A. Tisagenlecleucel (Kymriah®)	39

1.	Indication	39
2.	Posologie et conditionnement	39
3.	Conservation	40
4.	Préparation	40
5.	Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)	40
B.	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®).....	41
1.	Indication	41
2.	Conditionnement.....	41
3.	Conservation	41
4.	Préparation	41
5.	Risk Evaluation and Mitigation Strategy	42
IV.	Effets indésirables	42
A.	Mécanisme « ON target / ON tumor ».....	42
1.	Syndrome de relargage cytokinique	42
2.	Syndrome de lyse tumorale (TLS).....	45
B.	Mécanisme « ON target / OFF tumor »	45
C.	Neurotoxicité	45
D.	Génotoxicité	46
V.	Adaptation de la PUI	47
A.	Recommandations émergentes	47
1.	Approvisionnement	48
2.	Réception	48
3.	Conditionnement patient.....	49
4.	Préparation avant administration	49
5.	Effets indésirables.....	49
B.	Certification FACT-JACIE.....	50
1.	Définition.....	50
2.	Contexte	50
3.	Certification JACIE de la PUI	51
VI.	Financement	52
A.	Tarif commercial	52
B.	Efficience et soutenabilité	53
1.	Cas du Kymriah®.....	53
2.	Cas du Yescarta®.....	53
C.	Modalités de financement.....	54
1.	Financement à la performance	54
2.	“Lifetime Leasing”	55
3.	“Indication specific pricing”	55
VII.	Conclusion.....	56
	Partie III : Gestion des MTI par les PUI - Enquête nationale	57
I.	Objectif	57
II.	Matériel et méthode	57
III.	Résultats	58

A. Centres participant à l'étude	58
B. Généralités	58
C. Prise en charge des virus oncolytiques	59
1. Types de virus	59
2. Conservation	59
3. Environnement	60
4. Gestion des déchets	61
D. Prise en charge des CAR t-Cell	61
1. Type d'établissement	61
2. Circuit pharmaceutique	62
3. Gestion du CRS	63
E. Personnels impliqués	63
1. Formation	63
2. Appréhensions	64
F. Freins à la mise en place d'études cliniques MTI	65
IV. Conclusion	66
DISCUSSION GENERALE	67

Table des illustrations

Figure 1: Processus d'amélioration d'une virothérapie oncolytique(4).....	15
Figure 2: Récipient mélangeur pour petits volumes.....	28
Figure 3: Volume mort résiduel du robinet 3 voies	28
Figure 4: Poche vide, tubulure non clampée.....	29
Figure 5: CAR t-Cell - Evolution littérature scientifique	34
Figure 6: Mécanismes cytotoxiques des CAR t-Cell(20)	36
Figure 7: Structure générale des différents générations de CAR(22)	37
Figure 8: Conditionnement Kymriah.....	40
Figure 9: Syndrome de Relargage Cytokinique : Symptômes et prise en charge (29)	43
Figure 10: Acteurs impliqués dans une étude clinique CAR t-Cell (18)	47
Figure 11: Certification JACIE par secteur(42)	51
Figure 12: Pathologies orphelines, coût annuel et population cible(46)	54
Figure 13: Types d'établissements et localisations.....	58
Figure 14: Proportion de CH concernés	58
Figure 15: Types de MTI à l'étude.....	59
Figure 16: Problématiques liées aux conditions de conservation	59
Figure 17: Environnement de manipulation des virus oncolytiques	60
Figure 18: Gestion des déchets.....	61
Figure 19: Types d'établissements participant à une étude CtC	61
Figure 20: Conditions de décongélation et d'acheminement des CtC.....	62
Figure 21: Lieu de stockage des anti-interleukines.....	63
Figure 22: Types de formations apportées aux équipes	63
Figure 23: Appréhension des équipes.....	64
Figure 24: Freins à la mise en place d'études cliniques évaluant les MTI.....	65

Table des tableaux

Tableau 1: Trame d'analyse de risque CEM.....	17
Tableau 2: Matrice de criticité.....	18
Tableau 3: Echelle de fréquence.....	18
Tableau 4: Echelle de gravité.....	19
Tableau 5: Risque "Approvisionnement"	19
Tableau 6: Risque "Prescription"	20
Tableau 7: Risque "Réception"	21
Tableau 8: Risque "Stockage"	22
Tableau 9: Risque "Entrée en zone de préparation"	25
Tableau 10: Risque "Préparation".....	26
Tableau 11: Risque "Transport"	29
Tableau 12: Risque "Stockage en radiologie interventionnelle"	30
Tableau 13: Risque "Gestion des déchets"	31
Tableau 14: Risque "Réaction variolique"	31

Table des annexes

Annexe 1: Check List MTI – SFPO	72
Annexe 2: Checklist « Matériel nécessaire »	73
Annexe 3: Fiche INSERM – Carboglace.....	74
Annexe 4: Fiche INSERM – Vapeur d’azote.....	75
Annexe 5: Support formation PPH.....	76
Annexe 6: Protocole de préparation injection intra-tumorale.....	79
Annexe 7: Protocole de prise en charge des patients traités par Pexa-Vec.....	80
Annexe 8: Kymriah FDA Approval.....	81
Annexe 9: Kymriah Highlights of Prescribing Information.....	84
Annexe 10: Trame enquête.....	88

Table des abréviations

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AP-HM : Assistance publique hôpitaux de Marseille

AP-HP : Assistance publique hôpitaux de Paris

ARS : Agence régionale de santé

ATMP : Advanced therapeutic medical product

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CAR : Chimeric antigen receptor

CCR : Cancer colorectal

CEM : Centre Eugène Marquis

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

CRS : Cytokine release syndrome

CtC : CAR t-Cell

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DPC : Développement professionnel continu

EI : Effet indésirable

EPI : Equipement de protection individuel

FDA : Food and drug administration

GM-CSF : Granulocyte colony stimulating factor

GVH : Graft versus host

HCB : Haut conseil des biotechnologies

Ig : Immunoglobulines

LAL : Leucémie aigue lymphoïde

LT : Lymphocyte T

mAb : Anticorps monoclonal

MTI : Médicament de thérapie innovante

NHS : National health service

NICE : National institute for health and care excellence

OGM : Organisme génétiquement modifié

PC : Point de criticité

PCC : Protection contact complémentaire

PPH : Préparateur en pharmacie hospitalière

PSM : Poste de sécurité microbiologique
PUI : Pharmacie à usage intérieur
QALY : Quality adjusted life year
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SFPO : Société française de pharmacie oncologique
STX : Siltuximab
TCZ : Tocilizumab
TK : Tyrosine kinase
TLS : Tumor lysis syndrome
TRA : Test de remplissage aseptique
URC : Unité de reconstitution des cytotoxiques
UTC : Unité de thérapie cellulaire
VO : Virus oncolytique
ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

La directive européenne 2003/63/CE est à l'origine de la notion de « Advanced Therapy Medicinal Product » (ATMP) dont « Médicament de Thérapie Innovante » (MTI) est la traduction française. En 2007, le règlement européen N°1394/2007 confirme le statut de médicament des MTI, les incluant de fait au monopole pharmaceutique.

Le statut de MTI concerne un ensemble de médicaments de mécanismes d'action variés. Leur point commun est leur nature biologique exploitant un gène, un virus, ou une cellule. De par leur statut de médicament, ils sont de responsabilité pharmaceutique. Cependant, leur nature biologique implique des problématiques nouvelles aux pharmacies à usage intérieur (PUI) prenant en charge des préparations de MTI.

L'objectif de ce travail sera d'exposer les particularités de ces nouveaux médicaments et d'explorer les spécificités devant être prises en compte par les PUI. Ce travail se focalisera sur deux types de MTI utilisés en oncologie : les virus oncolytiques et les CAR t-Cell.

Tout d'abord, les problématiques soulevées par les virus oncolytiques seront illustrées par une étude de risque, réalisée au Centre Eugène Marquis, décrivant les étapes critiques de la préparation de seringues de suspension virale.

D'autre part, seront exposées les particularités des CAR t-Cell : conditions de conservation, décongélation, gestion des effets indésirables, complexité du circuit de production etc. Le rôle de la PUI dans le circuit des CAR t-Cell sera également évoqué.

Enfin, ce travail est complété par une enquête, menée auprès des CHU, des Centres de Lutte Contre le Cancer et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, visant à faire un état des lieux des circuits mis en place dans les différents centres hospitaliers.

Partie I – Les virus oncolytiques : Exemple au C. Eugène Marquis

I. Introduction

Les immunothérapies sont considérées comme le quatrième pilier du traitement du cancer après la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.(1) Les immunothérapies sont un ensemble hétérogène regroupant des traitements antinéoplasiques dont le point commun est la mise à contribution du système immunitaire du patient. Cet ensemble réunit certains anticorps monoclonaux (mAb) tels que les inhibiteurs de points de contrôle (nivolumab, pembrolizumab...), les anticorps bispécifiques (blinatumomab), le recours à des cellules autologues modifiées, des virus oncolytiques (VO) etc.(2)

Les VO peuvent généralement être administrés soit par voie intra tumorale, soit par voie intraveineuse. La pharmacotechnie peut donc être sollicitée afin de préparer des poches ou des seringues de suspension virale.

II. Structure et mécanisme d'action

A. Pexastimogene devacirepvec

Le Pexastimogene devacirepvec (Pexa-Vec) est un organisme génétiquement modifié (OGM) dérivé du virus de la vaccine. Ce virus bovin proche de la variole, peu pathogène chez l'homme est utilisé depuis la fin du XVIII^{ème} siècle en vaccination antivariolique(3). Afin d'être utilisé en tant que VO, le virus a subi deux principales modifications génétiques. Premièrement, la délétion du gène codant pour la thymidine kinase (TK) permet de rendre la réplication virale dépendante du pool intracellulaire de TK. Une forte concentration intracellulaire de cette protéine étant retrouvée spécifiquement dans les cellules cancéreuses, une telle altération génétique permet de rendre la réplication virale spécifique des cellules tumorales et donc de diminuer la virulence vis-à-vis des cellules saines. Un transgène thérapeutique, le GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor), a également été ajouté par clonage afin d'améliorer l'activité immunitaire anti-tumorale. (Figure1)

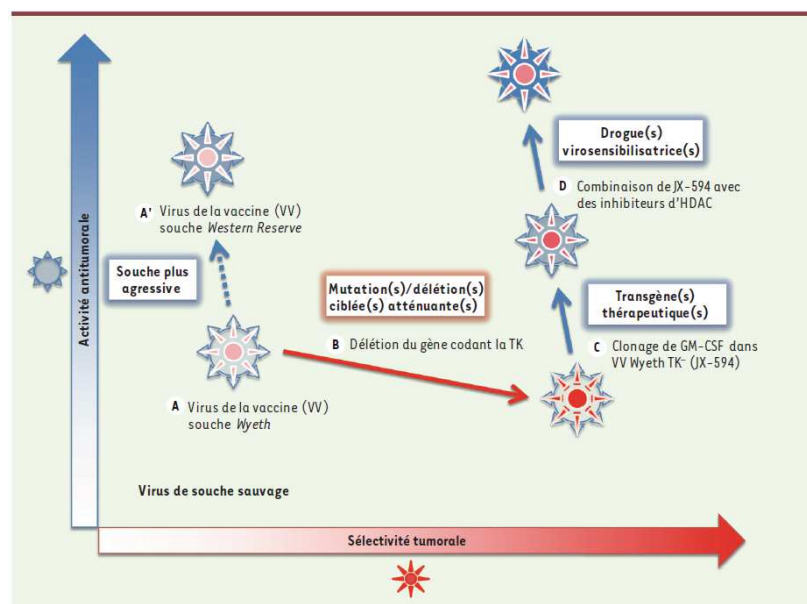


Figure 1: Processus d'amélioration d'une virothérapie oncolytique(4)

Le Pexa-Vec peut être administré soit par voie intraveineuse soit par voie intra-tumorale.(5)

B. Talimogene laherparepvec

Le Talimogene laherparepvec (T-Vec) est un virus OGM dérivé du virus de l'herpès HSV-1.(6) Sur le même modèle que le Pexa-Vec, le T-Vec a subi plusieurs modifications génétiques. La première est la suppression d'une séquence (ICP34.5) qui code pour une protéine impliquée dans la levée de la réponse immunitaire innée des cellules saines.(7) Incapable d'exprimer cette protéine, le virus ne pourra pas se multiplier dans les cellules saines. Les voies de réponses antivirales étant naturellement désactivées chez les cellules tumorales, la multiplication du VO se fera de manière spécifique dans les cellules cancéreuses.(7) Enfin, tout comme le Pexa-vec, le T-Vec intègre un gène codant pour le GM-CSF afin d'amplifier la réponse immunitaire innée à l'encontre des cellules tumorales.

C. Les « vaccins immunothérapeutiques »

D'autres thérapeutiques basées sur des virus OGM, notamment développées par Transgene®, sont à l'étude.(8) Ces virus sont modifiés afin de présenter des antigènes (Ag) surexprimés par les cellules tumorales. L'exposition intense à ces antigènes, permet au système immunitaire de reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire. A la différence des VO, directement porteur de la cytotoxicité anti tumorale, le rôle de ces « vaccins immunothérapeutiques » est donc d'entraîner le système immunitaire du patient à reconnaître puis détruire les cellules malignes. Cette catégorie ne sera pas développée dans ce travail.

III. Effets indésirables

Les VO sont la plupart du temps bien tolérés. Les effets indésirables les plus couramment rencontrés sont des réactions pauci-symptomatiques liées à la nature du VO utilisé.

Le T-Vec peut être à l'origine d'éruptions herpétiques. Ces réactions sont la plupart du temps localisées au point d'injection. La faible toxicité du T-Vec est en partie expliquée par la délétion du gène ICP34.5 largement impliqué dans la neurotoxicité de HSV-1.(7) En cas de réaction systémique, un traitement par aciclovir peut être initié.(9)

De même, le Pexa-Vec peut être à l'origine d'éruptions pustuleuses localisées évoquant une réaction variolique. La prise en charge de ces lésions est à base de soins locaux et ne nécessite en principe pas de traitement systémique. En cas de réaction variolique grave, un traitement antivariolique spécifique peut être initié.

IV. Recommandations applicables à la PUI

Afin de répondre aux exigences des MTI, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a édité en 2015 un ensemble de recommandations spécifiques.(10) Ces recommandations intègrent les différentes étapes du circuit pharmaceutique : réception, conservation, préparation, protection du personnel, élimination des déchets... L'ensemble des étapes critiques est résumé en une « Check List MTI » (Annexe 1).

La recommandation de la SFPO intègre également le statut d'OGM de la plupart des MTI, en incorporant les recommandations du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) sur l'utilisation confinée des OGM.(11)

V. Analyse de risque a priori du circuit pharmaceutique

A. Contexte

L'étude PHOCUS est la première étude clinique mise en place au Centre Eugène Marquis (CEM) impliquant un MTI. S'agissant d'une activité impliquant la pharmacotechnie, il fut nécessaire de mettre au point puis de valider un mode opératoire adapté afin de garantir la qualité du produit final dans le respect de la protection du personnel et de l'environnement.

L'étude est un essai clinique randomisé en ouvert de phase 3, étudiant le Pexa-Vec(12). L'étude vise à comparer l'association Pexa-Vec / Sorafenib (Nexavar®) versus Sorafenib seul dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez le patient naïf de tout

traitement systémique. Le virus est fourni par le promoteur sous la forme d'un flacon de suspension virale, conservé à -70°C. Lors de la préparation, le flacon doit être décongelé à température ambiante, dilué dans une solution tampon composée de NaCl 0.9% et de bicarbonate de sodium 8.4%, puis réparti en autant de seringues que de tumeurs à traiter. Le volume de chaque seringue étant fonction de la taille de la tumeur à traiter, un calcul préalable est nécessaire afin d'adapter la dilution du flacon de suspension virale au nombre, ainsi qu'à la taille des sites tumoraux. L'administration est réalisée en radiologie interventionnelle. Chaque patient randomisé dans le bras Pexa-Vec / Sorafenib reçoit trois administrations espacées de 2 semaines.

Dans le cadre de la certification ISO 9001 de l'activité de reconstitution des cytotoxiques, une cartographie des risques avait été réalisée. Afin de sécuriser le circuit pharmaceutique de ce nouveau type de préparation, une étude de risque *a priori* a été effectuée.

B. Matériel et méthode

Le processus de fabrication a été décomposé en sous-processus afin d'isoler les risques spécifiques liés à chaque étape de la préparation des seringues de suspension virale.

Nous avons utilisé la trame d'analyse de risque habituellement utilisée par la cellule qualité du CEM. (Tableau 1)

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS				
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand, comment)	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives	Pilote	Échéance	Modalités de suivi	Date de réalisation

Tableau 1: Trame d'analyse de risque du CEM

1. Description du processus

L'analyse du processus a porté sur l'ensemble des étapes permettant la fabrication des seringues de suspension virale (commande de flacons et d'aiguilles servant à l'administration, stockage, fabrication, élimination des déchets, stockage du produit fini, transport etc). Les professionnels concernés par chaque sous-processus ont également été définis.

L'analyse des sous-processus liés à cette activité a pu être enrichie et précisée grâce à l'expérience acquise lors de séances de simulations que nous avons organisées en lien avec les équipes de préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) avant la mise en place de l'étude.

2. Cartographie des risques

Les modes de défaillances ont été répertoriés pour chaque sous-processus. L'effet de chaque mode de défaillance sur le processus global et sur la qualité du produit final a été évalué au cas par cas. Les causes permettant d'expliquer la survenue des modes de défaillance ont été analysées afin d'élaborer une mesure corrective le cas échéant. Chaque mode de défaillance a été coté en termes de probabilité (P) de survenue ainsi que de gravité (G) de l'effet sur le processus global. Le produit $P \times G$ permet de coter la criticité (C) de chaque mode de défaillance afin de hiérarchiser les risques au sein d'une matrice de criticité.(13) (Tableau 2)

		Gravité			
		1	2	3	4
Probabilité	1				
	2				
	3				
	4				

Tableau 2: Matrice de criticité

Enfin, pour chaque mode de défaillance identifié, une conduite à tenir en réponse à la défaillance a été élaboré afin de répondre de manière adaptée en cas d'incident.

3. Cotation des risques

- Echelle de fréquence

S'agissant d'une activité nouvelle avec un nombre de patient attendu relativement faible, la cotation de la fréquence de survenu d'une non-conformité n'a pas été faite sur un modèle classique type « tous les 6 mois, tous les mois, toutes les semaines... ». Ce type de cotation est plus adapté à une activité de routine. La cotation a donc été réalisée par l'évaluation de la probabilité de survenue de la non-conformité à chaque préparation (Tableau 3).

Echelle de fréquence	
1	Improbable
2	Peu probable
3	Probable
4	Très probable

Tableau 3: Echelle de fréquence

- Echelle de gravité

La gravité de chaque non-conformité a été évaluée par trois critères principaux : la qualité du produit final, l'innocuité pour le patient et les soignants, et le respect de l'horaire prévu de l'intervention.

Echelle de gravité	
1	Pas d'impact ou impact négligeable.
2	Intervention retardée. Qualité produit final conservée.
3	Report intervention. Qualité produit final conservée.
4	Domage corporel patient ou soignant. Qualité produit non satisfaisante.

Tableau 4: Echelle de gravité

C. Résultats

Nous avons ciblé 28 étapes critiques regroupées en 10 sous-processus : Approvisionnement, Prescription, Réception, Stockage, Entrée en zone de préparation, Préparation, Transport, Stockage en radiologie interventionnelle, Gestion des déchets et Monitoring patient. Le risque global est évalué à 170 points de criticité (PC).

1. Commande

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand,	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives
Commande	Promoteur	Commande suspension virale	Non réception ou quantité insuffisante	Report intervention		3	1	3	-	-
	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Commande aiguilles	Non réception ou quantité insuffisante	Report intervention	Oubli commande	3	2	6	-	Stock minimum à prévoir

Tableau 5: Risque "Approvisionnement"

Les étapes liées à l'approvisionnement représentent 9PC, soit 5% du risque global.

L'approvisionnement en flacon de suspension viral est géré par le promoteur. Cependant l'approvisionnement en aiguille servant lors de l'administration est géré par la pharmacie du centre investigateur. Il existe plusieurs type d'aiguilles, soit droite soit de type QuadraFuse® (Rex Medical), le choix du type d'aiguille est conditionné par les caractéristiques des sites tumoraux à traiter. Le risque principal est le report de l'intervention de un ou plusieurs jours dans le cas où un dispositif médical spécifique à cette procédure, telles que les aiguilles QuadraFuse®, ne soit pas disponible le jour de l'intervention. Un stock seuil minimum de 3 unités par type d'aiguille a donc été négocié avec le promoteur.

2. Prescription

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS	
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand,	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives	
Prescription	Radiologue interventionnel	Envoi prescription à la pharmacie	Non réception de l'ordonnance ou non réception à temps	Report intervention	Oubli / problème technique	2	1	2	Contact radiologue interventionnel	-	
		Analyse prescription	Ordonnance non conforme	Report intervention		2	2	4		-	

Tableau 6: Risque "Prescription"

L'étape de prescription représente 6PC, soit 4% du risque global du processus de fabrication.

Du point de vue de la pharmacotechnie, le risque principal est le retard à la prise en charge de la prescription et le report de l'intervention. Ne s'agissant pas d'une activité de routine, le temps de préparation est relativement important notamment en raison des contraintes liées à l'utilisation du PSM (habillage, mise en fonctionnement de la hotte etc). Il est donc primordial que la prescription soit disponible suffisamment tôt afin que la préparation puisse être réalisée dans les temps. L'horaire limite d'envoi de la prescription à la pharmacie est donc un élément clé devant être discuté en amont lors de la mise en place de l'étude clinique. Une bonne coordination entre l'oncologue référent du patient et le radiologue interventionnel réalisant la prescription puis l'administration est un point essentiel.

Une non-conformité de la prescription est également un paramètre critique pouvant retarder la prise en charge de la préparation. Ce risque est majoré par les spécificités de l'administration intra-tumorale impliquant une prescription en volume à administrer par site tumoral. Cette modalité d'administration diffère d'une prescription impliquant une voie d'administration « classique » type intraveineuse ou sous-cutanée avec prescription en mg/kg, mg/m² etc. L'analyse de la prescription doit donc être réalisée dès réception de celle-ci afin de contacter le médecin investigateur en cas de non-conformité.

Au même titre que les autres médicaments, les MTI doivent idéalement faire l'objet d'une prescription informatique. Cependant, le logiciel de prescription des chimiothérapies aux CEM n'étant pas adapté aux modalités d'administration particulières de la suspension virale, il a été fait le choix de la prescription papier. Outre les informations réglementaires classiques (nom du médecin, identité patient, date etc.), la prescription renseigne la taille de chaque site tumoral à traiter ainsi que le volume de suspension virale diluée à préparer pour chacune d'entre elles.

3. Réception

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand,	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives
Réception	Agent pharmacie	Réception "physique" de l'essai	Non réception de produit	Report intervention		3	1	3	Contact promoteur	-
	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Réception "administrative" de l'essai clinique	Flacons endommagés lors de la réception	Report intervention		3	1	3	Contact promoteur. Destruction flacons après accord promoteur.	-
			Excursion de température lors du transport	Report intervention		3	1	3	Contact promoteur. Mise en quarantaine. Destruction flacons après accord promoteur.	-
	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Manipulation en présence de carboglace ou azote liquide	Effet indésirable lié à la carboglace (Brûlure, gelure...)	Domage corporel	Défaut formation	4	2	8	Procédure Manipulation carboglace et azote liquide	-
			Absence EPI	Domage corporel		4	2	8		-

Tableau 7: Risque "Réception"

Le risque lié aux étapes de réception des flacons de suspension virale est évalué à 25PC soit 15% du risque global.

Outre le risque de non réception des flacons due à un défaut de commande, ou le risque de détérioration des flacons pendant le transport, les risques majeurs sont liés aux conditions de conservation des flacons de suspension virale. En effet, les flacons doivent être conservés à une température inférieure à -70°C, engendrant des problématiques particulières. Le premier risque est l'excursion de température. Cependant, la survenue d'une excursion est peu probable en raison du conditionnement utilisé lors du transport. De plus, ce risque est maîtrisé par la présence d'une sonde de température dans le conditionnement. Enfin, un stock de deux à trois flacons est conservé à la pharmacie, permettant d'assurer plusieurs préparations malgré la mise sous quarantaine d'un envoi suite à une excursion de température pendant le transport.

Le risque principal lié à la réception des flacons de suspension virale est dû à la manipulation de la carboglace permettant de maintenir les flacons à très basse température. Tout d'abord, en cas de conditionnement hermétique, il existe un risque d'explosion en raison de l'important dégagement gazeux émis lors de la sublimation de la glace carbonique en dioxyde de carbone gazeux(14). Cet important dégagement gazeux implique également que la carboglace soit manipulée dans un environnement suffisamment ventilé afin d'éviter la concentration du dioxyde de carbone dans la zone de réception pouvant engendrer un risque d'asphyxie. Enfin, en raison de sa très basse température (-80°), la carboglace présente un risque de brûlure nécessitant l'utilisation d'équipements de protection individuel adaptés tels que des gants cryogéniques, une blouse fermée, ainsi qu'une pelle afin de ne pas manipuler la carboglace à mains nues. Il est également nécessaire d'apporter une formation spécifique à la manipulation de la carboglace au personnel impliqué, la manipulation de ce type de produit

étant encore peu répandue au sein de certaines PUI.(10) Au CEM, la carboglace est éliminée par évaporation à température ambiante dans un local ventilé.

Certains MTI, tels que les CAR t-Cell (CtC) peuvent également être conservés en vapeur d'azote dont les risques sont similaires à la glace carbonique : brûlure et risque d'asphyxie. Afin de prévenir le risque de brûlure, les équipement de protection individuel (EPI) adéquats doivent être fournis au manipulateur : gants cryogéniques, blouse et chaussures fermées ainsi qu'une visière de protection afin de protéger les yeux des projections. En s'évaporant, un litre d'azote liquide produit 680 L de gaz, il est donc nécessaire d'ouvrir le container dans un environnement ventilé. Il est également nécessaire d'installer un oxymètre dans le local afin de suivre la teneur en oxygène. (15)

Des fiches didactiques exposant les précautions de manipulation ainsi que la conduite à tenir en cas d'incident liés à la carboglace et à l'azote liquide sont éditées par l'INSERM et sont disponibles en annexe 3 et 4.

4. Stockage

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS	
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand,	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICi		Mesures correctives	
Stockage flacons suspension virale	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Congélateur Sas Salle PSM	Température de stockage non conforme	Flacon inutilisable. Report intervention	Panne congélateur	3	1	3	Mise en quarantaine. Envoi courbe de température au promoteur. Transfert vers autre congélateur à préciser.	-	
	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Congélateur Sas Salle PSM	Température non monitorée	Flacon inutilisable. Report intervention	Défaut sonde température	3	1	3	Mise en quarantaine.	-	

Tableau 8: Risque "Stockage"

Le risque lié aux étapes de stockage à la pharmacie a été coté à 6PC soit 4% du risque global.

A la pharmacie, les flacons de suspension virale sont stockés dans un congélateur dédié situé dans le sas d'entrée de la zone de préparation. L'accès au sas est sécurisé par un badge. Le risque principal est la panne du congélateur de stockage. Bien que peu probable, cette défaillance peu conduire au report d'une intervention par manque de flacon utilisable. Dans le cas où le congélateur tomberait en panne, un deuxième congélateur est disponible à l'unité de radiopharmacie rattachée à la PUI. Cependant, cette unité ne se situant pas dans le même bâtiment que la PUI, cette solution dégradée ne permet pas d'exclure une excursion de température pendant le transfert vers le congélateur de secours. De plus, la sonde de température

n'étant pas reliée au système de contrôle des températures Labguard® (bioMérieux), une panne ne sera détectée que lors du contrôle hebdomadaire effectué par l'interne en pharmacie. L'achat d'une sonde connectée au système Labguard® est donc à prévoir.

La PUI ne disposant pas de matériel adapté au sein même de ses locaux, un congélateur sécurisé équipé d'une sonde de température a été fourni par le promoteur de l'étude.

5. Entrée en zone de préparation

a. Description des installations

- Locaux

Le guide SFPO préconise que la manipulation de MTI soit réalisée dans une zone dédiée, soit temporairement soit définitivement à cette activité.

En effet, la recommandation N°2 du guide SFPO préconise : « Pour les médicaments de thérapie cellulaire et les médicaments de thérapie génique de classe I, des locaux existants, répondant aux exigences réglementaires, pourront être dédiés temporairement sous réserve d'un vide de production comportant un bionettoyage encadrant les préparations ». Cependant, l'activité en unité de reconstitution de cytotoxiques ne permet pas d'aménager de vide de production, et la manipulation de virus oncolytiques est réalisée préférentiellement sous poste de sécurité microbiologique de type IIb (PSM IIb), non disponible dans notre unité de reconstitution de cytotoxiques (URC). De plus, dans le cas de thérapies géniques de Classe 2 et de virus réplicatifs, « des locaux strictement dédiés à ce type d'activité sont requis », afin de limiter le risque de contamination croisée. Une zone dédiée spécifiquement à la manipulation de virus oncolytiques a donc été aménagée au sein de la PUI à l'occasion d'un réaménagement des locaux en 2016.

Conformément à cette même recommandation, un sigle « Risque biologique » a été apposé sur la porte d'accès au sas d'entrée.

Concernant les caractéristiques de la pièce de préparation, la recommandation N°3 préconise : « Ces locaux dédiés doivent bénéficier d'une zone à atmosphère contrôlée avec gradient de pression adapté au risque des produits manipulés. Pour les médicaments de thérapie génique de classe II, afin de permettre le confinement, une pièce de préparation en dépression par rapport à un sas en pression positive doit être privilégiée ».

- Equipement

La recommandation N°4 stipule « La préparation de tout type de MTI doit être réalisée sous PSM de type IIb ou III dédiés, avec un dispositif d'évacuation relié à l'extérieur ».

Cependant, en cas d'utilisation d'un PSM III, une solution alternative à la stérilisation par peroxyde d'hydrogène ou acide peracétique doit être envisagée en raison du risque de détérioration du MTI par ces processus de décontamination. Une hotte de type PSM IIb a donc été retenue. Les procédures d'utilisation du PSM IIb sont équivalentes aux procédures standards couramment utilisées pour la reconstitution de cytotoxiques avec respect de la protection du manipulateur et du produit qui doit être préparé en conditions stériles. En fin de préparation, la hotte est désinfectée à l'aide de lingettes imbibées d'alcool modifié 70°. La recommandation N°5 rappelle que dans le cas où plusieurs MTI de natures différentes seraient préparés successivement dans la même enceinte, celle-ci devrait être nettoyée et désinfectée entre chaque préparation.

Conformément au Chapitre 6 des Bonnes Pratiques de Préparation concernant les préparations aseptiques, la qualification de l'installation a notamment été effectuée par un test de remplissage aseptique (TRA)(16). Ce TRA visait à simuler de multiples opérations de prélèvement de bouillons, mélanges et remplissages de flacons et de poches en condition stérile et a été réalisé dans les mêmes conditions que la préparation réelle. Après incubation en étuve, le test n'a pas montré de turbidité. Un témoin positif a permis de valider le test.

b. Gestion du personnel

Concernant le personnel amené à manipuler les MTI, la recommandation N°6 stipule que « le personnel impliqué dans le circuit de ces médicaments doit bénéficier d'une formation spécifique et adaptée à chaque type de MTI ». Dans le cadre de l'étude PHOCUS, nous avons donc organisé plusieurs séances de formation à destination des PPH. Cette formation, dont le support est disponible en annexe 5, a eu pour but de présenter l'étude clinique, la structure du virus utilisé, son mécanisme d'action, les principales étapes de préparation, la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle du manipulateur etc. Outre la formation apportée, cette présentation a également permis d'atténuer l'appréhension de l'équipe devant une activité nouvelle dont la nature était différente des produits manipulés en routine en URC.

En raison de sa nature biologique et répliquative, le Pexa-vec ne doit pas être manipulé par les individus immunodéprimés (VIH, corticothérapie au long cours etc.), les femmes enceintes ainsi que les personnes souffrant de pathologies cutanées chroniques telles que le psoriasis. Une information suffisante doit donc être dispensée auprès des PPH susceptibles d'être impliqués dans la manipulation du virus afin que ceux-ci soient écartés de cette activité.

c. Analyse de risque

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS	
Circuit Patient (sous processus)	RUI	Etapes de prises en charge (où, quand,	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives	
Entrée en zone de préparation	Préparateur en pharmacie / Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Vérification cascade pression	Défaut de cascade de pression en zone de préparation (dépression non respectée)	Salle de préparation non conforme	Problème technique	2	1	2	Procédure dégradée envisageable ? Utilisation d'une hotte INSERM ?	-	
		Habillage	Habillage non conforme	Stérilité produit non garantie	Formation insuffisante	4	2	8	Recommencer habillage	Procédure habillage zone de préparation PSMIIB	
		Vérification fonctionnement PSM	Panne du PSM	Retard préparation, Impossibilité de réaliser la préparation.	Problème technique.	2	1	2	Procédure dégradée envisageable ? Utilisation d'une hotte INSERM	-	
		Vérification matériel nécessaire	Matériel manquant	Retard préparation	Défaut réapprovisionnement	1	3	3	Appel PPH pour réapprovisionnement	Checklist matériel nécessaire	

Tableau 9: Risque "Entrée en zone de préparation"

Le risque lié aux étapes d'entrée dans la zone de préparation a été évalué à 15 PC soit 9% du risque global.

Les risques habituels en lien avec l'utilisation d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) sont retrouvés ici. Un défaut de cascade de pression est possible, rendant la zone de préparation théoriquement inutilisable. Ce paramètre, monitoré en routine pour toute activité de pharmacotechnie, apparaît ici particulièrement critique en raison de la nature des médicaments concernés. Le statut d'OGM de certains MTI impose un respect d'autant plus drastique des cascades de pression afin de garantir le confinement des particules virales dans la zone de préparation et de prévenir toute dispersion environnementale.

S'agissant d'une installation type « A dans C » équipé d'un PSM IIB, la qualité de l'habillage du personnel doit également être assurée. L'habillage retenu est composé d'une casaque stérile à usage unique, de gants, d'une charlotte, d'un masque chirurgical et de sabots dédiés à la zone de préparation. Le risque de non-conformité de l'habillage est ici d'autant plus important que les préparations de cytotoxiques sont réalisées depuis plusieurs années exclusivement sous isolateur. Les équipes sont donc habituées aux zones type « A dans D », dont l'habillage est moins exigeant. Une formation spécifique à l'habillage en zone C apparaît donc essentiel.

La zone de préparation « MTI » étant la seule ZAC au sein de la PUI à disposer d'un PSM IIB, une procédure dégradée doit être mise en place en cas de panne de celui-ci. L'utilisation d'une hotte disponible au sein d'un laboratoire INSERM présent dans les bâtiments du CEM est en cours d'évaluation.

Enfin, s'agissant d'un type de préparation nouveau, le matériel nécessaire à sa réalisation ne pouvait être connu a priori. Une liste de dispositifs médicaux devant être disponibles en zone de préparation a été établie à l'occasion des séances de simulation. (Annexe 2)

6. Préparation

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (cœur)	QUI	Etapes de prise en charge (sub)	Modes de défaillance	Effets possibles	Coeurs	G	P	ICI		
Préparation	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Desinfection flacon	Bris de flacon à l'extérieur de la hotte dans la ZAC	Contamination pièce et retard de préparation	-	2	1	2	Réattribution flacon par le promoteur + Procédure hygiène	-
			Desinfection insuffisante	Stérilité produit non garantie	Défaut formation	4	2	8	-	Formation préparation sous PSMIIb
	Préparateur en pharmacie	Préparation	Bris de flacon à l'intérieur de la hotte	Contamination hotte et retard de préparation	-	2	1	2	Réattribution flacon par le promoteur + Procédure hygiène	-
	Préparateur en pharmacie	Prélèvement seringue rinçage et amorçage	Mélange suspension virale avant prélèvement seringue de rinçage et amorçage	Suspension trop diluée	Erreur d'inattention	2	3	6	Détruire préparation dans bac DASRI. Attribution d'un nouveau flacon par le promoteur.	-
	Préparateur en pharmacie	Transfert suspension virale dans dispositif de mélange	Mauvaise homogénéisation du mélange virus - tampon	Répartition particules virales non homogène	Récepteur mélangeur non adapté	4	3	12	Erreur difficilement détectable	Utilisation de dispositif de mélange adapté au volume total
	Préparateur en pharmacie		Mélange suspension virale dans un volume erroné de solution tampon	Dilution non conforme	Erreur d'inattention	2	3	6	Détruire préparation dans bac DASRI. Attribution d'un nouveau flacon par le promoteur.	-
	Préparateur en pharmacie	Prélèvement seringue "intratumorales"	Erreur ordre de remplissage des seringues	Erreur importante sur seringues de petits volumes si remplies en dernières	Remplissage seringues suivant l'ordre de la prescription.	2	3	6	Evaluation au cas par cas de l'écart relatif.	-
	Préparateur en pharmacie	Prélèvement seringue IT	Volume dernière seringue non conforme	Erreur relative importante si seringue de volume faible	Erreur ordre de remplissage des seringues	2	3	6	Vérifier la conformité des autres seringues. Evaluation de l'écart relatif	-
	Préparateur en pharmacie	Préparation	Deconnection DM accidentelle et projection sous PSM	Perte de produit. Contamination de la hotte.	DM mal ajustés ou non Luer Lock	2	2	4	Détruire préparation dans bac DASRI. Attribution d'un nouveau flacon par le promoteur. Protocole hygiène.	Utilisation matériel Luer Lock
	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Vérification cohérence étiquette/volume seringue	Volume et étiquette ne correspondent pas	Préparation non conforme. Risque de confusion seringue de tampon / seringue IT	Inversion d'étiquette. Volume mort important dans récepteur mélangeur. Volume de tampon erroné.	4	3	12	Evaluation au cas par cas.	Double contrôle volumes prélevé. Etiquetage seringue au fur et à mesure.
	Préparateur en pharmacie	Préparation	Piqûre accidentelle	Réaction cutanée dans les 4 semaines suivant l'exposition.	Recours aux aiguilles lors de la préparation.	4	2	8	Procédure exposition accidentelle du soignant. Si apparition pustule: procédure PEC pustules patient	Limiter recours aux aiguilles
	Préparateur en pharmacie / Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Préparation	Projection dans les yeux	-	Erreur manipulation.	4	1	4	Procédure exposition accidentelle du soignant	Port de lunette

Tableau 10: Risque "Préparation"

Le risque associé aux étapes de préparation a été évalué à 76 PC soit 45% du risque global.

Le premier incident pouvant survenir lors de la préparation est le bris du flacon de suspension viral après sa sortie du congélateur. Outre un retard de préparation dû à l'attribution d'un nouveau flacon par le promoteur, le risque principal est la contamination de la zone ou de l'enceinte. Afin de maîtriser ce risque il est donc nécessaire d'élaborer un protocole décrivant la conduite à tenir en cas de bris d'un flacon, comme il est d'usage en URC, tenant compte de

la nature biologique du MTI concerné. Il a été fait le choix d'une décontamination par alcool à 70° puis élimination des débris de flacon par bac DASRI comportant la mention « OGM ».

La décongélation des flacons est réalisée à température ambiante. Entre 15 et 20 minutes sont nécessaires pour obtenir une décongélation totale de la suspension virale. Afin de garantir la stérilité de la préparation, il est nécessaire de décontaminer de manière adéquat le flacon ainsi que tous les DM mis à disposition du PPH sous le PSM. Cet élément doit être abordé lors de la formation des PPH à l'utilisation d'un PSM.

La première étape consiste en la préparation de la solution tampon. Cette solution servira pour la fabrication des seringues d'amorçage et de rinçage de l'aiguille. Elle servira également à la dilution de la suspension virale afin d'obtenir le volume nécessaire au traitement de l'ensemble des tumeurs ciblées. La solution tampon est préparée à partir de NaCl 0.9% et de Bicarbonate de Sodium 8.4%.

Une fois la poche de solution tampon préparée, les seringues de rinçage et d'amorçage sont prélevées. Le PPH doit être attentif à ne pas transférer la suspension virale dans la poche de solution tampon à cette étape, la dilution de la suspension ainsi obtenue serait inexacte, l'attribution d'un nouveau flacon devrait être faite auprès du promoteur.

Le volume de solution tampon nécessaire à la réalisation des seringues de suspension virale est ensuite prélevé et transféré dans le dispositif de mélange qui permettra la dilution de la suspension virale dans la solution tampon. Ce volume doit être doublement contrôlé afin de limiter le risque d'erreur à cette étape. Un volume erroné engendrerait une dilution inexacte et entraînerait la destruction de la préparation. L'erreur est toutefois facilement détectable en fin de préparation, la somme des volumes des seringues serait inexacte.

Plusieurs dispositifs de mélanges sont envisageables : un flacon vide stérile, une poche vide, des seringues reliées par un robinet trois voies... Le dispositif de mélange doit répondre à trois critères : permettre une homogénéisation satisfaisante, présenter un volume mort le plus faible possible, et limiter au maximum la manipulation d'aiguille afin de limiter le risque d'exposition accidentelle du préparateur. Le choix du dispositif de mélange apparaît donc comme crucial et doit se faire aux vues de la somme des volumes des seringues intra-tumorales à préparer. En effet, une mauvaise homogénéisation de la suspension virale implique une répartition non homogène des particules virales dans chaque seringue et une exposition inégale des sites tumoraux au virus. Ce risque est d'autant plus grand que la suspension virale étudiée est incolore, un défaut d'homogénéisation est donc difficilement détectable.

Pour un volume total inférieur à 60ml, nous avons fait le choix d'utiliser des seringues reliées par un robinet 3 voies. Des essais d'homogénéisation à l'aide d'un marqueur coloré ont été réalisés. (Figure 2)

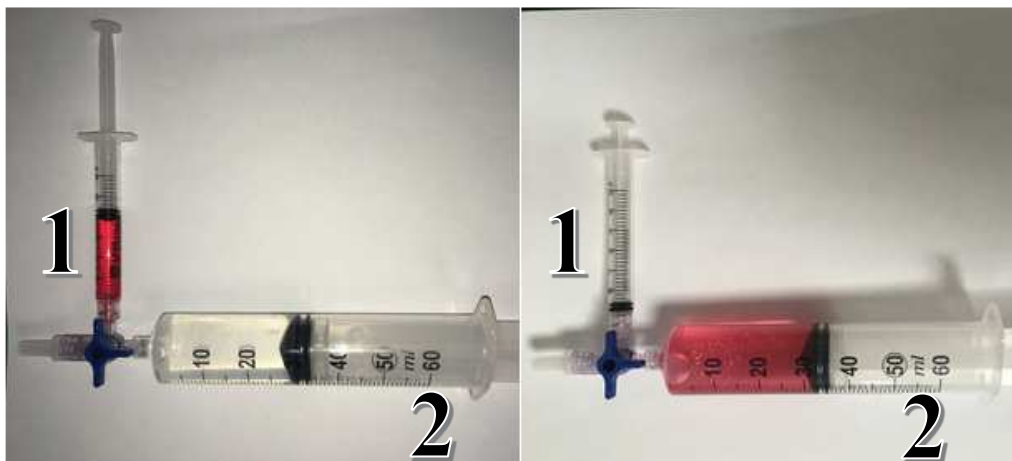


Figure 2: Récipient mélangeur pour petits volumes

La première seringue, de faible volume permet de récupérer la suspension virale du flacon, la deuxième seringue servant au prélèvement du volume nécessaire de solution tampon. Lors de la simulation avec un marqueur coloré, cinq « aller – retours » furent nécessaires afin d’obtenir une solution homogène. Ce dispositif a l’avantage de ne pas nécessiter d’aiguille et offre un volume mort particulièrement réduit, adapté aux faibles volumes. (Figure 3)



Figure 3: Volume mort résiduel du robinet 3 voies

Pour des volumes plus importants, le choix du dispositif de mélange s’est porté sur une poche vide de 250ml. Le volume mort de ce dispositif est plus important que pour les seringues de mélange. Afin de limiter le volume mort, il est nécessaire de clamber le site prévu pour la connexion d’une ligne de perfusion. Il reste néanmoins un volume résiduel difficilement récupérable dû au fait que la poche se collabre lors du prélèvement de la suspension. Une partie de la suspension est piégée entre les deux parois de la poche. (Figure 4) S’agissant d’un volume total plus important, ce volume mort est considéré comme acceptable.



Figure 4: Poche vide, tubulure non clampée

La solution est prélevée en commençant par la seringue de plus petit volume ceci afin de limiter au maximum l'erreur relative sur la dernière seringue prélevée. En raison du volume mort du récipient mélangeur, il est possible que le volume de la dernière seringue soit légèrement inférieur au volume attendu. Une évaluation au cas par cas de l'erreur relative doit être faite.

Les seringues d'amorçage/rinçage et les seringues de suspension virale sont conditionnées dans des sachets différents afin de limiter le risque de confusion.

Afin de limiter au maximum le risque de survenue d'erreur lors de la préparation, un mode opératoire spécifique à cette étude clinique a été élaboré. (Annexe 6)

7. Transport

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (mm)	QUI	Etapes de prise en charge (n°)	Modes de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives
Transport	ASH / IDE service de radiologie interventionnelle	Transport au service de radiologie interventionnelle	Qualité altérée pendant le transport (chute, désadaptation du bouchon...).	Retard administration. Dispersion suspension virale dans l'environnement.	Erreur manipulation.	4	1	4	Procédure hygiène	Caisson de transport

Tableau 11: Risque "Transport"

Le risque associé aux étapes de transport a été évalué à 4 PC soit moins de 1% du risque global.

Le transport est effectué par le personnel du service de radiologie interventionnelle. Les sachets contenant les seringues sont contenus dans un caisson de transport dédié portant la mention « risque biologique ». Idéalement, et comme le préconise la recommandation N°9, le

caisson devrait contenir un kit d'urgence composé des EPI adaptés, d'un absorbant et d'un désactivant ainsi qu'une procédure afin de prendre en charge une fuite de suspension virale pendant le transport.

8. Stockage en radiologie interventionnelle

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS Mesures correctives
Circuit Patient (zone processus)	QUI	Etapas de prise en charge (ab)	Modes de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	IGi		
Stockage radiologie interventionnelle	Radiologue interventionnel / Infirmier	Contrôle avant administration	Seringue de tampon non utilisable après livraison service (fuite dans le sachet, erreur de manipulation...)	Retard administration	Multiple	2	2	4	Préparation de nouvelles seringues de tampon. Réédition de l'étiquette	-
	Radiologue interventionnel / Infirmier		Seringue de suspension virale non utilisable après livraison service	Retard administration	Multiple	3	2	6	Refabrication envisageable dans la journée ou report le lendemain ?	-
	Radiologue interventionnel / Infirmier		Stabilité dépassée avant administration	Retard administration	Retard intervention	3	2	6	Fonction de l'horaire, possibilité de refabrication.	Fabrication la veille en fin de journée pour le lendemain début de matinée afin de minimiser le risque de dépassement de stabilité.

Tableau 12: Risque "Stockage en radiologie interventionnelle"

Le risque lié au stockage au sein du service de radiologie interventionnelle est évalué à 16 PC, soit 9% du risque global.

Les risques principaux sont tout événements ne permettant pas l'utilisation des seringues : désadaptation des bouchons, dépassement de la période de stabilité etc. Si seules les seringues de rinçage ou d'amorçage sont impactées, celles-ci peuvent être re-fabriquées rapidement, ne s'agissant que d'un mélange de bicarbonate de sodium 8,4% et de NaCl 0,9%. Cependant, si les seringues de suspensions virales sont inutilisables, il est nécessaire de demander une réattribution de flacon au promoteur puis de recommencer l'ensemble de la procédure. Dans ce cas, l'intervention peut être retardée. Afin de minimiser le risque, notamment de dépassement de péremption de la préparation, celle-ci doit être réalisée le plus tard possible la veille de l'intervention, qui elle-même devra être programmée le plus tôt possible, si possible avant 11h. Ces éléments doivent être discutés et faire l'objet d'un accord entre l'oncologue, le radiologue interventionnel et la pharmacie lors de la mise en place de l'étude.

9. Gestion des déchets

DESCRIPTION DU PROCESSUS			CARTOGRAPHIE DES RISQUES						CONDUITE A TENIR	PLANS ACTIONS
Circuit Patient (sous processus)	QUI	Etapes de prises en charge (où, quand, comment)	Mode de défaillance	Effets possibles	Causes	G	P	ICI		Mesures correctives
Prise en charge déchets	Interne / Pharmacien Essais Cliniques	Destruction matériel souillé	Destruction non conforme	Dispersion suspension virale dans l'environnement	Non respect procédure	1	1	1	-	Procédure destruction flacon virus oncolytique classe 1: DASRI avec mention OGM.

Tableau 13: Risque "Gestion des déchets"

Le risque associé à la gestion des déchets est évalué à 1PC soit moins de 1% du risque global.

Tous les déchets ayant servi à la préparation : aiguilles, seringues ou poches sont éliminés dans un bac DASRI portant la mention OGM. Bien qu'il s'agisse d'une étude clinique, le flacon n'est pas conservé pour monitoring et est détruit en fin de préparation, conformément à la recommandation N°21 du guide SFPO.

10. Réaction variolique

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

Tableau 14: Risque "Réaction variolique"

Le risque associé à la survenue d'une réaction variolique a été évalué à 12PC soit 7% du risque global.

Un protocole de prise en charge des effets indésirables spécifiques au Pexa-Vec a été élaboré en lien avec les oncologues et l'équipe d'hygiène de l'établissement. (Annexe 7) En présence de pustules varioliques, une transmission interindividuelle par contact est possible. Afin de détecter le plus précocement possible la survenue de pustules, le patient est accueilli au sein du service d'oncologie, y compris lors d'examens complémentaires ou de suivis tel qu'un scanner. A cette occasion, un interrogatoire systématique est effectué par une infirmière, à la recherche de pustules cutanées ou buccales.

a. Apparition de pustules

En cas de survenue de pustules, le patient est placé dans une chambre individuelle et les lésions sont couvertes avec un pansement non occlusif. Le médecin prescrit les précautions complémentaires contact (PCC) et recherche des signes de gravité. En cas de pustules buccales, un masque chirurgical est donné au patient et des masques FFP2 sont mis à disposition des équipes soignantes. Le service d'hygiène est informé par l'infirmière du service. En cas

d'examens complémentaires dans un service différent, l'infirmière communique la conduite à tenir au service concerné. Après le départ du patient, un bionettoyage de la chambre est effectué par une aide-soignante.

b. Réaction variolique grave

En cas de signes de gravité, un avis infectiologue doit être pris. En cas de confirmation de réaction variolique grave, un accord avec le CHU prévoit le transfert du patient vers le service d'infectiologie ou de réanimation du CHU.

En parallèle du transfert du patient, une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative d'immunoglobulines (Ig) spécifiques antivarioliques est transmise à l'ANSM. Le promoteur est également prévenu et met en place l'approvisionnement d'Ig.

VI. Conclusion

Le circuit pharmaceutique d'une préparation de VO présente des spécificités. Ses conditions de conservation impliquent de disposer des équipements nécessaires ainsi que d'apporter une formation suffisante aux personnels impliqués. La manipulation sous PSM IIb doit faire l'objet d'une formation et de rappels, notamment dans les centres utilisant des isolateurs pour leurs activités de routine. Les techniques de manipulation ne présentent pas de difficultés importantes, cependant, le mode opératoire doit être validé en conditions réelles sous forme de simulations avant la première inclusion. Le statut d'OGM ne présente pas de contraintes majeures, notamment pour les agents classés C1. Les déchets classés C2 doivent faire l'objet d'une désactivation chimique ou thermique avant destruction. De par la nature biologique et transmissible des VO, la gestion des réactions locales doit faire l'objet d'un protocole validé par les équipes d'hygiène. De même, les réactions systémiques, bien que théoriquement rarissimes doivent faire l'objet d'une procédure spécifique impliquant le service d'infectiologie.

Partie II : Les CAR t-Cell

I. Introduction

La thérapie par lymphocyte T (LT) à récepteur chimérique (CAR t-Cell ou CtC) est une immunothérapie utilisant les lymphocytes du patient. Ces cellules autologues sont modifiées génétiquement pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses.

Après leucophérèse, prélèvement de cellules immunitaires du patient, le prélèvement est transmis à un laboratoire spécialisé. Les LT sont alors sélectionnés, puis leur matériel génétique est modifié in vitro par des techniques d'ingénierie cellulaire. Actuellement, la principale technique utilisée est la transfection virale impliquant un rétrovirus apte à intégrer un gène d'intérêt au matériel génétique natif du LT. Les modifications génétiques effectuées vont permettre au LT d'exprimer un récepteur capable de reconnaître les antigènes de surface exprimés par les cellules cancéreuses. Après modification, les cellules sont alors multipliées, puis conditionnées et retransmises au centre prenant en charge le patient.(17) Les cellules sont ensuite ré-administrées au patient après une phase de conditionnement par chimiothérapie.(18)

Les CtC suscitent un intérêt particulier ces dernières années(19) en raison des résultats encourageants de plusieurs études cliniques montrant des taux de réponses élevés dans certains types de cancers réfractaires ou en rechute. Cet intérêt grandissant peut être objectivé par l'évolution du nombre de publications répondant au mot clef « CAR t-Cell » sur PubMed. (Figure 5) Cependant, de par les contraintes logistiques, techniques et économiques qu'elles impliquent, notamment pour les PUI, ces nouvelles thérapies nécessitent des organisations spécifiques au sein des centres hospitaliers.

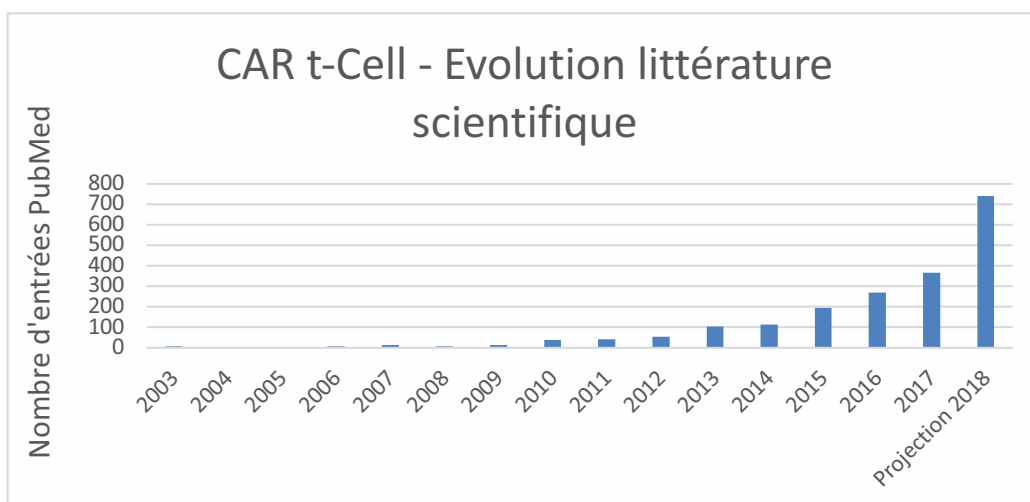


Figure 5: CAR t-Cell - Evolution littérature scientifique

II. Structure et mécanisme d'action

A. Le récepteur chimérique à antigène

Les CtC combinent la spécificité d'un mAb avec le potentiel cytotoxique d'un LT.(20) La particularité des CtC est l'expression par le LT d'un récepteur chimérique à antigène (CAR) non habituellement retrouvé chez les LT naturels. Le CAR est constitué de trois parties principales : un domaine extracellulaire portant la spécificité antigénique du CtC, un domaine intracellulaire permettant la transduction du signal et l'activation cellulaire, ainsi qu'un domaine transmembranaire assurant la liaison des deux premiers et la stabilisation de l'ensemble.(21)

1. Domaine extracellulaire

Le site de reconnaissance antigénique est constitué de fragments scFv dérivés des domaines Fab d'un mAb. Les CtC actuellement utilisés en hématologie possèdent des fragments scFv anti-CD19 permettant la reconnaissance spécifique des leucocytes de la lignée B impliqués dans les leucémies aiguës lymphoïdes B (LAL-B) et la majorité des lymphomes.(22) Un « spacer », protéine séparant les fragments scFv du domaine transmembranaire est également présent et est généralement dérivé de la région charnière d'une IgG1.(21) La longueur du spacer peut avoir une incidence sur la qualité de la liaison CtC – cellule tumorale et donc sur l'intensité de l'activité antinéoplasique du CtC.(23)

2. Domaine transmembranaire

Le domaine transmembranaire permet de relier les domaines extracellulaire et intracellulaire. Au-delà d'un rôle purement mécanique, la composition du domaine transmembranaire peut avoir un impact sur la qualité de la liaison CtC – cellule tumorale. La présence d'un domaine de stimulation CD3ζ au sein du domaine transmembranaire pourrait par exemple amplifier la transduction du signal lors de l'activation du CAR.(24)

3. Domaine intracellulaire

Le domaine intracellulaire est la partie fonctionnelle du CAR. Son rôle est de réaliser la transduction du signal lors de l'activation du récepteur. Sa structure et son fonctionnement sont basés sur les domaines intracellulaires naturels des lymphocytes T. L'activation du CAR engendre une cascade de phosphorylation par tyrosine kinases. Ces phosphorylations activent les voies de signalisation à l'origine de la transcription des gènes codant notamment pour les cytokines lymphocytaires, des granzines et des perforines. Ces différents éléments sont à l'origine de l'activité cytotoxique du CtC. (Figure 6) La nature du domaine intracellulaire peut également avoir un impact sur le profil de toxicité du CtC.(25)

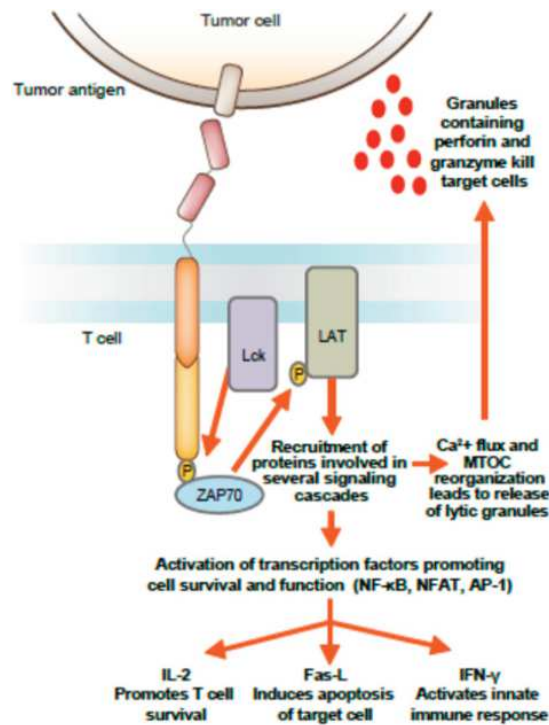


Figure 6: Mécanismes cytotoxiques des CAR t-Cell(20)

B. Générations de CAR t-Cells

Plusieurs générations de CtC se sont succédées, notamment différenciées par la composition du domaine intracellulaire du CAR. (Figure 7)

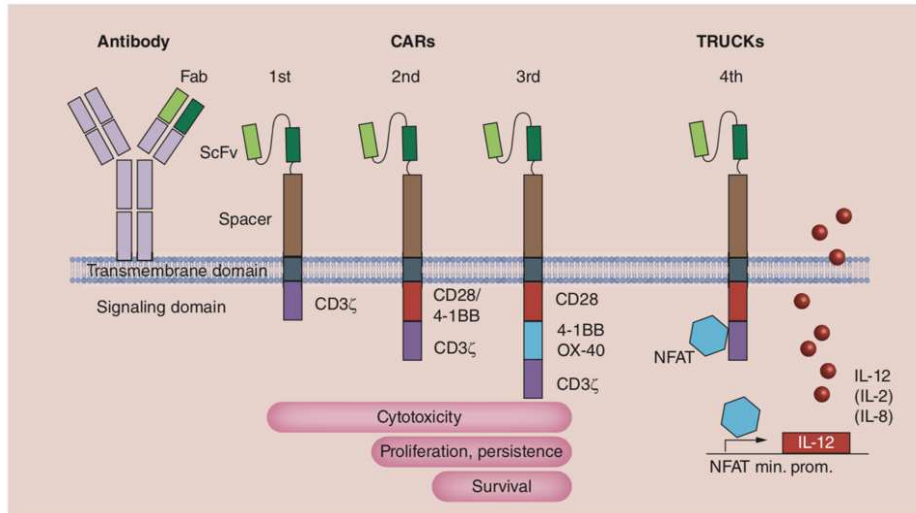


Figure 7: Structure générale des différents générations de CAR(22)

1. Première génération

Les CAR de première génération présentent un domaine intracellulaire composé uniquement d'un CD3ζ composé de 3 segments ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs), sièges de la transduction intracellulaire. Le domaine intracellulaire des CtC de première génération est donc une simplification du modèle des LT naturels. Cependant, la seule présence du CD3ζ n'engendre pas une production suffisamment intense de cytokines nécessaires à l'expression du potentiel cytotoxique du CtC. La coadministration d'interleukine 2 (IL-2) exogène était donc nécessaire lors de l'utilisation de CtC de première génération.(21) Les CtC de première génération montraient également une persistance in vivo ainsi qu'une prolifération peu importante entraînant une activité oncolytique modeste.(20)

2. Deuxième génération

Les CtC de seconde génération voient leur domaine intracellulaire complété par un domaine de costimulation. Plusieurs domaines furent utilisés :

- Le CD28, impliqué dans la prolifération et la survie des lymphocytes. Il joue également un rôle dans la mise en place de la mémoire immunitaire.(21)

- Le CD134 qui permet le maintien d'une prolifération cellulaire importante ainsi qu'un renforcement de la production d'IL-2.(21)
- Le CD137 qui permet de renforcer la mémoire immunitaire.(21)

Les CtC de seconde génération ont montré de meilleurs taux de réponses que les premières générations notamment dans le traitement de la LAL-B. Les CtC actuellement commercialisés sont de deuxième génération.

3. Troisième génération

Les CtC de troisième génération sont issus de la combinaison de plusieurs domaines de costimulation au sein du même domaine intracellulaire dans le but d'améliorer la prolifération, la mémoire immunitaire et la production de cytokines.

4. Quatrième génération

Les CtC de 4^{ème} génération sont connus sous l'acronyme « TRUCKs » pour « T-cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing ». Contrairement aux CtC de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération dont la transfection est effectuée à l'aide d'un gène unique, les CtC de 4^{ème} génération implique l'insertion d'une deuxième séquence génétique. Cette séquence code généralement pour de l'interleukine 12 (IL-12). L'IL-12 semble avoir une efficacité sur les cellules du microenvironnement tumorale ne possédant par l'antigène spécifique, donc non reconnues par le CtC, mais pouvant avoir un rôle dans la rechute cancéreuse. De par la grande hétérogénéité cellulaire retrouvée dans les tumeurs solides, ce type de mécanisme aspécifique peut avoir un intérêt. Lors de l'activation du CtC par la reconnaissance de l'Ag par le CAR, la cytotoxicité spécifique du CtC se met en place. Lors de l'activation du CtC, de l'IL-12 est sécrétée, menant au recrutement de cellules de l'immunité innée. Les cellules immunitaires nouvellement recrutées localement pourront à leur tour agir sur le microenvironnement tumoral afin de potentialiser l'activité antinéoplasique du CtC.(22)

III. Spécialités commercialisées

Malgré le nombre important d'études cliniques en cours, peu de médicaments font l'objet d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Seules deux spécialités ont été autorisées aux Etats-Unis. Le Tisagenlecleucel est disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative. Cependant, une AMM centralisée devrait être accordée par l'EMA (European Medicines Agency) courant 2018 aux deux spécialités actuellement commercialisées.(26) La majorité des essais en cours sont localisés aux Etats-Unis et en Chine.

A. Tisagenlecleucel (Kymriah®)

La première AMM concernant un CtC fut accordée au Kymriah® (Novartis) par la Food and Drug Administration (FDA) le 30 août 2017 (Annexe 8).

1. Indication

Il s'agit d'un CtC anti-CD19 de seconde génération. L'AMM est fondée sur les résultats de 10 études cliniques différentes. Il est indiqué dans la LAL-B réfractaire ou en rechute chez le patient de moins de 25 ans. L'AMM fût étendue le 3 mai 2018 à une seconde indication : le lymphome à cellule B.

2. Posologie et conditionnement

L'AMM limite la production à un site unique, basé dans le New-Jersey (USA), où doivent être traités tous les concentrés cellulaires prélevés aux patients. L'AMM précise les posologies prévues par le laboratoire : $0,2 - 5.10^6$ cellules/kg pour les patients jusqu'à 50kg et $0,1 - 2,5.10^6$ cellules/kg au-delà de 50kg. L'intégralité de la poche, d'un volume total de 10 à 50ml, doit être administrée au patient. (Figure 8)



Figure 8: Conditionnement Kymriah

3. Conservation

La suspension cellulaire doit être conservée à une température inférieure à -120°C , dans un container saturé en vapeur d'azote. Dans ces conditions, le laboratoire prévoit une péremption de 9 mois après production et congélation.

4. Préparation

La décongélation doit se faire à 37°C , en bain marie ou tout autre méthode permettant un monitoring de la température. La poche doit être sur-emballée dans un sachet stérile afin de protéger les sites de connexion de tubulures de perfusion et d'éviter la contamination du matériel de décongélation en cas de fuite de la poche. La poche doit être retirée du bain marie dès disparition des derniers cristaux de glace. Après décongélation, la poche doit être conservée à température ambiante et administrée dans les 30 minutes (Annexe 9).

5. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

L'AMM est également assortie d'un REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy), équivalent FDA d'un Plan de Gestion de Risques (PGR). Ce dispositif prévoit un ensemble de mesures destinées à sécuriser l'utilisation du Kymriah® :

- Certification des Centres Hospitaliers : Le REMS prévoit une certification des hôpitaux prévoyant l'utilisation de Kymriah®. La certification comprend une phase de « training » des différents acteurs ainsi qu'une évaluation des conditions d'utilisation du Kymriah® (infrastructures disponibles, réception des poches de suspensions cellulaire, administration, présence d'une unité de réanimation...)

- Utilisation : Un recueil de données d'utilisation sera également réalisé. Ce recueil concernera notamment des données patients (nombre de patients traités, âge, motifs de non-utilisation d'une poche commandée, délais entre la certification du centre hospitalier et la première commande, effets indésirables etc).
- Audit des utilisateurs : Le REM prévoit enfin un audit de tous les personnels impliqués dans la prescription, la dispensation et l'administration du Kymriah® afin d'évaluer leurs connaissances des spécificités et risques liés aux CtC.

B. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

Le Yescarta® (Kite Pharma/Gilead) fut le deuxième CtC commercialisé, après accord de la FDA le 18 octobre 2017.

1. Indication

Le Yescarta® est indiqué dans le traitement du lymphome B à grandes cellules réfractaire ou en rechute chez l'adulte. Tout comme le Kymriah®, il s'agit d'un CtC anti-CD19 de seconde génération.

2. Conditionnement

La posologie prévue est de $2 \cdot 10^6$ cellule/kg. La dose totale est limitée à $2 \cdot 10^8$ cellules par poche, la posologie est donc plafonnée pour les patients d'un poids supérieur à 100kg. Le volume total est d'environ 68ml.

3. Conservation

La poche de suspension cellulaire doit être conservée à une température inférieure à -150°C pendant une durée maximale de 12 mois après production.

4. Préparation

La méthode de décongélation du Yescarta® est similaire au Kymriah®. La poche est à décongeler en bain marie à 37°C jusqu'à disparition des cristaux de glace. La poche peut

cependant être conservée à température ambiante pendant 3 heures après décongélation contrairement au Kymriah® qui n'est stable que 30 minutes.

5. Risk Evaluation and Mitigation Strategy

Le plan de gestion de risque du Yescarta® est proche de celui imposé au Kymriah®. Le REMS du Yescarta précise cependant qu'en l'absence d'utilisation du produit pendant une période supérieure à un an après certification de l'établissement, celui-ci devra être de nouveau certifié avant inclusion d'un nouveau patient dans le protocole.

IV. Effets indésirables

De par leur mode d'action particulier, les CtC présentent des effets indésirables (EI) spécifiques. Ces EI sont multiples et leurs mécanismes d'action divers. En raison de leur meilleure persistance *in vivo*, les CtC de 2^{ème} et 3^{ème} génération montrent des toxicités plus importantes que ceux de 1^{ère} génération.(25)

A. Mécanisme « ON target / ON tumor »

Ces EI, généralement aigus, sont liés à la fixation du CtC sur l'antigène cible présent à la surface des cellules tumorales. Ces toxicités proviennent d'une part de la libération des cytokines liées à l'activation des CtC, mais également de la lyse des cellules tumorales.(22)

1. Syndrome de relargage cytokinique

Le syndrome de relargage cytokinique (CRS) est l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé.(25) Il est dû à une libération excessive de cytokines, notamment IL-6, IL-10 et TNF γ .(22) L'intensité des symptômes est corrélée à la taille de la tumeur. La réduction préalable de la masse tumorale avant l'administration des CtC peut permettre de diminuer l'intensité du CRS.(27) La phase de conditionnement par chimiothérapie à visée lymphodéplétive peut contribuer à cette diminution.

Les symptômes du CRS évoquent un syndrome infectieux.(25) Les signes cliniques habituellement retrouvés sont : fièvre, asthénie, nausée, hypotension, détresse respiratoire, tachycardie, troubles neurologiques...(25) La gravité de ces symptômes est variable (grade 1 à 4), mais peut également entraîner le décès du patient (grade 5).(Figure 9) Deux études cliniques

ont d'ailleurs été suspendues par la FDA en septembre 2017 après le décès d'un patient des suites d'un CRS de grade 5. Ces deux études, AML123 et ABC123, évaluant le UCART123 dans la prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde et la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes, ont été réautorisées en novembre 2017, après diminution de la posologie de CtC et de cyclophosphamide.(28) Dans la plupart des cas, les symptômes du CRS, même de grade 4, sont réversibles.(27)

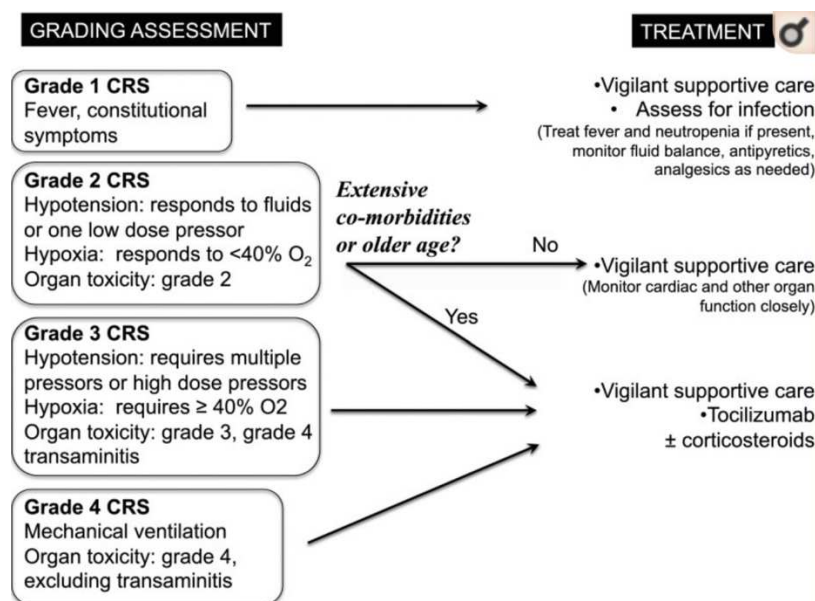


Figure 9: Syndrome de Relargage Cytokinique : Symptômes et prise en charge (29)

La prise en charge du CRS est réalisée en unité de soins intensifs (USI) et se base sur un traitement symptomatique (antipyrétiques, oxygénothérapie, amines vasopressives...) mais également sur la prise en charge spécifique de la surcharge cytokinique.(29)

Cette prise en charge spécifique est réalisée à l'aide de thérapeutiques immunosuppressives. Les deux principales classes utilisées sont les anti-interleukines et les corticoïdes, les deux étant éventuellement associées.(22,27)

a. Les anti-interleukines

Parmi les anti-interleukines, le tocilizumab (TCZ), un anti-interleukine 6 (anti IL-6), est le plus utilisé. Le TCZ se lie de manière spécifique à des récepteurs membranaires et des récepteurs solubles de l'IL-6. Cette fixation empêche l'interaction de la cytokine avec sa cible,

et inhibe donc la réponse inflammatoire, modérant les symptômes du CRS.(22,27,30) Les posologies de TCZ proposées par le RCP du Kymriah® sont équivalentes aux posologies habituellement utilisées en rhumatologie : 12mg/kg jusqu'à 30kg, 8mg/kg au-delà, sans dépasser 800mg.(31) Les RCP du Kymriah® et du Yescarta® recommandent de réadministrer le TCZ toutes les 8h en cas de non réponse, en se limitant à 4 administrations consécutives.

Un autre anti IL-6 peut également être utilisé : le siltuximab (STX). Le mécanisme d'action du STX est différent du TCZ. Le STX ne se fixe pas sur les récepteurs à IL-6, mais directement sur la cytokine, bloquant son action. Le STX apparaîtrait donc comme une alternative chez les patients ne répondant pas au TCZ.(32)

b. Les corticoïdes

En cas de résistance au TCZ, les corticoïdes peuvent être associés à l'anti-interleukine. Cette classe est utilisée en seconde ligne. Le TCZ semble avoir une action plus rapide sur les symptômes du CRS.(29) De plus, des doutes existent quant à la possibilité d'une inhibition de la prolifération des CtC par les corticoïdes. Cette classe est donc à utiliser dans les cas de résistances aux anti-interleukines avec toxicités importantes (grade 3-4).(29)

La méthyprednisolone est le corticoïde le plus utilisé et est préconisé dans les RCP du Kymriah® et du Yescarta®. La posologie proposée est de 2mg/kg par jour, éventuellement répartie en plusieurs administrations.

c. Autre

L'ibrutinib (Imbruvica), une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton, semblerait avoir une efficacité dans la prévention du CRS sans toutefois impacter la prolifération lymphocytaire. Cette activité serait liée à l'inhibition de la synthèse d'IL-2.(33) L'ibrutinib est habituellement indiqué dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique et certains types de lymphomes. Cependant, la littérature appuyant cette indication potentielle est rare et s'appuie notamment sur des modèles animaux. Aucune étude clinique chez l'homme n'a étudié cette indication.

Bien que potentiellement gravissime, le CRS est le reflet de l'activation lymphocytaire et de la prolifération des CtC. Ce syndrome est donc la signature de la réponse au traitement et est nécessaire à son activité antinéoplasique. Bien qu'il soit nécessaire d'en contenir les symptômes, aucun traitement prophylactique pour prévenir le CRS n'est donc actuellement indiqué.(25,29,32)

2. Syndrome de lyse tumorale (TLS)

Le syndrome de lyse tumoral (TLS) est une toxicité couramment rencontrée en oncologie, notamment lors d'une chimiothérapie. Le TLS est dû à la libération de matériel intracellulaire (protéines, ions...) lors de la lyse des cellules tumorales. Un des principaux risques liés au TLS est l'insuffisance rénale aiguë. Ce risque est prévenu par une bonne hydratation et la prise d'allopurinol.(25) Cependant, le TLS reste peu fréquent lors de l'utilisation de CtC, en raison de la multiplication lymphocytaire progressive.(25,31)

B. Mécanisme « ON target / OFF tumor »

Les toxicités "Sur cible / Hors tumeur" sont liées à la présence de l'Ag d'intérêt sur d'autres cellules que les cellules tumorales. Dans le cas de CtC anti-CD19 tels qu'utilisés en hématologie, le CD19 est présent sur une grande variété de cellules hématologiques, des pro-B jusqu'aux leucocytes matures. Cependant, cet Ag est absent des cellules souches hématopoïétiques (CSH), permettant une régénération cellulaire et une sortie d'aplasie.(22) Lors d'une étude clinique, cet EI fut d'ailleurs un critère d'évaluation secondaire permettant de suivre la réponse au traitement.(34) Des EI graves sont cependant possibles dans le cas où l'Ag d'intérêt serait exprimé par les tissus d'organes vitaux.(25)

Ce type de toxicité explique en partie la difficulté de l'extension des indications des CtC au-delà des hémopathies. Les Ag retrouvés dans les tumeurs solides, bien que surexprimés par les cellules tumorales, mais sont la plupart du temps également présents à la surface des cellules saines.(22) Dans le cadre d'une étude clinique, évaluant l'efficacité d'un CtC dans le cancer colorectal (CCR), l'Ag d'intérêt (ERBB2) était surexprimé par les cellules tumorales, mais également exprimé par l'épithélium pulmonaire sain. Un patient inclus dans l'étude est décédé d'une pneumopathie de grade 5 après administration du CtC.(35)

C. Neurotoxicité

Les signes cliniques de neurotoxicité sont multiples : confusion, aphasie, delirium, convulsion, coma.(25) L'origine précise de cette toxicité reste inconnue, un CRS pouvant lui-même être à l'origine de troubles neurologiques. Cependant, une infiltration de CtC dans le liquide céphalo-rachidien a été rapportée dans de nombreux cas, et pourrait être à l'origine de ces troubles.(25) Le lien entre la toxicité neurologique et l'infiltration centrale des CtC n'a pas été clairement établi.(36) Les troubles neurologiques peuvent donc être soit l'expression d'un CRS, soit d'une toxicité directe des CtC sur le système nerveux central.(37)

Des cas de neurotoxicités de grade 5 ont été observés au cours de l'étude ROCKET (Juno Therapeutics) évaluant un CtC dans la prise en charge de la LAL-B. Trois décès par œdème cérébral furent observés. La fludarabine utilisée lors de la phase de conditionnement fût un temps suspectée de permettre une expansion trop rapide des CtC. Après concertation avec la FDA, l'étude pu reprendre, comprenant une phase de conditionnement uniquement composée de cyclophosphamide. Cependant, deux cas supplémentaires d'œdèmes cérébraux furent observés malgré la suppression de la fludarabine, conduisant au décès d'un patient. L'étude fut définitivement interrompue.(25)

Dans cette indication, les corticoïdes semblent plus efficaces que le TCZ. Ceci peut être expliqué par le passage de la barrière hémato-encéphalique par les corticoïdes et non par les anti-interleukines.(25,29) La molécule la plus couramment utilisée est la dexaméthasone. Dans certaines études, une prophylaxie anticonvulsivante est administrée.(27)

D. Génotoxicité

La génotoxicité à long terme des CtC est incertaine. Des hypothèses proposent que le mécanisme de transfection du LT par un rétrovirus ou un lentivirus puisse déclencher une carcinogénèse à distance de l'administration de CtC.(20,22) Cependant, ce mécanisme n'a jamais été décrit.(22) D'autres mécanismes de transfection tel que l'électroporation seraient susceptibles de remplacer la transfection virale si la génotoxicité à long terme venait à être démontrée.(38) Dans ce contexte, certaines recommandations prévoient le suivi des patients sur une période pouvant aller jusqu'à 15 ans, afin de détecter des signes de carcinogénicité de ces nouvelles thérapies.(39)

Le RCP du Yescarta® n'évoque aucune étude de carcinogénicité. Le RCP du Kymriah® mentionne des études *in vitro* sur cellules humaines qui n'ont pas apporté la preuve d'une immortalisation cellulaire. Une étude *in vivo* sur des populations de souris n'a pas montré de développement cellulaire anormal pouvant évoquer une carcinogénèse. Cependant, cette étude dispose d'un suivi de seulement 7 mois.

V. Adaptation de la PUI

De par la complexité du circuit hospitalier des CtC (Figure 10), et du rôle inédit de la PUI dans la gestion de médicaments cellulaires d'origine humaine, les PUI devront adapter leurs organisations, compétences et éventuellement infrastructures. Cependant, afin que les unités thérapeutiques d'études cliniques, et ultérieurement les spécialités AMM, soient manipulées dans des conditions optimales, des recommandations spécifiques et adaptées sont indispensables.

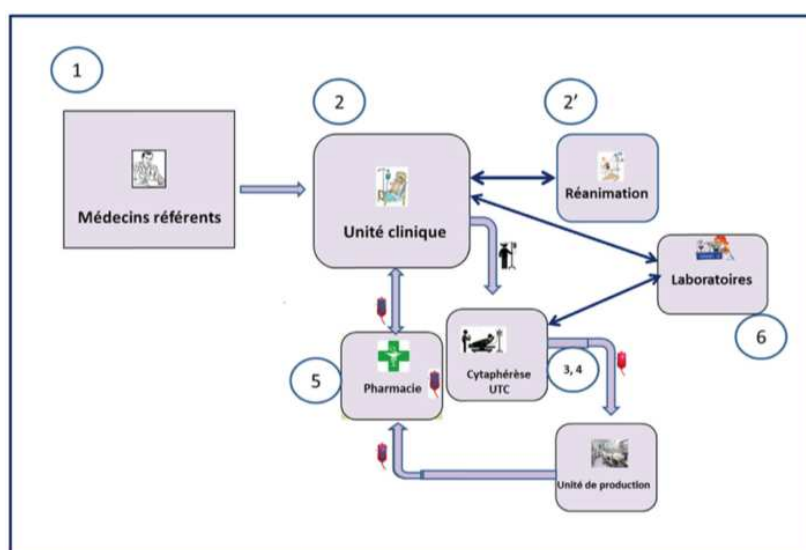


Figure 10: Acteurs impliqués dans une étude clinique CAR t-Cell (18)

A. Recommandations émergentes

Le groupe de travail « ATPM Working Party » émanant du National Health Service (NHS) britannique, a édité en décembre 2017 une recommandation de gestion des CtC à destination des pharmaciens exerçant en établissements de santé.(26)

D'autre part, des pistes de recommandations appliquées aux PUI ont été proposées en octobre 2017 par la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)(18).

Ces recommandations qui prennent la forme de « feuilles de route » et sont spécifiques aux CtC, rejoignent et complètent les recommandations plus généralistes éditées par la SFPO en 2015.(10)

1. Approvisionnement

Contrairement aux thérapeutiques habituelles dont l'approvisionnement est réalisé par commande au laboratoire, les cellules autologues doivent être dans un premier temps prélevées chez le patient. De la qualité du prélèvement dépendra la qualité du produit final.

Le groupe de travail du NHS recommande la recherche de pathologies infectieuses le jour du prélèvement afin d'en garantir la qualité. Il est proposé par le groupe que cet élément puisse faire partie intégrante de la validation qualité réalisée par le pharmacien du centre hospitalier.

Le groupe évoque également les problématiques d'identitovigilance particulièrement critiques dans le domaine des CtC. Cette criticité majeure provient de deux éléments principaux : la complexité du circuit logistique et les conséquences cliniques en cas d'erreur d'identitovigilance. Les centres autorisés à prendre en charge les prélèvements sont peu nombreux. Actuellement, tous les prélèvements d'une étude clinique sont gérés par un site unique, prenant en charge l'intégralité des prélèvements patients de l'étude. Une procédure garantissant le respect de la traçabilité est alors centrale. Les patients étant immunodéprimés lors de l'administration des CtC, une erreur d'identitovigilance (administration d'une poche destinée à un autre patient), conduirait à une réaction type Graft Versus Host (GVH) potentiellement fatale. De plus, une poche étant utilisée par erreur, un deuxième patient pourrait également être impacté. Le groupe de travail propose que le pharmacien responsable s'assure de la qualité de la traçabilité des prélèvements.

2. Réception

Les deux recommandations évoquent les spécificités soulevées par les « dry shippers » contenant la poche de perfusion. Les dry shippers sont des containers prévus pour le transport à très basses températures. Ceux-ci sont composés d'une paroi interne poreuse capable d'absorber de l'azote sous forme liquide, puis de la restituer sous forme vapeur sur une période de plusieurs jours. Cette vapeur d'azote permet de maintenir l'enceinte du container à très basse température.

Dans le cas où la PUI dispose d'une zone de compatible avec le stockage en vapeurs d'azote,(40) le container pourra être stocké à la pharmacie pendant plusieurs jours, le temps du conditionnement du patient. Les dry-shippers ayant une autonomie limitée, le groupe du SFGM-TC souligne la nécessité d'obtenir une copie du certificat de validation du dry-shipper, mentionnant son autonomie. L'autonomie du dry shipper étant dépendante de la qualité de son

chargement en azote, la température devra être monitorée. Afin d'assurer une bonne coordination, la péremption du dry-shipper devra être communiquée au médecin référent.

Ce stockage devra être réalisé en locaux ventilés. Le personnel devra également être formé à la manipulation du matériel ainsi que à la lecture des températures. L'accès au local doit être sécurisé et doit porter une signalisation appropriée.(40)

3. Conditionnement patient

Le conditionnement patient, notamment par fludarabine et cyclophosphamide ne devra être débuté qu'après réception de la poche de CtC. La dispensation des chimiothérapies à visée lymphodéplétive ne devra être réalisée qu'après validation des conditions de transport et de l'absence de défaut qualité majeur tel qu'une rupture de poche qui pourraient rendre le produit inutilisable. Les deux groupes proposent que la vérification de l'intégrité de la poche de CtC soit tracée lors de la validation pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapie de conditionnement.

4. Préparation avant administration

En fonction de la stabilité après décongélation, la poche pourra être soit décongelée à la pharmacie, soit directement au lit du patient. La décongélation devant se faire habituellement à 37°C, l'utilisation d'une sonde calibrée permettant une mesure fiable de la température est conseillée. Le groupe du SFGM-TC évoque également la possibilité d'une coopération entre la PUI et une unité de thérapie cellulaire (UTC) dans le cas où la pharmacie n'aurait pas les moyens de prendre en charge la décongélation de la poche. Cette coopération doit faire l'objet d'une convention validée par l'ARS.

5. Effets indésirables

La pharmacie devra détenir un stock suffisant de corticostéroïdes et d'agents anti IL-6 pour permettre la prise en charge des effets indésirables des CtC. Le groupe de la SFGM-TC précise qu'il est préférable que ces agents immunosuppresseurs soient mis en dotations dans les services concernés.

En l'absence de recommandations de l'ANSM, les éléments apportés par ces deux groupes de travail apportent des éléments de réflexion quant aux bonnes pratiques de prise en charge pharmaceutique des CtC. Les AMM délivrées par la FDA aux Kymriah® et Yescarta® faisant mention d'une certification obligatoire des centres hospitaliers, il est probable qu'un tel

dispositif soit également mis en place en Europe lorsque les AMM centralisées seront accordées.

B. Certification FACT-JACIE

1. Définition

Le JACIE (Joint Accreditation Committee of ICST Europe and EBMT) est un programme européen dont l'objectif est de proposer des recommandations internationales minimales aux centres réalisant des greffes de cellules souches allogéniques ou autologues.⁽⁴¹⁾ Ce programme est adapté de son équivalent Américain : le FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy). Les deux entités proposent dorénavant des recommandations communes touchant l'ensemble des acteurs et structures concernés par la greffe de cellules souches.

2. Contexte

Dans l'hypothèse d'une certification préalable à l'utilisation de CtC par les centres hospitaliers, celle-ci pourra s'inspirer des recommandations actuelles du JACIE.

La SFGM-TC préconise que l'ensemble des acteurs impliqués dans le circuit des CtC soient accrédités JACIE.

Les principaux centres français sont d'ores et déjà accrédités de par leurs activités de greffes de cellules souches. L'accréditation est accordée par secteur : « Service clinique », « Prélèvement », « Laboratoire », « Unité de thérapie cellulaire »... (Figure 11)

INTER-REGION CENTRE EST

CLERMONT-FERRAND

C.H.U. ESTAING *ACCREDITE*

1 place Lucie Aubrac, 63003 CLERMONT FERRAND Cedex 01

CODE CENTRE : 24 (A)

Service d'Hématologie et oncologie Pédiatrique (SHOP) , Aphérèse

Centre de Biothérapie d'Auvergne, Banque de cellules ☎ 04 73 75 00 60 📠 04 73 75 00 59

Partie Prélèvement / Transformation

Référent JACIE : Justyna KANOLD LASTAWIECKA

☎ 04 73 75 00 63

jkanold@chu-clermontferrand.fr

P. HALLE, Responsable Qualité

☎ 04 73 75 00 62

phalle@chu-clermontferrand.fr

D. ROUDEIX, Ingénieur Qualité

☎ 04 73 75 06 91

droudeix@chu-clermontferrand.fr

Service d'Hématologie et oncologie Pédiatrique (SHOP) ☎ 04 73 75 00 09 📠 04 73 75 00 04

Partie Clinique

Référent JACIE : Justyna KANOLD LASTAWIECKA

☎ 04 73 75 00 63

jkanold@chu-clermontferrand.fr

D. ROUDEIX, Responsable Qualité

☎ 04 73 75 06 91

droudeix@chu-clermontferrand.fr

Service de Thérapie Cellulaire et d'Hématologie Clinique Adulte

☎ 04 73 75 00 74 📠 04 73 75 22 91

Partie Clinique

Professeur Jacques-Olivier BAY, Chef de service, jobay@chu-clermontferrand.fr

Référent JACIE : Aurélie CABRESPINE

☎ 04 73 75 07 71

acabrespine@chu-clermontferrand.fr

Laboratoire d'Hématologie Biologique ☎ 04 73 75 03 68 📠 04 73 75 02 15

Contrôle de Qualité des Produits cellulaires

Professeur Marc BERGER, Chef de Service

☎ 04 73 75 03 68 📠 04 73 75 02 15

mberger@chu-clermontferrand.fr

Nathalie BOIRET-DUPRE, PH, Responsable CQ

☎ 04 73 75 03 68 📠 04 73 75 02 15

nboiret@chu-clermontferrand.fr

EFS Auvergne Loire, Site Clermont-Ferrand ☎ 04 73 75 17 51 📠 04 73 75 18 89

Activité : Centre DVMO et Centre Receveur

30 place Henri Dunant - 63000 CLERMONT FERRAND

Référent JACIE : Fabienne QUAINON (histocompatibilité)

☎ 04 73 15 20 40

fabienne.quainon@efs.sante.fr

Figure 11: Certification JACIE par secteur(42)

Cependant, les PUI ne sont pas accréditées JACIE en tant que tel. L'essor des thérapies cellulaires adoptives, considérées comme MTI, donc de responsabilité pharmaceutique, pourrait mener à considérer l'accréditation du secteur pharmacotechnie de la PUI en tant que secteur à part entière. Cependant, de par le coût important d'une telle certification, celle-ci devra être envisagée au regard du rôle accordé à la pharmacie.

3. Certification JACIE de la PUI

Le manuel de certification FACT-JACIE présente les exigences concernant les différents acteurs impliqués dans la thérapie cellulaire.(43)

Le manuel préconise que les pharmaciens impliqués dans un programme de thérapie cellulaire suivent une formation spécifique à cette activité. Cette formation pouvant aborder des thèmes tels que : l'oncohématologie, les processus de thérapie cellulaire, la prophylaxie anti-infectieuse, la gestion des effets indésirables spécifiques etc. S'agissant d'un secteur en évolution permanente, cette formation devra également être complétée par de la formation continue sous forme de développement professionnel continu (DPC).

Le pharmacien devra également participer à l'élaboration et au suivi du système d'assurance qualité notamment sous forme de procédures, documents de traçabilité, listes des personnels qualifiés pour participer aux activités de thérapie cellulaire etc.

La version actuelle du manuel ne mentionne pas clairement les caractéristiques attendues de la PUI en termes d'infrastructure. Ceci peut être expliqué par le fait qu'actuellement, une grande partie des activités de thérapie cellulaire est gérée exclusivement par les UTC. Cependant, dans le cas où la réception, le stockage ainsi que la décongélation des poches de CtC seraient réalisés à la pharmacie, les exigences décrites à la section « Processing Facility » du manuel JACIE pourraient être appliquées aux PUI.

Un local dédié servant au stockage devra être équipé d'oxymètres afin de prévenir les risques d'asphyxie dues à la présence de vapeurs d'azote. L'accès à ce local devra être sécurisé. Toutes les manipulations devront être effectuées en ZAC, dont la classe devra être adaptée au type de manipulations effectuées. Le manuel propose l'utilisation de PSM classe A dans un environnement de classe D ou supérieur. Le nettoyage des locaux devra être tracé et faire l'objet d'une procédure dédiée. S'agissant de produits d'origine humaine, des EPI adaptés, notamment gants, masque et lunettes, devront être utilisés lors de la manipulation des poches. Une procédure adaptée devra être disponible en cas d'exposition accidentelle.

VI. Financement

La difficulté de la mise en œuvre pratique des CtC n'est pas uniquement liée à la complexité du circuit logistique. Le coût considérable de ces nouvelles thérapies engendre également des problématiques quant à leur financement par les systèmes de santé concernés.

A. Tarif commercial

Aux États-Unis, premier pays ayant accordé une AMM au Kymriah® et au Yescarta®, leurs coûts sont respectivement de 475.000\$ (398.000€) et de 373.000\$ (312.000€).(44) Cependant, ces chiffres n'englobent que le coût du médicament seul. En prenant en compte le coût de l'hospitalisation, de la phase de conditionnement ou de la prise en charge des effets indésirables, certaines études estiment que le coût global d'une procédure pourrait dépasser 1.000.000\$ (837.000€).(45)

B. Efficience et soutenabilité

L'Institute for Clinical and Economic Review (ICER)(44) a réalisé une étude médico-économique visant à évaluer le rapport coût efficacité des CtC selon une approche QALY (Quality-Adjusted Life Year). Lors de l'étude de nouvelles thérapeutiques, l'ICER se base sur deux seuils : l'efficience et la soutenabilité. Premièrement, le coût par QALY ne doit pas dépasser 150.000\$, seuil au-delà duquel un traitement ne sera plus considéré comme efficient. Deuxièmement, le coût total annuel alloué par le système de santé américain à une nouvelle thérapeutique ne doit pas dépasser 915.000.000\$. Au-delà de ce seuil, la thérapeutique ne sera plus considérée comme « supportable » par le système de santé, quel que soit son efficience.

1. Cas du Kymriah®

Selon l'ICER, le Kymriah® atteint 45.871\$/QALY. De plus, de par le faible nombre de patients annuellement concernés, le budget global alloué à ce traitement ne dépasse pas le seuil de soutenabilité. Le Kymriah® est donc considéré par l'ICER comme efficient et soutenable économiquement.

2. Cas du Yescarta®

Le Yescarta® de son côté, montre un coût par QALY de 136.078\$. On peut noter que l'efficience du Kymriah® semble supérieure au Yescarta® malgré le tarif commercial plus élevé du Kymriah®. Ceci est dû notamment à la facturation à la performance consentie par Novartis lors de la commercialisation du Kymriah®. Le Yescarta® ne dépassant pas le seuil de 150.000\$/QALY, il est considéré comme efficient. Cependant, en raison d'une population cible plus large (lymphome), le budget nécessaire à la prise en charge de l'ensemble des patients dépasse largement la limite maximale. Selon l'ICER, afin de respecter le seuil, seul 38% des patients pourraient être pris en charge annuellement.

Les problématiques de soutenabilité liées aux CtC évoquent le coût de prise en charge de certaines pathologies orphelines. Le coût de traitements tels que l'eculizumab (Hémoglobineurie Paroxystique Nocturne) ou l'elaprase (Syndrome de Hunter), de l'ordre de 300.000€ annuel sont du même ordre de grandeur qu'une administration de CtC.

médicaments	population cible (HAS)	cout annuel par patient estimé en euros
Soliris	600	350 000
Elaprase	100	300 000
Naglazyme	20	300 000
Myozyme	150	250 000
Replagal	300	170 000
Fabrazyme	300	160 000
Aldurazyme	150	160 000
Kuvan	230	85 000
Firdapse	300	45 000

Figure 12: Pathologies orphelines, coût annuel et population cible(46)

Cependant, contrairement aux pathologies orphelines de prise en charge chronique, les CtC ne sont administrés qu'une seule fois par patient. Bien que particulièrement élevés, les coûts engendrés par les CtC semblent donc comparables aux coûts liés à certaines pathologies orphelines. L'étendue de la population cible des CtC, sera à évaluer au regard de la place qui leur sera octroyée dans la stratégie thérapeutique des pathologies ciblées. Le positionnement des CtC au sein des lignes de traitement aura donc un impact important sur leur soutenabilité financière.

C. Modalités de financement

De par l'enjeu économique majeur soulevé par les CtC, plusieurs modalités de financement furent élaborées. Certaines d'entre elles ont déjà été mises en œuvre, d'autres sont des propositions formulées par les autorités de santé, notamment de Grande-Bretagne.

1. Financement à la performance

Lors de la commercialisation du Kymriah®, un financement à la performance fût négocié avec la FDA.(47) Le médicament n'est facturé qu'en cas de réponse au traitement à un mois. L'étude médico-économique menée par l'ICER montre d'ailleurs l'efficacité de ce dispositif en termes d'efficience.(44)

Cependant, l'élaboration d'un critère de jugement cliniquement pertinent ainsi que le délai de son évaluation après administration sont deux paramètres cruciaux conditionnant l'efficacité d'un tel dispositif.(44)

2. “Lifetime Leasing”

Le principe de « lifetime leasing » ou « location à vie » fut proposé par le National institute for health and care excellence (NICE) en 2016 pour répondre aux tarifs particulièrement élevés des CtC.(48) Il s’agit d’une méthode de financement dérivée du paiement à la performance. A ceci près que l’efficacité n’est pas évaluée selon un critère clinique évalué à un mois, mais selon la survie du patient. Le NICE propose que le laboratoire soit rémunéré tous les mois jusqu’au décès du patient. Le tarif final de l’administration sera donc variable en fonction de la survie du patient, et donc de l’efficacité du traitement au cas par cas.

Ici, le critère majeur conditionnant la réussite de ce dispositif est le montant de la rémunération mensuelle touchée par le laboratoire, ainsi qu’un éventuel seuil au-delà duquel l’administration sera considérée comme financée.

3. “Indication specific pricing”

Le « coût à l’indication » permet de faire varier le prix du médicament en fonction de l’indication traitée. L’efficacité de certains médicaments n’étant pas égale en fonction de la pathologie traitée, certaines sources évoquent la possibilité de rémunérer le laboratoire à la hauteur du bénéfice attendu pour une pathologie donnée.(49)

Novartis a intégré ce mécanisme au financement du Kymriah® à l’occasion de l’extension de son AMM à la prise en charge des lymphomes à cellules B réfractaires ou en rechute en mai 2018. Le tarif appliqué à l’indication historique (LAL-B) reste inchangé (475.000\$), mais le tarif appliqué à la prise en charge du lymphome est de 373.000\$ (313.000€).(50) Par ce mécanisme, Novartis s’aligne sur son concurrent pour l’indication « lymphome » et tente de lever en partie le frein souligné par l’ICER concernant la taille de la population « lymphome » et le risque de dépassement du seuil de soutenabilité.

En fonction des modalités de financement retenues, la facturation de la thérapie pourra prendre différentes formes. Ces spécificités devront être prises en compte et auront un impact sur la gestion financière effectuée par les PUI.

VII. Conclusion

Les CtC représentent une voie d'avenir dans la prise en charge des hémopathies malignes mais engendrent des problématiques nouvelles. Les conditions de conservation et la méthode de préparation particulière devront faire l'objet de procédures validées. Une parfaite synchronisation entre l'unité de soin et la PUI devra être assurée afin de respecter les délais entre conditionnement patient et administration. De plus, les PUI devront s'assurer de détenir les stocks suffisants d'immunosuppresseurs afin de permettre la prise en charge des EI spécifiques. Lors de la mise à disposition de spécialités ayant une AMM, le respect de ces exigences par les PUI pourra faire l'objet d'une certification de la part du laboratoire. Enfin, les tarifs particulièrement élevés de ces nouvelles thérapies, feront sans doute l'objet de modalités de financement particulières qui auront un impact sur la gestion budgétaire des établissements de santé.

Partie III : Gestion des MTI par les PUI - Enquête nationale

I. Objectif

Les MTI représentent un nouveau défi pour l'ensemble des acteurs impliqués dans le parcours de soins, notamment en oncologie. Les pharmacotechnies de PUI peuvent être sollicitées pour la réalisation de préparations dans le cadre d'études cliniques, mais également à l'avenir dans le cadre de médicaments AMM. De par leurs spécificités, les MTI doivent être manipulés dans des conditions particulières qui font l'objet de recommandations émergentes. L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux des pratiques des unités de pharmacotechnies prenant en charge des MTI.

II. Matériel et méthode

L'enquête, sous la forme d'un formulaire Google Forms®, a été menée du 5 février 2018 au 30 avril 2018. L'ensemble des CLCC, des CHU, des établissements de l'AP-HP et de l'AP-HM furent sollicités. L'enquête est constituée de 32 items, disponibles en annexe 11.

Les items évalués peuvent être regroupés en trois catégories :

- La première catégorie est générale. Elle vise à évaluer le nombre d'établissements concernés par les MTI, à répertorier les difficultés rencontrées ou les freins à la mise en place d'études cliniques « MTI ».
- La deuxième catégorie évalue les conditions de manipulation des virus oncolytiques : conservation, type de ZAC, gestion de déchets etc.
- La dernière catégorie aborde les CtC. Sont abordées les principales étapes impliquant la PUI : conservation du CtC, décongélation, transport ou mise à disposition des immunosuppresseurs.

III. Résultats

A. Centres participant à l'étude

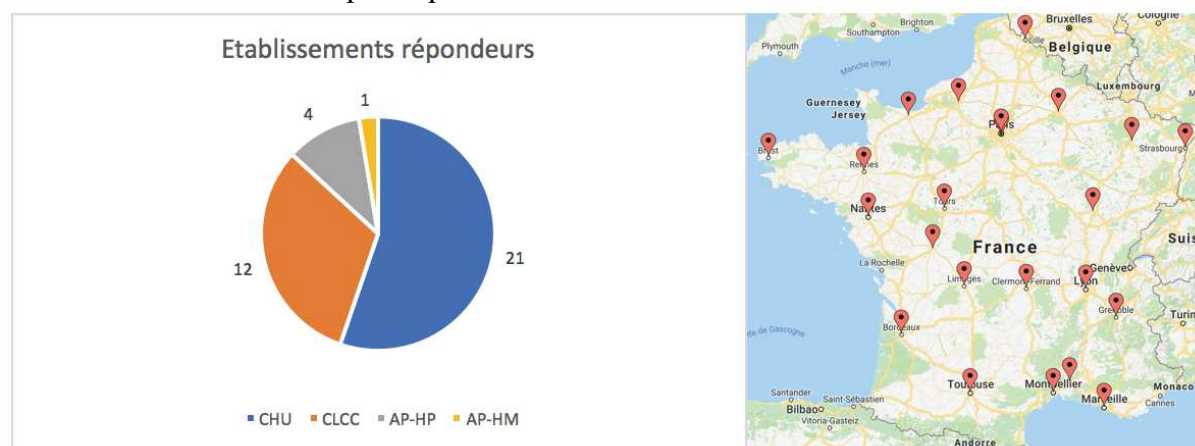


Figure 13: Types d'établissements et localisations

Au total, 38 centres ont participé à l'enquête. Parmi ces centres, nous comptons 55% de CHU, 32% de CLCC et 13% de centres appartenant à l'AP-HP ou à l'AP-HM. Le type d'établissement ayant répondu ainsi que leur localisation géographique sont présentés en Figure 13.

B. Généralités

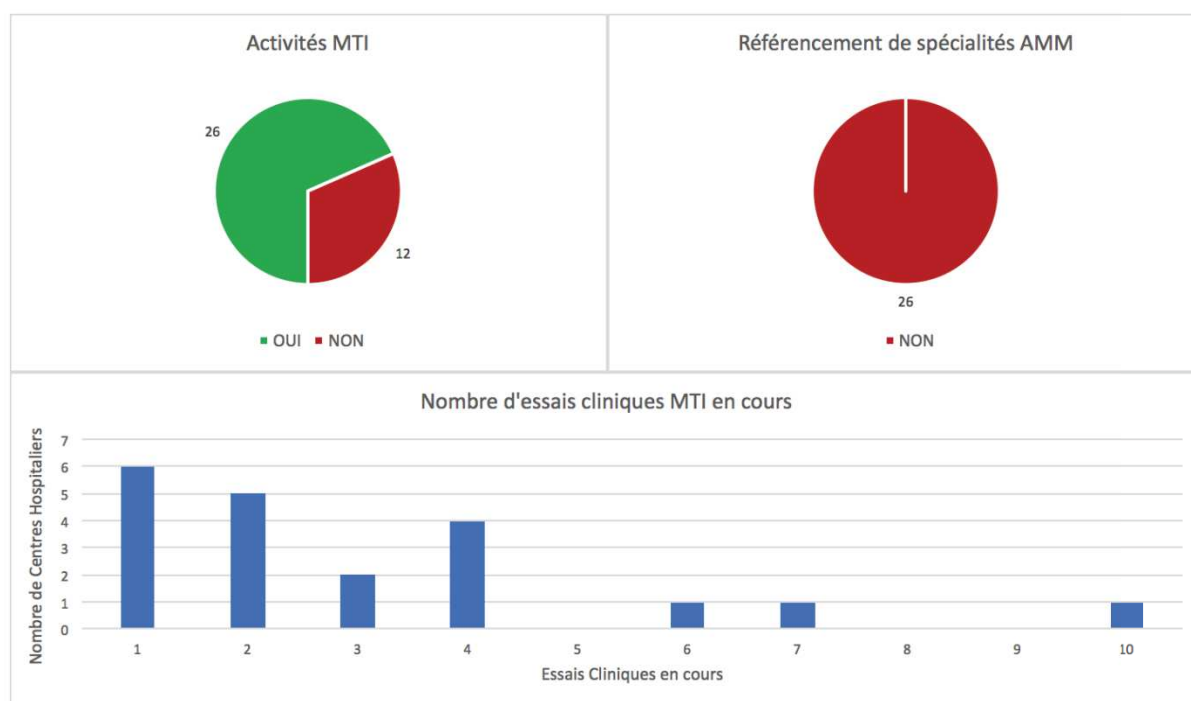


Figure 14: Proportion de CH concernés

Parmi les 38 centres ayant répondu à l'enquête, 26 (68%) gèrent actuellement au moins un essai clinique impliquant un MTI. Aucun établissement n'a référencé de MTI possédant une AMM. En moyenne, les centres concernés par les MTI gèrent 3 études cliniques (médiane : 2).

C. Prise en charge des virus oncolytiques

1. Types de virus

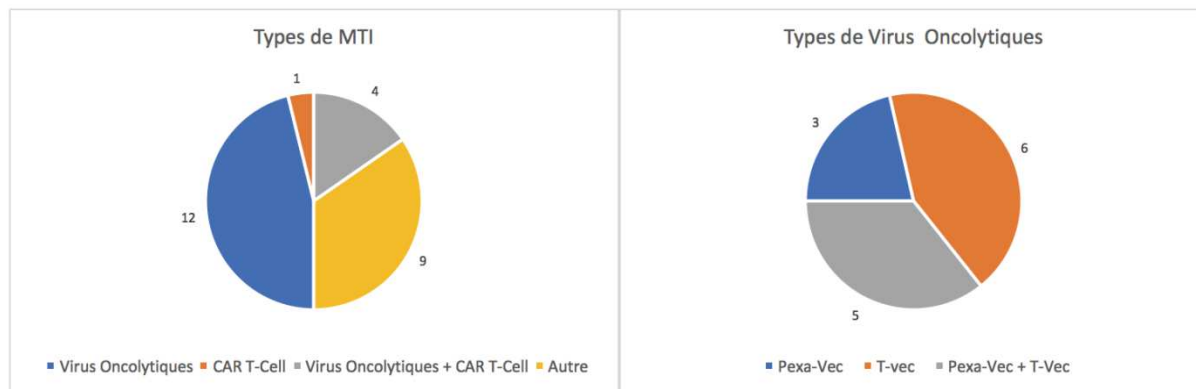


Figure 15: Types de MTI à l'étude

Parmi les 26 centres concernés, 12 gèrent uniquement des virus oncolytiques, 4 uniquement des CtC, 1 centre gère les deux et 9 centres sont concernés par d'autres types de MTI. Parmi ces autres médicaments, nous retrouvons notamment les virus immunothérapeutiques développés par Transgene (TG4010, TG4001, TG1050...).

Parmi les 16 centres prenant en charge des VO, 14 ont indiqué la nature du virus concerné. Parmi ces 14 centres, seuls deux types de virus sont retrouvés : le Pexa-Vec et le T-Vec.

2. Conservation

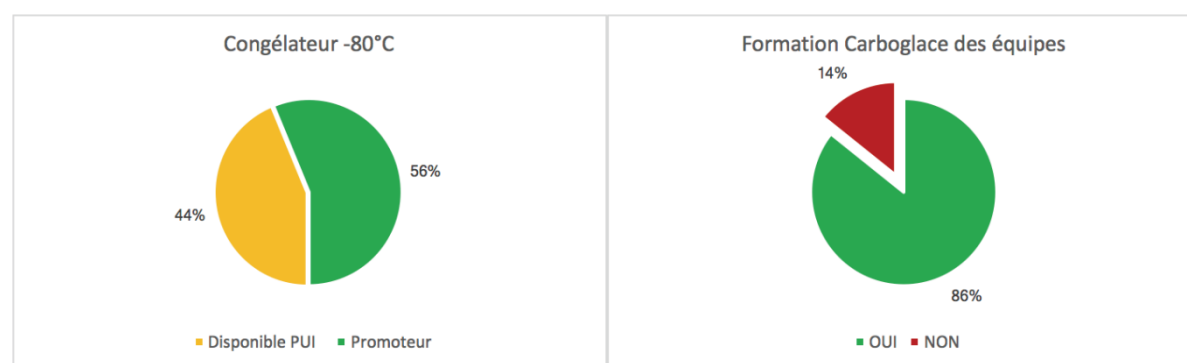


Figure 16: Problématiques liées aux conditions de conservation

Les virus oncolytiques devant être conservés aux alentours de -80°C, un congélateur spécifique doit être disponible. S'agissant de conditions de conservations inhabituelles, 56% des PUI durent faire appel au promoteur de l'étude pour obtenir un congélateur adapté.

Lors de leur transport, les flacons de suspension virale sont conservés dans de la carboglace. La manipulation de ce matériel pouvant présenter des risques, une formation adaptée doit être dispensée aux équipes concernées. Cette formation a été réalisée dans 86% des centres où de la carboglace est manipulée.

3. Environnement

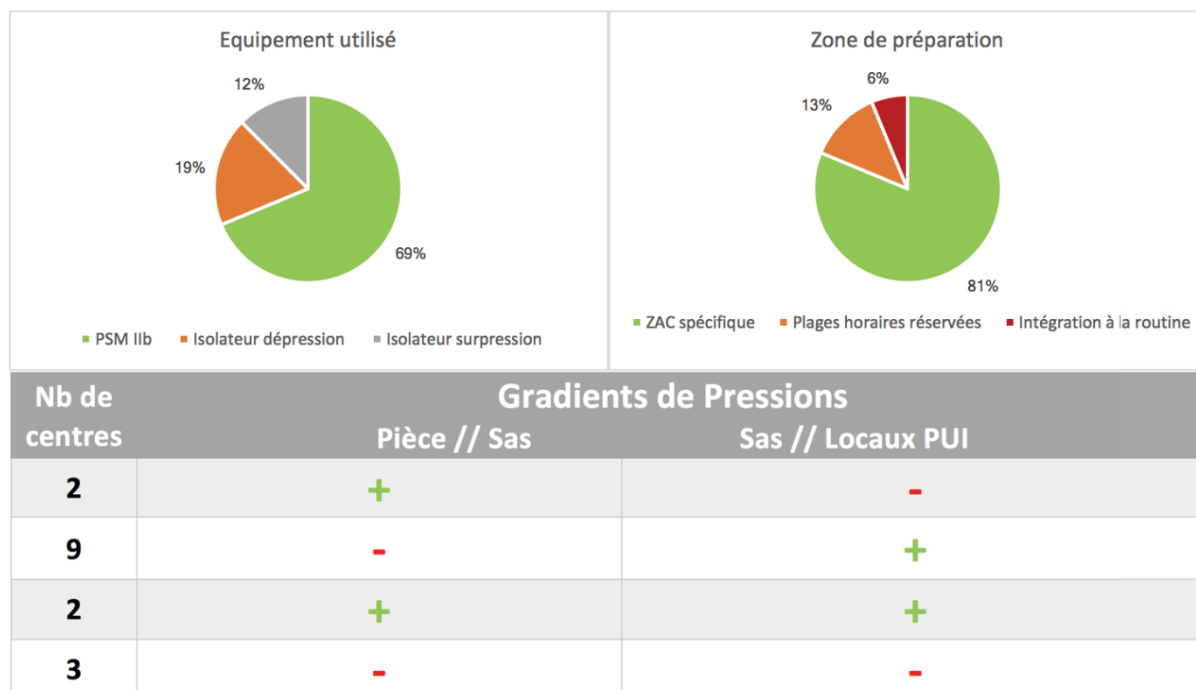


Figure 17: Environnement de manipulation des virus oncolytiques

L'équipement le plus fréquemment utilisé pour manipuler les virus oncolytiques est le PSM IIb (11 centres). Des isolateurs en dépressions et en surpressions sont utilisés respectivement dans 3 et 2 centres.

Une ZAC spécifique aux MTI a pu être aménagée dans 13 centres. 2 centres ont fait le choix de réserver des plages horaires à la manipulation de MTI au sein de la ZAC utilisée en routine. Par ailleurs, 1 centre a intégré les virus oncolytiques à sa routine dans un isolateur en dépression dédié temporairement.

Bien que dédiée à la préparation de MTI, la ZAC prévue pour cette activité peut éventuellement être intégrée aux procédures dégradées de l'activité de production de chimiothérapies.

La cascade de pression est un critère déterminant pour assurer le confinement des OGM ainsi que le respect de la norme ISO. 9 centres utilisent une pièce de préparation en dépression par rapport à un sas d'entrée en surpression par rapport au reste de la PUI. 2 centres ont fait le choix inverse. 3 centres possèdent une salle en dépression par rapport à un sas également en dépression par rapport au reste de la PUI. Cette configuration peut mettre à mal la classe de

propreté de la pièce de préparation. Enfin, 2 centres utilisent une pièce de préparation en surpression par rapport à un sas également en surpression par rapport au reste de locaux. Dans ce cas, le risque est un défaut de confinement de l'OGM.

4. Gestion des déchets

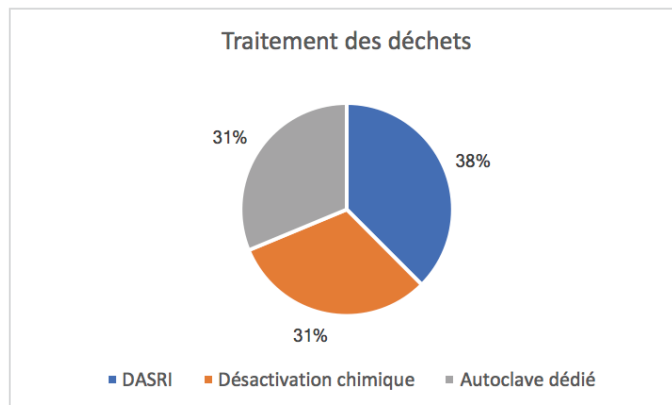


Figure 18: Gestion des déchets

Pour les OGM de classe 1, une destruction en filière DASRI standard est possible sous réserve de faire apparaître la mention OGM sur le fût. Environ un tiers des centres pratiquent ainsi. Un tiers des centres réalise une désactivation chimique avant destruction, le dernier tiers à recours à un autoclave dédié. Ces techniques de désactivation sont nécessaires dans le cas d'OGM de classe 2.

D. Prise en charge des CAR t-Cell

1. Type d'établissement

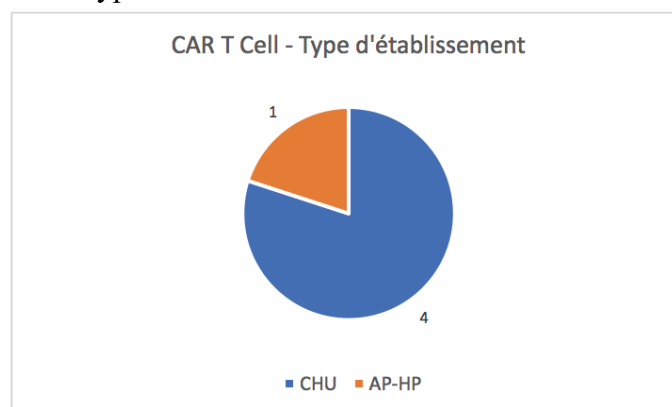


Figure 19: Types d'établissements participant à une étude CtC

Aucun CLCC n'ayant répondu à l'enquête ne participe à une étude impliquant un CtC. Seuls 5 centres sur 38 déclarent participer à ce type d'essai, soit 13% des centres ayant répondu à l'enquête. Parmi ces 5 centres, nous comptons 4 CHU et un établissement faisant partie de l'AP-HP.

2. Circuit pharmaceutique

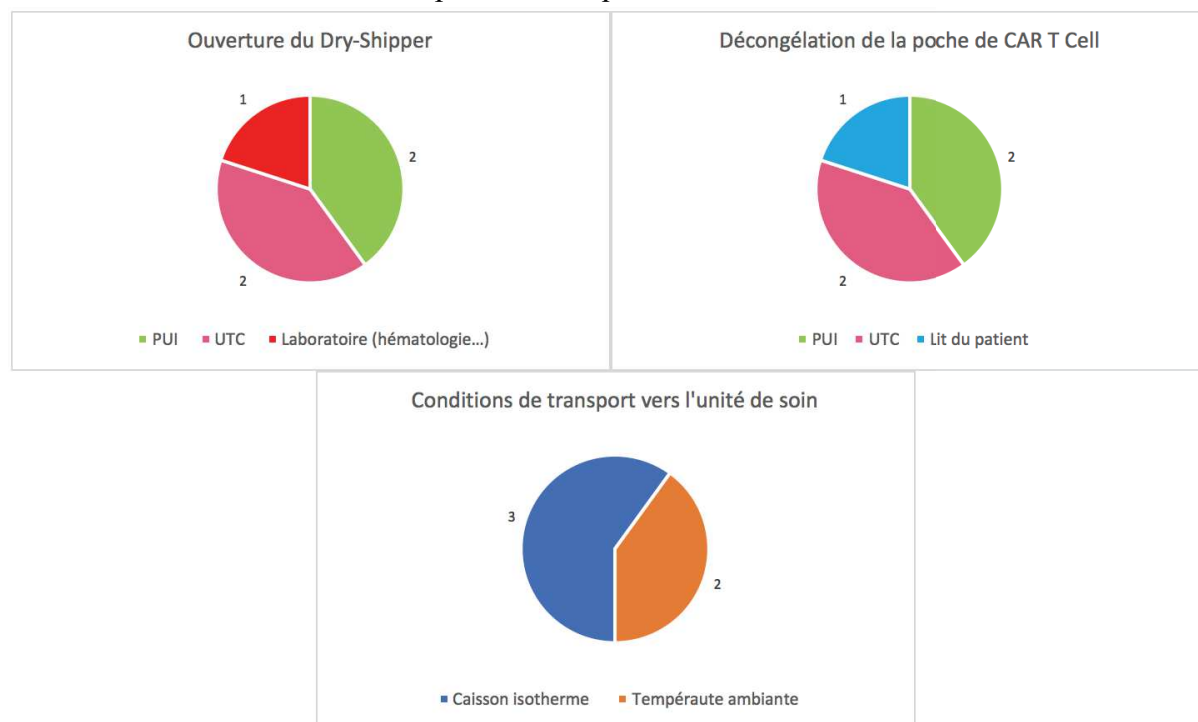


Figure 20: Conditions de décongélation et d'acheminement des CtC

Les trois étapes principales de « préparation » sont effectuées différemment d'un centre à l'autre.

La conservation et l'ouverture du dry-shipper sont effectuées soit à la pharmacie, soit au sein de l'UTC du centre hospitalier, soit au sein d'une autre structure tel qu'un laboratoire d'hématologie. Les UTC ont l'expérience de la manipulation de ce type de matériel en routine. Dans les cas où cette étape est réalisée à la pharmacie, une formation suffisante doit être dispensée aux personnels impliqués.

De même, la décongélation de la poche n'est pas toujours effectuée au même endroit. Elle peut être réalisée à la PUI ou au sein de l'UTC. Dans les cas où la stabilité de la préparation après décongélation est courte, la poche peut également être traitée directement au lit du patient.

Enfin, le transport de la préparation du lieu de stockage vers l'unité de soins est réalisé soit dans un caisson isotherme, soit à température ambiante. Cependant, la durée de transport étant courte, les deux possibilités sont envisageables et ont été validées par les promoteurs.

3. Gestion du CRS

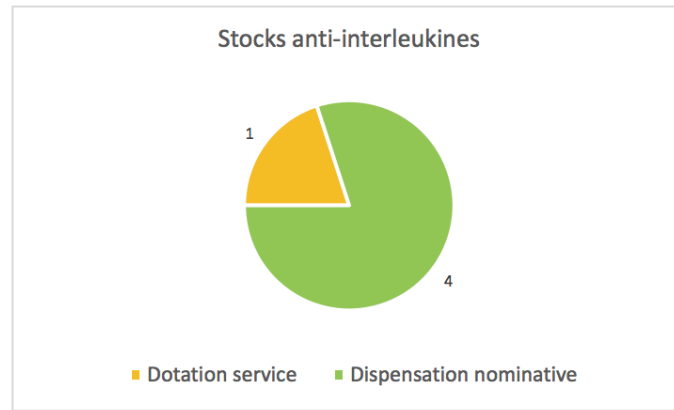


Figure 21: Lieu de stockage des anti-interleukines

Les stocks de TCZ et de STX sont la plupart du temps détenu à la pharmacie et font l'objet d'une dispensation nominative. L'indication de prise en charge du CRS a d'ailleurs dans certains centres été ajoutée à la liste des indications « Groupe IV » du TCZ ou STX. Dans les cas où les stocks sont détenus à la pharmacie, une dispensation rapide doit être possible à tout moment. Certains centres ont communiqué sur cette indication spécifique auprès des internes de pharmacie en vue d'une éventuelle dispensation en garde.

E. Personnels impliqués

1. Formation

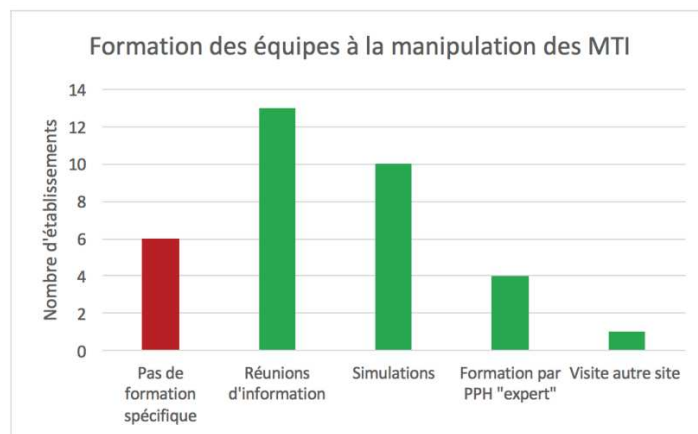


Figure 22: Types de formations apportées aux équipes

La plupart des PUI ont mis en place des formations spécifiques aux MTI à destination de leurs équipes. Ces formations peuvent prendre différentes formes. Le type de formation le plus fréquemment retrouvé est la réunion d'information permettant de présenter le MTI, son mécanisme d'action, précaution de manipulation, effets indésirables éventuels etc.

Des séances de simulations sont également fréquemment organisées. Ces séances permettent de réaliser des préparations « à blanc » afin de reproduire les gestes qui seront à

effectuer lors de la préparation réelle. Ces séances permettent de sécuriser la manipulation réelle, mais également de rassurer les équipes concernées.

Certaines PUI ont également recours à des PPH ayant déjà manipulé des MTI. Il peut être efficace de s'appuyer sur leur expérience. La visite d'autre site réalisant d'ores et déjà des préparations équivalentes peut également faire partie de la formation.

2. Appréhensions

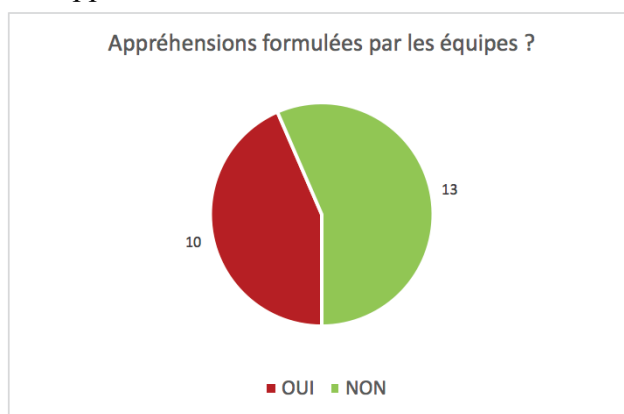


Figure 23: Appréhension des équipes

Dans un peu moins de la moitié des PUI, les équipes ont exprimé des réticences ou inquiétudes quant à la mise en place d'une étude clinique impliquant un MTI dans leur centre. Les principales sources d'appréhension sont le statut d'OGM du médicament, la toxicité en cas de contamination lors de la manipulation et la cumulation des risques avec d'autres activités (chimiothérapie, radiopharmacie...). Dans le cas des CtC, la principale inquiétude est liée à la courte stabilité du médicament une fois décongelée. Les équipes évoquent également l'impression de n'être pas assez informées sur les caractéristiques de ces nouveaux médicaments. Ce dernier élément confirme la nécessité d'organiser une formation suffisante ainsi que de mettre à disposition des équipes des éléments d'information.

F. Freins à la mise en place d'études cliniques MTI

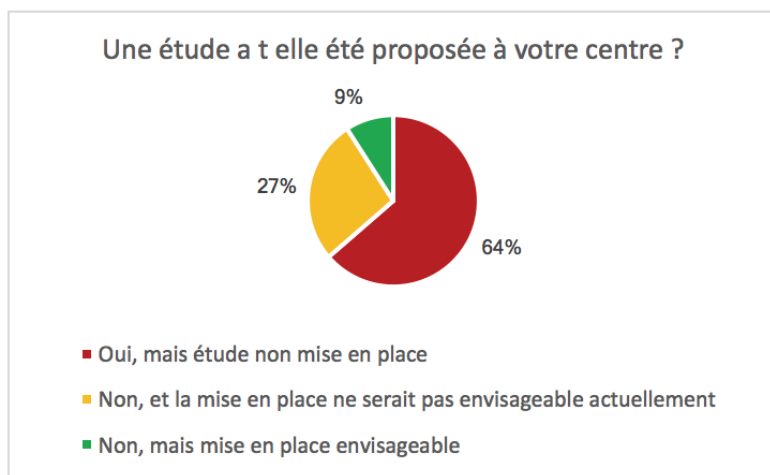


Figure 24: Freins à la mise en place d'études cliniques évaluant les MTI

Parmi les 12 centres ne suivant aucune étude clinique MTI, 11 ont indiqué la raison de l'absence d'étude en place.

4 centres ont indiqué n'avoir été sollicité par aucun promoteur. Parmi ces 4 centres, les trois quarts estiment que la mise en place d'une telle étude ne serait pas envisageable actuellement.

Les 7 autres centres ont bien été sollicités pour une étude MTI, mais la mise en place n'a jamais abouti.

Les difficultés fréquemment évoquées sont :

- Le manque de structure et d'équipement : pas de ZAC spécifique, de PSM disponible...
- Le délais de mise en place trop important : de par la multiplication des professionnels concernés (médecine du travail, équipe d'hygiène...), les délais de mise en place peuvent être rallongés.
- Le traitement des déchets.
- Le service clinique non adapté à l'isolement du patient en cas d'effets indésirables notamment liés aux VO.

IV. Conclusion

La majorité des centres participant à l'enquête suivent déjà des essais cliniques impliquant un MTI (68%). Les MTI possédant une AMM ne sont référencés dans aucun d'entre eux. Les CtC ne sont présents dans seulement 13% des centres.

Concernant les infrastructures et équipements, plus de la moitié des centres ont fait appel au promoteur pour la mise en place d'un congélateur adapté. Dans la grande majorité des cas, la gestion de ces très basses températures a fait l'objet d'une formation spécifique. La majorité des centres utilisent un PSM IIb, mais un tiers à recours à un isolateur. Les centres bénéficiant d'une ZAC dédiée spécifiquement aux MTI (81%) ont fait le choix d'une pièce de préparation en dépression et un sas en surpression. Dans les cas où la ZAC de routine est utilisée, celle-ci est la plupart du temps en surpression.

La gestion des déchets est variable d'un établissement à l'autre. Il est à noter que pour un même MTI, ses déchets sont gérés différemment selon l'établissement.

Dans seulement 40% des cas, le dry-shipper contenant un CtC est conservé et ouvert à la pharmacie. Dans la majorité des cas, celui-ci est ouvert en UTC ou au sein d'un laboratoire bénéficiant d'une « zone azote » monitorée. De même, la décongélation de la poche est réalisée à la PUI, à l'UTC ou au lit du patient.

Le personnel impliqué évoque des appréhensions dans quasiment la moitié des centres impliqués. Les craintes les plus fréquemment exprimées concernent la toxicité des MTI, la protection du personnel ou la nature des produits. Les équipes ont également le sentiment de manquer d'informations. Ceci rappelle l'importance de dispenser une formation adaptée aux équipes lors de la mise en place des premières études impliquant des MTI.

DISCUSSION GENERALE

De par leur statut de médicament, les MTI sont de responsabilité pharmaceutique. L'élaboration d'un circuit sécurisé incombe donc aux pharmaciens des établissements de santé. Cependant, toutes les étapes de prise en charge des MTI ne seront pas nécessairement effectuées en pratique par la PUI.

La gestion des virus oncolytiques par la PUI ne semble pas poser de problèmes majeurs. Il est cependant nécessaire de prendre en compte les conditions de conservation de la suspension virale lors du stockage. Il faut également adapter les habitudes et les infrastructures des unités de pharmacotechnie afin de se conformer à la réglementation sur le confinement des OGM. La zone de préparation étant idéalement réservée exclusivement à cette activité, une ZAC spécifique équipée d'un PSM devrait être prévue. Certaines PUI disposent de PSM uniquement utilisés lorsque leur ZAC de routine est non fonctionnelle. Les MTI ne faisant pas l'objet d'une activité courante, ces PSM peuvent être affectés temporairement aux MTI.

Les spécificités des CtC rendent l'élaboration d'un circuit type plus complexe. Lors de la mise en place d'une activité de CtC, les rôles respectifs de chacun des acteurs devront être clairement définis.

Il sera possible de confier l'ensemble du circuit (réception, conservation, préparation...) à la PUI, mais ceci devra être fait après adaptation des infrastructures, notamment par la création d'une zone « azote » afin d'assurer des conditions de conservation optimales et sécurisées. Une formation adaptée devra également être dispensée aux équipes.

Un partenariat PUI / UTC est également envisageable, plusieurs centres en France ont déjà fait ce choix. Ce partenariat, sous convention, permet de profiter d'infrastructures préexistantes, ainsi que de l'expérience des UTC dans la gestion de cellules humaines vivantes. Quel que soit la solution retenue, l'organisation pourra faire l'objet d'une certification par le laboratoire afin d'assurer la qualité et la sécurité du processus.

Il n'existe donc pas d'organisation type qui soit applicable à l'ensemble des PUI, et valable pour tous les MTI. La mise en place du circuit de ces nouveaux médicaments doit être réalisée au cas par cas, aux vues des infrastructures préexistantes.

Bien que de mise en œuvre complexe, l'arrivée des MTI au sein des PUI peut être considérée comme une opportunité pour élargir nos compétences et diversifier nos activités de pharmacotechnie.

1. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T Cell Immunotherapy For Cancer. Rambam Maimonides Med J. 29 janv 2015;6(1):e0004.
2. e-cancer. Immunothérapie : mode d'action. 2017.
3. Le vaccin contre la variole [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/262/variole.fr.pdf
4. Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux. Médecine Sci. févr 2013;29(2):165-73.
5. Parato KA, Breitbach CJ, Le Boeuf F, Wang J, Storbeck C, Ilkow C, et al. The Oncolytic Poxvirus JX-594 Selectively Replicates in and Destroys Cancer Cells Driven by Genetic Pathways Commonly Activated in Cancers. Mol Ther. avr 2012;20(4):749-58.
6. Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. Clin Cancer Res. 1 mars 2016;22(5):1048-54.
7. Liu BL, Robinson M, Han Z-Q, Branstetter RH, English C, Reay P, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. Gene Ther. févr 2003;10(4):292-303.
8. Transgene. Pipeline Chart [Internet]. Disponible sur: https://www.transgene.fr/?page_id=10487
9. Rehman H, Silk AW, Kane MP, Kaufman HL. Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. J Immunother Cancer [Internet]. déc 2016 [cité 20 mai 2018];4(1). Disponible sur: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-016-0158-5>
10. CIRCUIT HOSPITALIER DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIES INNOVANTES [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique; 2015 avr. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-MTI-V12-5-mai-2015vf-site.pdf>
11. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés [Internet]. 2014 nov. (Haut Conseil des Biotechnologies). Disponible sur: http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf
12. Hepatocellular Carcinoma Study Comparing Vaccinia Virus Based Immunotherapy Plus Sorafenib vs Sorafenib Alone (PHOCUS) [Internet]. 2015 [cité 26 janv 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02562755>
13. Analyse globale des risques: principes et pratiques. 2016.
14. Fiches Réflexes - Santé et sécurité [Internet]. INSERM; 2013 mars p. 47-9. Disponible sur: https://rh.inserm.fr/sante-securite/Documents%20externes/3_PreventionRisques/0_Index/Inserm_DrhBCPR_FichesReflexes.pdf
https://rh.inserm.fr/sante-securite/Documents%20externes/3_PreventionRisques/0_Index/Inserm_DrhBCPR_FichesReflexes.pdf
15. Fiches Réflexes - Santé et sécurité [Internet]. INSERM; 2013 mars p. 53-4. Disponible sur:

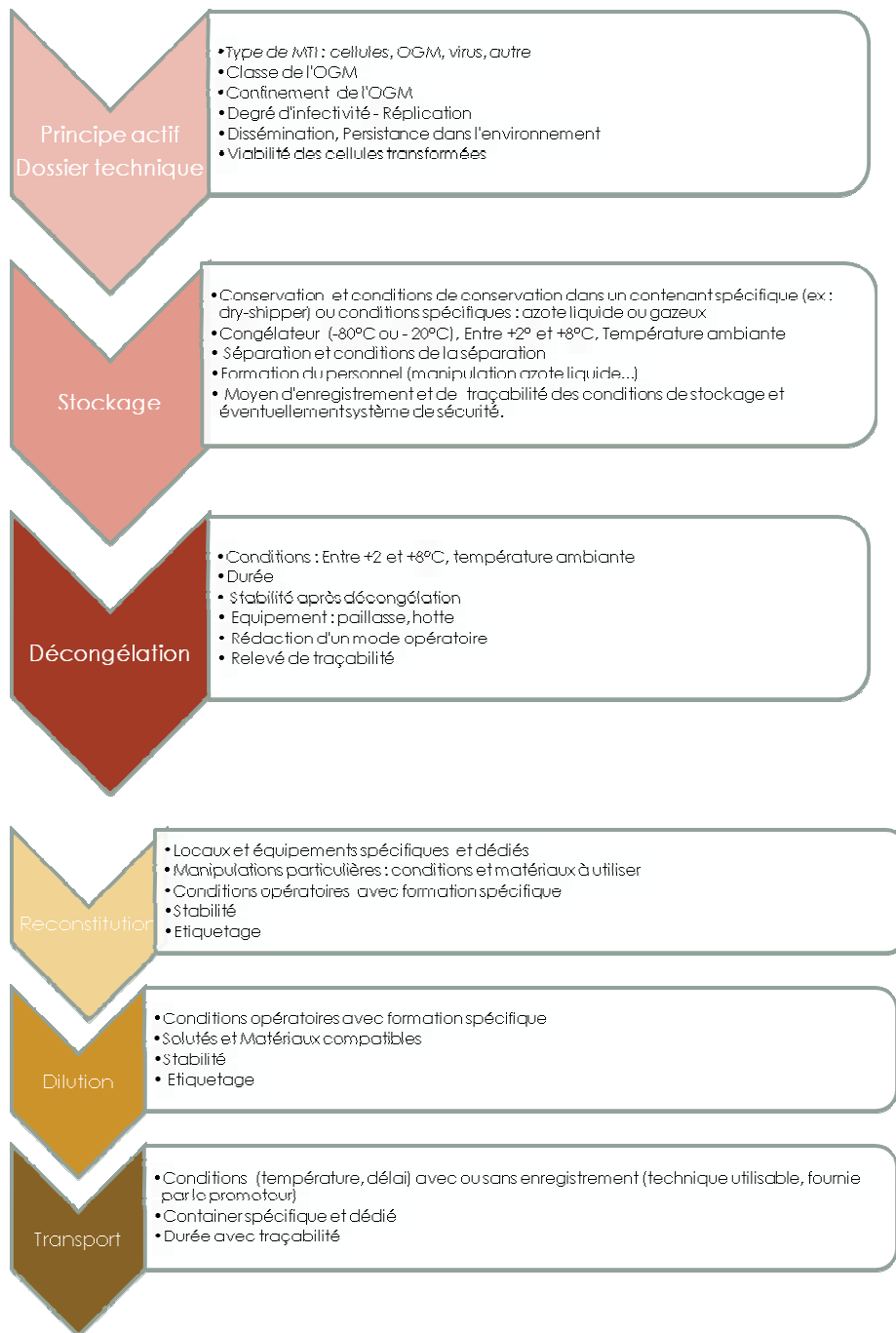
https://rh.inserm.fr/sante-securite/Documents%20externes/3_PreventionRisques/0_Index/Inserm_DrhBCPR_FichesReflexes.pdf
https://rh.inserm.fr/sante-securite/Documents%20externes/3_PreventionRisques/0_Index/Inserm_DrhBCPR_FichesReflexes.pdf

16. Bonnes pratiques de préparation. AFSSAPS; 2007 déc.
17. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol*. 17 févr 2018;53:164-81.
18. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):S43-58.
19. Le Bris Y, Béné MC. Le point sur les CAR T-cells. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique*. déc 2016;4(4):202-9.
20. Maus MV, Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *The Oncologist*. mai 2016;21(5):608-17.
21. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res [Internet]*. déc 2017 [cité 24 mars 2018];5(1). Disponible sur: <http://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-017-0102-y>
22. Kalaitidou M, Kueberuwa G, Schütt A, Gilham DE. CAR T-cell therapy: toxicity and the relevance of preclinical models. *Immunotherapy*. juin 2015;7(5):487-97.
23. Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, Silva-Benedict A, Liu L, Rader C, et al. The Nonsignaling Extracellular Spacer Domain of Chimeric Antigen Receptors Is Decisive for In Vivo Antitumor Activity. *Cancer Immunol Res*. 1 févr 2015;3(2):125-35.
24. Bridgeman JS, Hawkins RE, Bagley S, Blaylock M, Holland M, Gilham DE. The Optimal Antigen Response of Chimeric Antigen Receptors Harboring the CD3 Transmembrane Domain Is Dependent upon Incorporation of the Receptor into the Endogenous TCR/CD3 Complex. *J Immunol*. 15 juin 2010;184(12):6938-49.
25. Badieyan ZS, Hoseini SS. Adverse Effects Associated with Clinical Applications of CAR Engineered T Cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 9 févr 2018;
26. Chimeric antigen receptor T cells - A briefing document for chief pharmacists. NHS; 2017.
27. Namuduri M, Brentjens RJ. Medical management of side effects related to CAR T cell therapy in hematologic malignancies. *Expert Rev Hematol*. juin 2016;9(6):511-3.
28. FDA Lifts Clinical Hold on Collectis' UCART123 Phase 1 Trials in AML, BPDCN. *Immunology News*. 2017.
29. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 10 juill 2014;124(2):188-95.
30. Chen F, Teachey DT, Pequignot E, Frey N, Porter D, Maude SL, et al. Measuring IL-6 and

sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. *J Immunol Methods*. 2016;434:1-8.

31. Kymriah, Full Prescribing Information. Novartis;
32. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 25 juin 2015;125(26):4017-23.
33. Ruella M, Kenderian SS, Shestova O, Klichinsky M, Melenhorst JJ, Wasik MA, et al. Kinase inhibitor ibrutinib to prevent cytokine-release syndrome after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CART) for B cell neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 28 sept 2016 [cité 2 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/leu.2016.262>
34. Cheadle EJ, Hawkins RE, Batha H, O'Neill AL, Dovedi SJ, Gilham DE. Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells. *J Immunol*. 15 févr 2010;184(4):1885-96.
35. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. avr 2010;18(4):843-51.
36. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol*. juill 2016;104(1):6-17.
37. In Conversation With a Pharmacist: Management of CAR T-Cell Treatment. *Evid Based Oncol*. oct 2017;23(12):480-1.
38. Zhao Y, Moon E, Carpenito C, Paulos CM, Liu X, Brennan AL, et al. Multiple Injections of Electroporated Autologous T Cells Expressing a Chimeric Antigen Receptor Mediate Regression of Human Disseminated Tumor. *Cancer Res*. 15 nov 2010;70(22):9053-61.
39. Maus MV, Nikiforow S. The why, what, and how of the new FACT standards for immune effector cells. *J Immunother Cancer* [Internet]. déc 2017 [cité 10 mars 2018];5(1). Disponible sur: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-017-0239-0>
40. Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques. déc 29, 1998.
41. Le programme JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT). Pourquoi ? Pour qui ? *Hématologie*. 2008;14(1):48-55.
42. Annuaire Francophone des centre accrédités et en cours d'accréditation JACIE. JACIE; 2017.
43. HEMATOPOIETIC CELLULAR THERAPY - Accreditation Manual.
44. A LOOK AT CAR-T THERAPIES. Institute of Clinical and Economic Review; 2018.
45. Worcester S. CAR T-cell therapy: Moving from cost to value. *Hematology News*. 2017.
46. De Saunier A. L'accès aux médicaments orphelins en France : entre besoins des patients, soutien à la recherche et politique de prix. EHESP;
47. Morrison N. Gilead 'open' to considering value-based pricing for Yescarta with some payers. *APMHealthEurope*. 2017.

48. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. NICE; 2016.
49. Bach PB. Indication-specific pricing for cancer drugs. JAMA. 22 oct 2014;312(16):1629-30.
50. A cutting-edge new cancer treatment has two different price tags, and it could be the future of how we pay for drugs. Business Insider. 2018.



 Référence : Version : 0	DISPOSITIFS MEDICAUX PRESENTS EN ZAC PSMII	Date d'application :
		Page

SOLUTES :

- 2 NaCl 0.9 % 250 ml
- 2 NaCl 0.9 % 500 ml
- 2 Bicarbonate de sodium 8.4% 10 ml

NETTOYAGE :

- 1 flacon Alcool modifié
- 1 flacon Eau stérile versable
- 2 sachets lingettes de nettoyage

MATERIEL DIVERS :

- 5 Sachets de transport « bleu »
- 4 robinets 3 voies
- 2 poches vides 250 ml
- 2 poches vides 100 ml
- Bouchons obturateurs rouge
- Aiguille roses
- 4 paquets compresses stériles
- 4 champs stériles
- 2 sets de transfert

GANTS :

- 5 paires taille 6 ½
- 5 paires taille 7 ½
- 5 paires taille 7
- 5 paires taille 8

SERINGUES :

- 10 seringues de 3 ml
- 10 seringues de 5 ml
- 10 seringues de 10 ml
- 10 seringues de 20 ml
- 10 seringues de 50 ml

DESTRUCTION :

- 1 bac DASRI « médium »
- 1 poubelle DASRI

Rédaction :	Validation :	Approbation :
Fonction :	Fonction :	Fonction :
Nom :	Nom :	Nom :

CARBOGLACE

Identification du produit

• La carboglace (ou neige carbonique) est du CO₂ à l'état solide (température de -78°C) qui se sublime directement de l'état solide à l'état gazeux.

• 1 kg de neige carbonique produit environ 500L de CO₂, gaz inodore, incolore et 1,5 fois plus lourd que l'air.

Identification des dangers



Brûlures par le froid, gelures



Accélération de la respiration, maux de tête, asphyxie à forte concentration



Explosion / éclatement (si confinement dans un contenant hermétique)

Bonnes pratiques de manipulation

Ne jamais manipuler la carboglace sans protection



Blouse fermée



Chaussures fermées



Gants cryogéniques (attention, les gants dits « cryogéniques » n'assurent pas une protection totale)



Utiliser une pelle à sticks



Lunettes de sécurité avec protections latérales ou mieux, un masque facial pour éviter les projections

Stockage et transport

Stockage

- Conserver en récipients à fermeture non étanche
- Stocker dans une zone aérée et ventilée, non exposée au risque de feu, éloignée de toute source de chaleur / d'ignition et de matières combustibles, si possible équipée d'un oxymètre
- Interdiction de stocker en sous-sol, en zone confinée, en chambre froide, au réfrigérateur, au congélateur (- 20°C et - 80°C)

Transport

- Véhicule de service : jusqu'à 20 kg dans le coffre en aérant bien l'habitacle
- Véhicule spécialisé comportant un compartiment séparé et ventilé au-delà de 20 kg

Elimination

- Ne pas jeter à l'évier
- Ne pas faire couler d'eau sur la carboglace, cela augmenterait le dégagement gazeux
- Laisser s'évaporer naturellement de petites quantités à la fois dans une pièce bien ventilée
- En cas de grandes quantités inutilisées, contacter le fournisseur pour d'éventuelles modalités de reprise

Conduite à tenir en cas d'incident/accident

Inhalation

- Sortir aussitôt de la zone contaminée pour s'aérer et consulter un médecin en urgence
- Déplacer la victime dans une zone non contaminée en équipant d'un appareil respiratoire autonome individuel (ARI)
- Maintenir la victime au chaud et au repos et appeler les secours (SAMU /Pompiers)

Contact avec la peau

- Laver à l'eau courante pendant au moins 15 minutes
- Ne pas ôter les vêtements
- Consulter un médecin en urgence

Contact avec les yeux

- Laver à l'eau courante pendant au moins 15 minutes en écartant bien les paupières
- Ne pas neutraliser
- Ne pas utiliser de collyre et ne pas enlever les lentilles
- Consulter un ophtalmologiste en urgence

Pour tout incident ou accident

- Avertir son responsable et l'assistant de prévention
- Notifier l'incident / accident sur le registre santé sécurité au travail
- Informer le médecin de prévention et le conseiller de prévention

Fiche 13 : Manipulation de l'azote liquide (1/2)



Informations générales

1 Identification des dangers

	Risque d'asphyxie (baisse du taux d'O ₂)		Risque de brûlure
--	--	--	-------------------

2 Équipements de protection individuelle (EPI)

Toujours porter les EPI adaptés lors de la manipulation et des transferts d'azote liquide.

Gants cryogéniques	Visière de protection	Blouse fermée + chaussures fermées

3 Stockage

- Ne pas manipuler, ni stocker l'azote liquide en chambre froide ;
- Stocker l'azote liquide dans des containers cryogéniques étanches et isolants ;
- L'aménagement d'un local de stockage d'azote liquide doit suivre des règles particulières (oxymètre, sol adapté, porte vitrée, renouvellement d'air...) ;
- Ne pas stocker d'azote liquide dans une pièce confinée.

4 Transport

- Il est fortement recommandé de faire appel à un transporteur spécialisé pour tout transport d'azote liquide ;
- Le transport routier d'une quantité d'azote liquide < à 5 L peut être envisagé avec un véhicule de service, vitres ouvertes pour assurer une ventilation minimum.

Fiche 13 : Manipulation de l'azote liquide (2/2)



À retenir

- 1 Ne jamais prendre l'ascenseur en présence d'un container d'azote liquide ;
- 2 Une concentration comprise entre 0 et 6 % d'O₂ est létale en quelques secondes ;
- 3 Un litre d'azote liquide = 680 L de gaz ;
- 4 Stocker l'azote liquide et le transporter dans un container cryogénique étanche et isolant.




Etude PHOCUS

UNICANCER
 Groupe des Centres de Lutte Contre le Cancer

Charles-Patrick Mortier - 22 juin 2017




Etude PHOCUS

- I. Etude PHOCUS
- II. « Pexa-Vec »
 - A. Nature et mécanisme d'action
 - B. Effet indésirable
 1. Patient
 2. Soignant / Préparateur
- III. Pharmacotechnie
 - A. Forme galénique
 - B. Prescription
 - C. Préparation




Etude PHOCUS

- I. Etude PHOCUS

Étude de phase 3, randomisée, en ouvert, visant à évaluer Pexa-Vec suivi du sorafénib par rapport au sorafénib chez des patients atteints de **carcinome hépatocellulaire** (CHC) avancé n'ayant pas préalablement reçu de traitement systémique

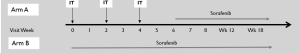
Randomized 1:1

Arm A

3 x IT Pexa-Vec10⁹ followed by sorafénib 400 mg BID

Arm B

Sorafenib 400 mg BID






Etude PHOCUS

- I. Etude PHOCUS
 - 14^{ème} étude basée sur Pexa-Vec
 - Recul significatif en terme de tolérance/toxicité
 - Depuis septembre 2014
 - >300 patients traités
 - >900 injections administrées

Study	Indication / administration	Phase	Status	Patients enrolled as of September 2014
HEP001	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	7
HEP011	Local metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	14
HEP012	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	25
HEP013	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	10
HEP014	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Stratified	6
HEP015	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Stratified	7
HEP016	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	30
HEP017	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	26
HEP018	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	26
HEP019	Metastatic HCC (Pexa-Vec 10 ⁹)	I	Completed	18

Study	Indication / administration	Phase	Status	Patients enrolled as of September 2014
HEP018	TRAVELER (Pexa-Vec 10 ⁹ + Sorafenib 400 mg BID) vs Sorafenib 400 mg BID	2b	Completed	125
HEP019	CRIC: dose escalation / 4 doses IV	1	Completed	15
HEP020	CRIC: single agent & combination (Pexa-Vec 10 ⁹) vs 5 doses IV + 3 doses IT	1/2a	Enrollment completed, data analysis ongoing	52
HEP021	CRIC: 5 doses IV	1/2	Enrollment completed, data analysis ongoing	17

UNICANCER
Centre Eugène Marquis
RENNES

Etude PHOCUS

II. « Pexa-Vec »

A. Nature et mécanisme d'action

- DCI: **Pex**astimogene Devacirep**vec**
- Origine: Virus de la Vaccine
 - Utilisé en vaccination antivariolique
- Virus modifié: « OGM »

Virus Vaccine

Gene Thymidine kinase

Insertion Gene GM-CSF

Gene Thymidine kinase désactivé

UNICANCER
Centre Eugène Marquis
RENNES

Etude PHOCUS

❖ Organisme Génétiquement Modifié

«Un OGM, ou *organisme transgénique*, contient dans toutes ses cellules un ou plusieurs gènes étrangers (provenant d'une autre espèce), qu'il transmet à ses descendants.»

- Résistance aux maladies
- Augmentation des rendements
- ...

UNICANCER
Centre Eugène Marquis
RENNES

Etude PHOCUS

II. « Pexa-Vec »

A. Nature et mécanisme d'action

Virus Vaccine

Gene Thymidine kinase

Insertion Gene GM-CSF

Gene Thymidine kinase désactivé

- Thymidine kinase:
 - Rôle central dans la réplication virale
 - Grande quantité « disponible » dans cellule cancéreuse
 - ✓ Réplication cellules tumorales
 - ✓ Cellules saines épargnées
- GM-CSF
 - Activation réponse tumorale
 - Lyse cellule

UNICANCER
Centre Eugène Marquis
RENNES

Etude PHOCUS

II. « Pexa-Vec »

B. Effets indésirables

- Patient (n>300)
 - Pustules cutanées locales (20-25%)
 - 1 à 5 pustules observées
 - Equivalentes aux pustules post-vaccination antivariolique
 - Absence de séquelles
 - Syndrome grippal (<24h)
 - Nausée
 - Hypotension
- Soignant – Exposition accidentelle
 - 4 cas reportés
 - Aucune réaction observée
 - En cas d'exposition accidentelle
 - Laver la zone au savon et à l'eau
 - Pansement non occlusif

UNICANCER



Centre
Eugène Marquis
Nantes

Etude PHOCUS

III. Pharmacotechnie

A. Forme galénique

- Flacon 2ml
- 5.10⁸ UFP/ml



B. Prescription

- 1 flacon/admin
- Réparti dans 1-5 tumeurs
- 1-5 seringues/admin
 - Dilution dans tampon
 - Répartition

PARTIE 1 : CALCULS DE VOLUME D'INJECTION

Colonne (A), (B), (C), (D) remplie par le radiologue intervenant (RI) suivant l'aspect TT

Déterminer les volumes d'injection pour chaque tumeur devant faire l'objet d'une injection

(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
Tumeur n°	Diamètre de la tumeur (diamètre maximal)	Diamètre de la tumeur (diamètre maximal) si la tumeur est plus profonde	VOLUME D'ADMINISTRATION DE CHAQUE TUMEUR (de PEXA-VEC : solution L'ASPIRONSÉE) RT Liqapex (10, 15, 20 ml)	Type d'apoplexie Sécher ou GFI
.....	cm	cm	ml	ml
.....	cm	cm	ml	ml
.....	cm	cm	ml	ml
.....	cm	cm	ml	ml
.....	cm	cm	ml	ml
.....	cm	cm	ml	ml

Exemples :

- Arrosé la tumeur de DMS 1-5 cm à 4 cm DAI
- Arrosé la tumeur de DMS 1-4 cm à 3 cm DAI

Diamètre maximal de la tumeur (cm)	Volume d'administration de chaque tumeur (ml)
1	2*
2	2*
3	3
4	3
5	15
6	30
7	45
8 et plus	60*

* Pour des raisons pratiques, volume d'injection limité à 1 ml maximum

PEXA-VEC : solution L'ASPIRONSÉE (de PEXA-VEC : solution L'ASPIRONSÉE)

SIGNATURE DU RADIOLOGUE INTERVENANT (RI)

Signature : _____ Date : _____

(Remplir les cases de l'annexe 1)

UNICANCER



Centre
Eugène Marquis
Nantes

Etude PHOCUS

III. Pharmacotechnie

C. Préparation

1. Préparation solution tampon

- 5ml Bicarbonate de Sodium 8,4%
- 250ml NaCl 0,9%

2. Dilution

- Solution Pexa-Vec: Flacon entier, 2ml
- Solution tampon qsp nombre de seringues nécessaires
 - Volume calculé par le pharmacien

3. Division

- Prélèvement seringue par seringue

4. Précautions particulières

- Hotte type PSM 2b
- Equipement Protection Individuel standard
 - Gants / Masques / Blouse / Lunettes
- Eviter contact population à risque
 - Femmes enceintes ou allaitantes
 - Patients immunodéprimés (transplantés, VIH, Corticothérapie long court...)
- Même précautions que vaccins atténués vivants (Priorix®, Rotarix®...)

 Référence : Version : 0	Protocole préparation injections intra-tumorales étude clinique PHOCUS	Date d'application : Page
--	---	--

I. Décongélation flacon de suspension virale

- Décongélation à température ambiante (15-20 minutes).
 - Noter heure de sortie du congélateur :
- Ne pas réchauffer au bain marie.
- Décoller étiquette flacon et recoller sur prescription.

II. Préparation solution tampon

Volume total de solution tampon à préparer (Σ seringues IT + Amorçage + Rinçage – 2ml): ml

- Si volume total ≤ 255 ml: 250ml NaCl0.9% + 5ml Bicarbonate de sodium 8.4%
- Si volume total > 255 ml: 500ml NaCl0.9% + 10ml Bicarbonate de sodium 8.4%

III. Préparation seringues « Amorçage » et « Rinçage »

- Seringue « Amorçage » : Prélever 10ml de solution tampon, étiqueter.
- Seringue « Rinçage » : Prélever 10ml de solution tampon, étiqueter.

IV. Choix du récipient mélangeur

- Σ seringues IT ≤ 60 ml
 - Seringue 50ml + Robinet 3 voies
- $60\text{ml} < \Sigma$ seringues IT ≤ 238 ml
 - Poche vide 100ml
- Σ seringues IT > 238 ml
 - Poche vide 250ml

V. Dilution suspension virale

- Prélever volume de tampon nécessaire (Σ seringues IT – 2ml): ml
- Transférer solution tampon dans récipient mélangeur.
- Prélever intégralité du flacon de suspension virale: 2ml
- Double contrôle du volume prélevé.
- Injection de la suspension virale dans le récipient mélangeur.
- Homogénéiser.

VI. Préparation seringues intra-tumorales

- Prélever les volumes correspondant à chaque seringue, en commençant par la seringue de plus petit volume. Etiqueter les seringues au fur et à mesure.
- En fin de procédure, le récipient mélangeur doit être vide.
- Emballer les seringues dans un sachet et stocker au réfrigérateur.

Rédaction :	Validation :	Approbation :
Fonction : Nom :	Fonction : Nom :	Fonction : Nom :

 Référence : PC-SPI-GCS-02 Version : 0	Conduite à tenir lors de la manipulation d'un virus de classe 1 dans le cadre de la recherche clinique ou lors de la prise en charge d'un patient traité par ce virus	Date d'application : 15/08/2017
		Délai de révision : 3 ans
		Page 3 / 5

ADMINISTRATION dans la salle d'échographie à 11h au plus tard		
Radiologue et manipulateurs	S'habillent en tenues à usage unique	CF MO-SPI-LING-02
	Evacuent tout le matériel ayant servi à l'administration	Dans le fût DASRI
ASH	Procèdent au bionettoyage entre deux interventions	Noter OGM sur le fût fermé avant évacuation
		Désinfection de toutes les surfaces avec le détergent désinfectant : ANIOS
		SURFA/SAFE FT-SPI-PDT-26
SURVEILLANCE dans le service de soins		
IDE, AS	Prise en charge classique du patient selon le protocole de l'étude	
IDE, AS	Gestion classique des excréta	
ASH	Procède au bionettoyage de la chambre	Conformément à la procédure (PC-SPI-LOC-02) mais avec le détergent désinfectant : ANIOS
		SURFA/SAFE FT-SPI-PDT-26
EN CAS DE PUSTULES CHEZ LE PATIENT		
IDE du service d'hospitalisation	Place le patient en chambre individuelle	Rappelle au patient les consignes sur la conduite à tenir en cas de pustules (information à destination des patients traités par pexa-vec, annexe 1)
	Couvre les pustules	Avec un pansement non occlusif
	Avertit le médecin pour prescription des PCC	Conformément au protocole de l'étude
Médecin	Recherche les facteurs et signes de gravité	Procédure SPILF - COREB - Vaccine (en cours de validation)
	Prescrit les PCC	Lors de la consultation 4 jours avant l'administration du produit et les jours d'accueil en service de soins
IDE d'hospitalisation	Si pustules cutanées : met en place les PCC	Selon la PC-SPI-PSPC-02
	Si pustules buccales : met en place les PCC et masque chirurgical au patient, masque FFP2 pour le personnel soignant	

Document qualité unique : ne pas imprimer ou reproduire

 Référence : PC-SPI-GCS-02 Version : 0	Conduite à tenir lors de la manipulation d'un virus de classe 1 dans le cadre de la recherche clinique ou lors de la prise en charge d'un patient traité par ce virus	Date d'application : 15/08/2017
		Délai de révision : 3 ans
		Page 4 / 5

IDE du service d'hospitalisation	Avertit le service en aval pour conduite à tenir adéquate	Par téléphone
	Avertit la cellule Hygiène pour communication sur la mise en place des PCC	Tel : au 2973, ou 2600 ou 3161
ASH	Procède au bionettoyage de la chambre	Conformément à la procédure (PC-SPI-LOC-02) mais avec le détergent désinfectant : ANIOS
		SURFA/SAFE FT-SPI-PDT-26
EN CAS DE SIGNES DE GRAVITE		
Médecin CEM / Médecin CHU	Prend l'avis de l'infectiologue référent	Référent CHU : Dr Chaplain
	Transfère sur avis, le patient dans une structure adaptée	
	Met en place le traitement curatif (cf Annexe 4) : PI contacte le promoteur (Sillajen / PPD Safety Online) + remplit Annexe 6 : Information Collected at PPD Safety Hotline, à envoyer à PPD + Annexe 3 : Notification of Rescue Medication Request Form, à envoyer à Sillajen	Si besoin CF Doc Management of Pexa-Vec (JX-594) Virus Replication-Associated Toxicities
Promoteur Sillajen	Contacte le PI et confirme ou non l'accord pour déclencher l'envoi des traitements	Disponible sur demande à la DRC
Médecin CEM/ Médecin CHU	Remplit une demande d'ATU nominative, qu'il adresse au pharmacien du CEM /pharmacien du CHU si patient hospitalisé au CHU	Formulaire Cerfa ATU
Pharmacien CEM / CHU	Complète la demande d'ATU nominative et l'envoie à l'ANSM	
Promoteur Sillajen	En parallèle de l'attente de l'ATU, contacte le dépôt pour démarrer le processus de livraison	
ANSM	Délivre l'ATU (24 à 48 h)	Par messagerie
Médecin	Contacte Sillajen pour confirmer l'accord de l'ANSM	
Pharmacien	A réception du traitement, vérifie l'état du colis et les conditions de transport	
	Si colis endommagé ou alarme, contacte Sillajen	
Tous les acteurs	Répètent les étapes si nécessité d'une nouvelle administration	

Document qualité unique : ne pas imprimer ou reproduire

 Référence : PC-SPI-GCS-02 Version : 0	Conduite à tenir lors de la manipulation d'un virus de classe 1 dans le cadre de la recherche clinique ou lors de la prise en charge d'un patient traité par ce virus	Date d'application : 15/08/2017
		Délai de révision : 3 ans
		Page 5 / 5

Médecin PI	Déclare le SAE	Selon procédure de l'essai
EN CAS D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU PRODUIT ONCOLYTIQUE CHEZ LE PERSONNEL SOIGNANT		
En cas d'accident au sang du patient chez le soignant, la conduite à tenir est celle de la procédure AES.		
En cas de contact cutané avec le produit viral ou les pustules du patient : procéder au lavage immédiat et abondant au savon doux.		
Le risque de transmission est minime (présent si lésions sur peau du soignant), mais nécessite une déclaration d'AES.		
Le risque d'apparition de pustules est présent jusqu'à 4 semaines après l'exposition.		
En cas d'apparition de pustules, la PEC est la même que celle du patient.		

VI. Annexes

Annexe 1 : Information à destination des patients traités par Pexa-vec,

Rédaction :	Validation :	Approbation :
Fonction : Référent Hygiène, Pharmacien	Fonction : Oncologue médical	Fonction : Directeur qualité, Gestion des Risques et Evaluation
Nom : PELISSIER Sandrine JARY Anne	Nom : Dr PRACHT Marc	Nom : Dr BOHEC Catherine



Our STN: BL 125646/o

BLA APPROVAL

August 30, 2017

Novartis Pharmaceuticals Corporation
Attention: Manisha Patel, PharmD
One Health Plaza, Bldg 315, Office 3450B
East Hanover, NJ 07936

Dear Dr. Patel:

Please refer to your Biologics License Application (BLA) for tisagenlecleucel dated February 2, 2017, received February 2, 2017, submitted under section 351(a) of the Public Health Service Act (PHS Act).

We have approved your BLA for tisagenlecleucel effective this date. You are hereby authorized to introduce, or deliver for introduction into interstate commerce, tisagenlecleucel under your existing Department of Health and Human Services U.S. License No. 1244. Tisagenlecleucel is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.

The review of this product was associated with the following National Clinical Trial (NCT) numbers: NCT02435849, NCT02445248, NCT02228096, NCT02445222, NCT01626495, NCT01029366, NCT01747486, NCT02030847, NCT02030834 and NCT02135406.

MANUFACTURING LOCATIONS

Under this license, you are approved to manufacture tisagenlecleucel at your facility located at Morris Plains, New Jersey. The lentiviral vector (CTL019 (murine) HIV-1 vector) substance will be manufactured by (b) (4)

and the lentiviral vector product will be manufactured by (b) (4)

You may label your product with the proprietary name KYMRIAH and market it in infusion bags containing 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight for patients 50 kg and below or 0.1 to 2.5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells for patients above 50 kg, in a final volume of 10 to 50 mL.

DATING PERIOD

The dating period for tisagenlecleucel shall be 9 months from the date of manufacture when stored at -120 °C in a vapor phase liquid nitrogen freezer. The date of U.S. Food & Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993
www.fda.gov

Page 3 – STN 125646/o – Dr. Patel

Please provide your final content of labeling in Structured Product Labeling (SPL) format and include the carton and container labels. All final labeling should be submitted as Product Correspondence to this BLA 125646 at the time of use (prior to marketing) and include implementation information on Form FDA 356h.

In addition, please submit the final content of labeling (21 CFR 601.14) in SPL format via the FDA automated drug registration and listing system (eLIST), as described at <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/default.htm>. Information on submitting SPL files using eLIST may be found in the guidance for industry *SPL Standard for Content of Labeling Technical Qs and As* at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072392.pdf>.

We request that the labeling approved today be available on your website within 10 days of receipt of this letter.

You may submit two draft copies of the proposed introductory advertising and promotional labeling with Form FDA 2253 to the Advertising and Promotional Labeling Branch at the following address:

Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Document Control Center
10903 New Hampshire Ave.
WO71-G112
Silver Spring, MD 20993-0002

You must submit copies of your final advertising and promotional labeling at the time of initial dissemination or publication, accompanied by Form FDA 2253 (21 CFR 601.12(f)(4)).

All promotional claims must be consistent with and not contrary to approved labeling. You should not make a comparative promotional claim or claim of superiority over other products unless you have substantial evidence or substantial clinical experience to support such claims (21 CFR 202.1(e)(6)).

ADVERSE EVENT REPORTING

You must submit adverse experience reports in accordance with the adverse experience reporting requirements for licensed biological products (21 CFR 600.80) and you must submit distribution reports as described in 21 CFR 600.81. For information on adverse experience reporting, please refer to the guidance for industry *Providing Submissions in Electronic Format – Postmarketing Safety Reports* at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm400526.htm> and FDA's Adverse Event Reporting System website <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm112864.htm>. For information on distribution reporting, please refer to the guidance for industry *Electronic Submission of Lot Distribution Reports* at

Page 2 – STN 125646/o – Dr. Patel

manufacture shall be defined as the date of final formulation of the drug product. The dating period for the lentiviral vector product shall be (b) (4) when stored at (b) (4)

FDA LOT RELEASE

You are not currently required to submit samples or protocols of future lots of tisagenlecleucel to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) for release by the Director, CBER, under 21 CFR 610.2(a). We will continue to monitor compliance with 21 CFR 610.1 requiring completion of tests for conformity with standards applicable to each product prior to release of each lot.

BIOLOGICAL PRODUCT DEVIATIONS

You must submit reports of biological product deviations under 21 CFR 600.14. You should identify and investigate all manufacturing deviations promptly, including those associated with processing, testing, packaging, labeling, storage, holding and distribution. If the deviation involves a distributed product, may affect the safety, purity, or potency of the product, and meets the other criteria in the regulation, you must submit a report on Form FDA 3486 to the Director, Office of Compliance and Biologics Quality, at the following address:

Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Document Control Center
10903 New Hampshire Ave.
WO71-G112
Silver Spring, MD 20993-0002

MANUFACTURING CHANGES

You must submit information to your BLA for our review and written approval under 21 CFR 601.12 for any changes in, including but not limited to, the manufacturing, testing, packaging or labeling of tisagenlecleucel, or in the manufacturing facilities.

LABELING

Under 21 CFR 201.57(c)(18), patient labeling must be referenced in section 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION. Patient labeling must be available and may either be reprinted immediately following the full prescribing information of the package insert or accompany the prescription product labeling.

We hereby approve the draft package insert labeling submitted under amendment 62, dated August 29, 2017, and the draft carton and container labeling submitted under amendment 61, dated August 28, 2017.

Page 4 – STN 125646/o – Dr. Patel

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-MarketActivities/LotReleases/ucm061966.htm>.

RARE PEDIATRIC DISEASE PRIORITY REVIEW VOUCHER

We also inform you that you have been granted a rare pediatric disease priority review voucher, as provided under section 525 of the FDCA. This priority review voucher (PRV) has been assigned a tracking number, PRV BLA 125646. All correspondences related to this voucher should refer to this tracking number.

This voucher entitles you to designate a single human drug application submitted under section 505(b)(1) of the FDCA or a single biologic application submitted under section 351 of the Public Health Service Act as qualifying for a priority review. Such an application would not have to meet any other requirements for a priority review. The list below describes the sponsor responsibilities and the parameters for using and transferring a rare pediatric disease priority review voucher.

- The sponsor who redeems the priority review voucher must notify FDA of its intent to submit an application with a priority review voucher at least 90 days before submission of the application, and must include the date the sponsor intends to submit the application. This notification should be prominently marked, "Notification of Intent to Submit an Application with a Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher."
- This priority review voucher may be transferred, including by sale, by you to another sponsor of a human drug or biologic application. There is no limit on the number of times that the priority review voucher may be transferred, but each person to whom the priority review voucher is transferred must notify FDA of the change in ownership of the voucher not later than 30 days after the transfer. If you retain and redeem this priority review voucher, you should refer to this letter as an official record of the voucher. If the priority review voucher is transferred, the sponsor to whom the priority review voucher has been transferred should include a copy of this letter (which will be posted on our Web site as are all approval letters) and proof that the priority review voucher was transferred.
- FDA may revoke the priority review voucher if the rare pediatric disease product for which the priority review voucher was awarded is not marketed in the U.S. within 1 year following the date of approval.
- The sponsor of an approved rare pediatric disease product application who is awarded a priority review voucher must submit a report to FDA no later than 5 years after approval that addresses, for each of the first 4 post-approval years:
 - the estimated population in the U.S. suffering from the rare pediatric disease for which the product was approved (both the entire population and the population aged 0 through 18 years),
 - the estimated demand in the U.S. for the product, and
 - the actual amount of product distributed in the U.S.
- You may also review the requirements related to this program at <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>

(see Section 908 of FDASIA on pages 1094-1098 which amends the FDCA by adding Section 529). Formal guidance about this program will be published in the future.

PEDIATRIC REQUIREMENTS

Under the Pediatric Research Equity Act (PREA) (21 U.S.C. 355c), all applications for new active ingredients, new indications, new dosage forms, new dosing regimens, or new routes of administration are required to contain an assessment of the safety and effectiveness of the product for the claimed indication in pediatric patients unless this requirement is waived, deferred, or inapplicable.

Because the biological product for this indication has an orphan drug designation, you are exempt from this requirement.

POSTMARKETING REQUIREMENTS UNDER SECTION 505(o)

Section 505(o) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) authorizes FDA to require holders of approved drug and biological product applications to conduct postmarketing studies and clinical trials for certain purposes, if FDA makes certain findings required by the statute (section 505(o)(3)(A), 21 U.S.C. 355(o)(3)(A)).

We have determined that an analysis of spontaneous postmarketing adverse events reported under section 505(k)(1) of the FDCA will not be sufficient to identify a serious risk of secondary malignancies associated with use of tisagenlecleucel.

Furthermore, the pharmacovigilance system that FDA is required to maintain under section 505(k)(3) of the FDCA is not sufficient to assess this serious risk.

Therefore, based on appropriate scientific data, we have determined that you are required to conduct the following study:

1. A post-marketing, prospective, multi-center, observational study to assess the long-term safety of tisagenlecleucel and the risk of all secondary malignancies occurring after treatment with tisagenlecleucel. The study will include at least 1000 pediatric and young adult patients with relapsed / refractory B cell acute lymphoblastic leukemia; the enrolled patients will be followed for 15 years after the product administration.

We acknowledge the timetable you submitted on August 28, 2017, which states that you will conduct this study according to the following schedule:

Final Protocol Submission: September 8, 2017

Study Completion Date: December 31, 2037

Final Report Submission: December 31, 2038

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Post-marketingPhaseIVCommitments/default.htm>.

We will consider the submission of your annual report under section 506B of the FDCA and 21 CFR 601.70 to satisfy the periodic reporting requirement under section 505(o)(3)(E)(ii) provided that you include the elements listed in section 505(o) and 21 CFR 601.70. We remind you that to comply with section 505(o), your annual report must also include a report on the status of any study or clinical trial otherwise undertaken to investigate a safety issue. Failure to periodically report on the status of studies or clinical trials required under section 505(o) may be a violation of FDCA section 505(o)(3)(E)(ii) and could result in regulatory action.

POSTMARKETING COMMITMENTS NOT SUBJECT TO THE REPORTING REQUIREMENTS UNDER SECTION 506B

We acknowledge your written commitment as described in your letter of August 28, 2017 as outlined below:

2. Novartis commits to revalidate the (b) (4) test method for vector substance as specified in the validation protocol entitled "Validation of (b) (4) assay in the presence of CTL019 (DOCUMENT No: VP300808.DRAFT00)" submitted on July 19, 2017.

Final Report Submission: June 30, 2018.

We request that you submit information concerning nonclinical and chemistry, manufacturing, and control postmarketing commitments and final reports to your BLA 125646. Please refer to the sequential number for each commitment.

Please use the following designators to prominently label all submissions, including supplements, relating to these postmarketing study commitments as appropriate:

- **Postmarketing Commitment – Status Update**
- **Postmarketing Commitment – Final Study Report**
- **Supplement contains Postmarketing Commitment – Final Study Report**

For each postmarketing commitment not subject to the reporting requirements of 21 CFR 601.70, you may report the status to FDA as a **Postmarketing Commitment – Status Update**. The status report for each commitment should include:

- the sequential number for each study as shown in this letter;
- the submission number associated with this letter;
- describe what has been accomplished to fulfill the non-section 506B PMC; and,
- summarize any data collected or issues with fulfilling the non-section 506B PMC.

Please submit the protocol to your IND 16130, with a cross-reference letter to this BLA 125646 explaining that this protocol was submitted to the IND. Please refer to the sequential number for each study/clinical trial and the submission number as shown in this letter.

If the information in the final study report supports a change in the labeling, the final study report must be submitted as a supplement to this BLA 125646. Supplements in support of labeling changes based on a postmarketing study report may be subject to a user fee. For administrative purposes, all submissions related to this postmarketing study required under section 505(o) must be submitted to this BLA and be clearly designated as:

- **Required Postmarketing Correspondence under Section 505(o)**
- **Required Postmarketing Final Report under Section 505(o)**
- **Supplement contains Required Postmarketing Final Report under Section 505(o)**

Section 505(o)(3)(E)(ii) of the FDCA requires you to report periodically on the status of any study or clinical trial required under this section. This section also requires you to periodically report to FDA on the status of any study or clinical trial otherwise undertaken to investigate a safety issue. In addition, section 506B of the FDCA and 21 CFR 601.70 require you to report annually on the status of any postmarketing commitments or required studies or clinical trials.

You must describe the status in an annual report on postmarketing studies for this product. Label your annual report as an **Annual Status Report of Postmarketing Requirements/Commitments** and submit it to the FDA each year within 60 calendar days of the anniversary date of this letter until all Requirements and Commitments subject to the reporting requirements of section 506B of the FDCA are fulfilled or released. The status report for each study should include:

- the sequential number for each study as shown in this letter;
- information to identify and describe the postmarketing requirement;
- the original milestone schedule for the requirement;
- the revised milestone schedule for the requirement, if appropriate;
- the current status of the requirement (i.e., pending, ongoing, delayed, terminated, or submitted); and,
- an explanation of the status for the study or clinical trial. The explanation should include how the study is progressing in reference to the original projected schedule, including the patient accrual rate (i.e., number enrolled to date and the total planned enrollment).

As described in 21 CFR 601.70(e), we may publicly disclose information regarding these postmarketing studies on our Web site at

When you have fulfilled your commitment, submit your final report as **Postmarketing Commitment – Final Study Report** or **Supplement contains Postmarketing Commitment – Final Study Report**.

RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY REQUIREMENTS

Section 505-1 of the FDCA authorizes FDA to require the submission of a risk evaluation and mitigation strategy (REMS), if FDA determines that such a strategy is necessary to ensure that the benefits of the drug outweigh the risks [section 505-1(a)]. The details of the REMS requirements were outlined in our pre-approval REMS notification letter dated June 27, 2017.

Your proposed REMS, submitted on August 28, 2017, and appended to this letter, is approved.

The REMS consists of elements to assure safe use, an implementation system, and a timetable for submission of assessments of the REMS.

The REMS assessment plan for tisagenlecleucel must include, but is not limited to, the following:

REMS OPERATIONAL METRICS

- (1) For the first (6 month) assessment only:

Provide the following information on KYMRIAH REMS Program Implementation

- a. Date KYMRIAH REMS website went live
- b. Date REMS Call Center operational
- c. Date hospitals were able to complete REMS certification process
- d. Date of first notification of hospital certification
- e. Number of hospitals that were trained by Novartis prior to August 1, 2017.

- (2) For the 12-month and subsequent annual assessments:

KYMRIAH REMS Program Infrastructure and Performance (provide in tabular format as appropriate)

- a. Hospital enrollment and education statistics
 - i. List of all enrolled hospital sites, location, date of enrollment, and method (e.g., online, fax) of enrollment and date of certification notification
 - ii. Number of incomplete enrollments at the time of assessment data lock
 - iii. Number and date and format (live, webcast) of training on KYMRIAH REMS
 - iv. Number of knowledge assessments completed by hospital personnel other than the authorized representative, by certified hospital.

- v. Mean and range of attempts to successfully complete knowledge assessment
- vi. Summary of most frequently missed questions
- b. Utilization
 - i. Number and age of patients treated with KYMRIA; provide number treated at each certified hospital
 - ii. Number and age of patients for which KYMRIA was ordered but never infused and the reason(s) that the patient was not treated; provide number of occurrences at each certified hospital for each reporting period and cumulatively
 - iii. Time between certification and first order for KYMRIA for each hospital
- c. Compliance with KYMRIA REMS program
 - i. Number and name of non-certified hospitals that have treated a patient with KYMRIA and any corrective actions taken to prevent future occurrences (e.g., provision of REMS Training slides, REMS Hospital Certification form) and the number of these that subsequently became certified.
 - ii. Audits
 - 1. A summary of findings from first order audits and annual audits and any action taken and outcome of actions to prevent future occurrences
 - iii. Summary of monitoring findings for monitoring conducted during the reporting period by hospital, including any corrective and preventative actions (CAPA)
 - iv. Any additional non-compliance, source of report, resulting corrective and preventative actions.
- d. KYMRIA REMS Program Call center
 - i. Number of contacts by stakeholder type (patient/parent/legal guardian, prescriber, hospital authorized representative, other HCP, other)
 - ii. Summary of frequently asked questions (FAQ) by stakeholder type.
 - iii. Summary of any non-compliance that is identified through call center contacts, source of report and resulting corrective and preventative actions.

KNOWLEDGE, ATTITUDES, AND BEHAVIOR SURVEYS

Knowledge, Attitudes, and Behavior (KAB) surveys will be conducted with those who prescribe, dispense, or administer KYMRIA as well as hospital authorized representatives, in order to assess their awareness and understanding of the risks of KYMRIA and the mitigation strategies as outlined in the REMS goals and objectives. The methodology and the knowledge, attitudes, and behavior (KAB) protocols and survey instruments should be submitted to the Agency for review at least 90 days before the surveys are initially administered.

With respect to each goal included in the strategy, an assessment of the extent to which the approved strategy, including each element of the strategy, is meeting the goal or

whether one or more such goals or such elements should be modified (Section 505-1(g)(3)).

The requirements for assessments of an approved REMS under section 505-1(g)(3) include, with respect to each goal included in the strategy, an assessment of the extent to which the approved strategy, including each element of the strategy, is meeting the goal or whether 1 or more such goals or such elements should be modified.

We remind you that in addition to the REMS assessments submitted according to the timetable in the approved REMS, you must include an adequate rationale to support a proposed REMS modification for the addition, modification, or removal of any goal or element of the REMS, as described in section 505-1(g)(4) of the FDCA.

We also remind you that you must submit a REMS assessment when you submit a supplemental application for a new indication for use as described in section 505-1(g)(2)(A). This assessment should include:

- a) An evaluation of how the benefit-risk profile will or will not change with the new indication;
- b) A determination of the implications of a change in the benefit-risk profile for the current REMS;
- c) *If the new, proposed indication for use introduces unexpected risks:* A description of those risks and an evaluation of whether those risks can be appropriately managed with the currently approved REMS.
- d) *If a REMS assessment was submitted in the 18 months prior to submission of the supplemental application for a new indication for use:* A statement about whether the REMS was meeting its goals at the time of the last assessment and if any modifications of the REMS have been proposed since that assessment.
- e) *If a REMS assessment has not been submitted in the 18 months prior to submission of the supplemental application for a new indication for use:* Provision of as many of the currently listed assessment plan items as is feasible.
- f) *If you propose a REMS modification based on a change in the benefit-risk profile or because of the new indication of use, submit an adequate rationale to support the modification, including:* Provision of the reason(s) why the proposed REMS modification is necessary, the potential effect on the serious risk(s) for which the REMS was required, on patient access to the drug, and/or on the burden on the health care delivery system; and other appropriate evidence or data to support the proposed change. Additionally, include any changes to the assessment plan necessary to assess the proposed modified REMS.
- g) *If you are not proposing a REMS modification, provide a rationale for why the REMS does not need to be modified.*

If the assessment instruments and methodology for your REMS assessments are not included in the REMS supporting document, or if you propose changes to the submitted assessment instruments or methodology, you should update the REMS supporting document to include specific assessment instrument and methodology information at

least 90 days before the assessments will be conducted. Updates to the REMS supporting document may be included in a new document that references previous REMS supporting document submission(s) for unchanged portions. Alternatively, updates may be made by modifying the complete previous REMS supporting document, with all changes marked and highlighted. Prominently identify the submission containing the assessment instruments and methodology with the following wording in bold capital letters at the top of the first page of the submission:

**BLA 125646 REMS CORRESPONDENCE
(insert concise description of content in bold capital letters, e.g.,
UPDATE TO REMS SUPPORTING DOCUMENT - ASSESSMENT
METHODOLOGY)**

Prominently identify any submission containing the REMS assessments or proposed modifications of the REMS with the following wording in bold capital letters at the top of the first page of the submission as appropriate:

BLA 125646 REMS ASSESSMENT

**NEW SUPPLEMENT FOR BLA 125646
CHANGES BEING EFFECTED IN 30 DAYS
PROPOSED MINOR REMS MODIFICATION**

OR

**NEW SUPPLEMENT FOR BLA 125646
PRIOR APPROVAL SUPPLEMENT
PROPOSED MAJOR REMS MODIFICATION**

OR

**NEW SUPPLEMENT FOR BLA 125646
PRIOR APPROVAL SUPPLEMENT
PROPOSED REMS MODIFICATIONS DUE TO SAFETY LABEL
CHANGES SUBMITTED IN SUPPLEMENT [125646/####]**

**NEW SUPPLEMENT (NEW INDICATION FOR USE)
FOR BLA 125646 REMS ASSESSMENT
PROPOSED REMS MODIFICATION (if included)**

Should you choose to submit a REMS revision, prominently identify the submission containing the REMS revisions with the following wording in bold capital letters at the top of the first page of the submission:

REMS REVISION FOR BLA 125646

To facilitate review of your submission, we request that you submit your proposed modified REMS and other REMS-related materials in Microsoft Word format. If certain documents, such as enrollment forms, are only in PDF format, they may be submitted as such, but the preference is to include as many as possible in Word format.

FDA can accept the REMS document in Structured Product Labeling (SPL) format. If you intend to submit the REMS document in SPL format, as soon as possible, but no later than 14 days from the date of this letter, submit the REMS document in SPL format using the FDA automated drug registration and listing system (eLIST).

MEDWATCH-TO-MANUFACTURER PROGRAM

The MedWatch-to-Manufacturer Program provides manufacturers with copies of serious adverse event reports that are received directly by the FDA. New molecular entities and important new biological products qualify for inclusion for three years after approval. Your firm is eligible to receive copies of reports for this product. To participate in the program, please see the enrollment instructions and program description details at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm166910.htm>.

POST-APPROVAL FEEDBACK MEETING

New biological products qualify for a post-approval feedback meeting. Such meetings are used to discuss the quality of the application and to evaluate the communication process during drug development and marketing application review. The purpose is to learn from successful aspects of the review process and to identify areas that could benefit from improvement. If you would like to have such a meeting with us, please contact the Regulatory Project Manager for this application.

Sincerely yours,

Wilson W. Bryan, M.D.
Director
Office of Tissues and Advanced Therapies
Center for Biologics Evaluation and Research

ENCLOSURE:
REMS

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KYMRIAH safely and effectively. See full prescribing information for KYMRIAH.

KYMRIAH™ (tisagenlecleucel) suspension for intravenous infusion Initial U.S. Approval: 2017

- WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGICAL TOXICITIES**
- See full prescribing information for complete boxed warning.
- Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving KYMRIAH. Do not administer KYMRIAH to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab. (2.2, 2.3, 5.1)
 - Neurological toxicities, which may be severe or life-threatening, can occur following treatment with KYMRIAH, including concurrently with CRS. Monitor for neurological events after treatment with KYMRIAH. Provide supportive care as needed. (5.2)
 - KYMRIAH is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the KYMRIAH REMS. (5.3)

INDICATIONS AND USAGE

KYMRIAH is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse. (1)

- DOSE AND ADMINISTRATION**
- For autologous use only**
- Verify the patient's identity prior to infusion. (2.2)
 - Premedicate with acetaminophen and an H1-antihistamine. (2.2)
 - Confirm availability of tocilizumab prior to infusion. (2.2, 5.1)
 - Dosing is based on the number of chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells.
 - For patients 50 kg or less, administer 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight intravenously. (2.1)
 - For patients above 50 kg, administer 0.1 to 2.5 x 10⁶ total CAR-positive viable T cells (non-weight based) intravenously. (2.1)

DOSE FORMS AND STRENGTHS

A single-dose unit contains 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg of body weight for patients 50 kg or less, or 0.1 to 2.5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells for patients more than 50 kg, suspended in a patient-specific infusion bag. See the Certificate of Analysis (CoA) for actual cell count. (3)

- CONTRAINDICATIONS**
- None. (4)
- WARNINGS AND PRECAUTIONS**
- Hypersensitivity Reactions: Monitor for hypersensitivity reactions during infusion. (5.4)
 - Serious Infections: Monitor patients for signs and symptoms of infection; treat appropriately. (5.5)
 - Prolonged Cytopenias: Patients may exhibit cytopenias for several weeks following KYMRIAH infusion. Prolonged neutropenia has been associated with increased risk of infection. (5.6)
 - Hypogammaglobulinemia: Monitor and provide replacement therapy until resolution. Assess immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with KYMRIAH. (5.7)
 - Secondary Malignancies: In the event that a secondary malignancy occurs after treatment with KYMRIAH, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-844-4KYMIRIAH. (5.8)
 - Effects on Ability to Drive and Use Machinery: Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, for at least 8 weeks after receiving KYMRIAH. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence greater than 20%) are cytokine release syndrome, hypogammaglobulinemia, infectious-pathogen unspecified, pyrexia, decreased appetite, headache, encephalopathy, hypotension, bleeding episodes, tachycardia, nausea, diarrhea, vomiting, viral infectious disorders, hypoxia, fatigue, acute kidney injury, and delirium. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6622 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

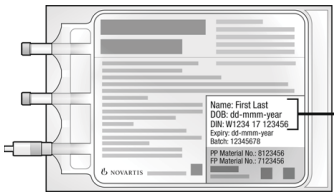
- INDICATIONS AND USAGE
- DOSE AND ADMINISTRATION
- DOSE FORMS AND STRENGTHS
- CONTRAINDICATIONS
- WARNINGS AND PRECAUTIONS
- ADVERSE REACTIONS
- DRUG INTERACTIONS
- USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- DESCRIPTION
- CLINICAL PHARMACOLOGY
- NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 11.1. Contraception, Menses, Impairment of Fertility
14. CLINICAL STUDIES
15. REFERENCES
16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

- Confirm patient identity: Prior to KYMRIAH preparation, match the patient's identity with the patient identifiers on the KYMRIAH infusion bag. KYMRIAH is for autologous use only.

Note: The patient identifier number may be preceded by the letters DIN or Aph ID.



- Inspect the infusion bag for any breaks or cracks prior to thawing. If the bag is compromised, do not infuse the contents. Call Novartis at 1-844-4KYMIRIAH.
- Place the infusion bag inside a second, sterile bag in case of a leak and to protect ports from contamination.
- Thaw KYMRIAH at 37°C using either a water bath or dry thaw method until there is no visible ice in the infusion bag. Remove bag from thawing device immediately; do not store product bag at 37°C. Once KYMRIAH has been thawed and is at room temperature (20°C to 25°C), it should be infused within 30 minutes. Do not wash, spin down, and/or resuspend KYMRIAH in new media prior to infusion.
- Inspect the contents of the thawed infusion bag for any visible cell clumps. If visible cell clumps remain, gently mix the contents of the bag. Small clumps of cellular material should disperse with gentle manual mixing. Do not infuse KYMRIAH if clumps are not dispersed, the infusion bag is damaged or leaking, or otherwise appears to be compromised. Call Novartis at 1-844-4KYMIRIAH.

Administration

- Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the infusion bag.
- Administer KYMRIAH as an intravenous infusion at 10 mL to 20 mL per minute, adjusted as appropriate for smaller children and smaller volumes. The volume in the infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL. Do NOT use a leukocyte-depleting filter.
- Prime the tubing prior to infusion with normal saline.
- Infuse all contents of the infusion bag.
- Rinse the infusion bag with 10 mL to 30 mL normal saline while maintaining a closed tubing system to assure as many cells as possible are infused into the patient.

KYMRIAH contains human cells genetically modified with a lentivirus. Follow local biosafety guidelines applicable for handling and disposal of such products. The product is prepared from autologous blood collected by leukapheresis. KYMRIAH may carry a risk of transmitting infectious viruses to healthcare professionals handling the product. Accordingly, healthcare professionals should employ universal precautions to avoid potential transmission of infectious diseases when handling the product.

2.3 Management of Severe Adverse Reactions

Cytokine Release Syndrome

Identify cytokine release syndrome (CRS) based on clinical presentation [see Warnings and Precautions (5.1)]. Evaluate for and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension. If CRS is suspected, manage according to the recommendations in Table 1.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

- WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGICAL TOXICITIES**
- Cytokine Release Syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred in patients receiving KYMRIAH. Do not administer KYMRIAH to patients with active infection or inflammatory disorders. Treat severe or life-threatening CRS with tocilizumab [see Dosage and Administration (2.2, 2.3), Warnings and Precautions (5.1)].
 - Neurological toxicities, which may be severe or life-threatening, can occur following treatment with KYMRIAH, including concurrently with CRS. Monitor for neurological events after treatment with KYMRIAH. Provide supportive care as needed [see Warnings and Precautions (5.2)].
 - KYMRIAH is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the KYMRIAH REMS [see Warnings and Precautions (5.3)].

1 INDICATIONS AND USAGE

KYMRIAH is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy indicated for the treatment of patients up to 25 years of age with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory or in second or later relapse.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For autologous use only.

For intravenous use only.

- Dose
 - One treatment course consists of fludarabine and cyclophosphamide lymphodepleting chemotherapy followed by infusion of KYMRIAH [see Clinical Studies (14)].
 - KYMRIAH is provided in a single-dose unit containing chimeric antigen receptor (CAR)-positive viable T cells* based on the patient weight reported at the time of leukapheresis. The dose is:
 - For patients 50 kg or less: administer 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight
 - For patients above 50 kg: administer 0.1 to 2.5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells

*See the Certificate of Analysis for the actual number of chimeric antigen receptor (CAR)-positive T cells in the product.

- Lymphodepleting chemotherapy: Fludarabine (30 mg/m² intravenous daily for 4 days) and cyclophosphamide (500 mg/m² intravenous daily for 2 days starting with the first dose of fludarabine). Infuse KYMRIAH 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy.

2.2 Prepare for Infusion and Administration

Delay the infusion of KYMRIAH if a patient has unresolved serious adverse reactions (including pulmonary reactions, cardiac reactions, or hypotension) from preceding chemotherapies, active uncontrolled infection, active graft versus host disease (GVHD), or worsening of leukemia burden following lymphodepleting chemotherapy [see Warnings and Precautions (5.1)].

Coordinate the timing of thaw of KYMRIAH and infusion. Once thawed, KYMRIAH may be stored at room temperature (20°C to 25°C) for up to 30 minutes. Confirm the infusion time in advance, and adjust the start time for thaw so that KYMRIAH is available for infusion when the recipient is ready.

Preparation for Infusion

- Ensure tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period.
- Premedicate patient with acetaminophen and diphenhydramine or another H1-antihistamine approximately 30 to 60 minutes prior to KYMRIAH infusion. Do not use corticosteroids at any time except in the case of a life-threatening emergency.

Table 1. Treatment of CRS

CRS Severity	Management
Prodromal Syndrome: Low-grade fever, fatigue, anorexia	Observe in person; exclude infection; administer antibiotics per local guidelines if neutropenic; provide symptomatic support.
Overt CRS (one or more of the following): - High fever - Hypoxia - Mild hypotension	Administer antipyretics, oxygen, intravenous fluids and/or low-dose vasopressors as needed.
Severe or Life-Threatening CRS (one or more of the following): - Hemodynamic instability despite intravenous fluids and vasopressor support - Worsening respiratory distress, including pulmonary infiltrates, increasing oxygen requirement including high-flow oxygen and/or need for mechanical ventilation - Rapid clinical deterioration	Administer high dose or multiple vasopressors, oxygen, mechanical ventilation and/or other supportive care as needed. Administer tocilizumab - Patient weight less than 30 kg: 12 mg/kg intravenously over 1 hour - Patient weight greater than or equal to 30 kg: 8 mg/kg intravenously over 1 hour (maximum dose 800 mg)
Resistant CRS: No clinical improvement in 12 to 18 hours, or worsening at any time, despite prior management.	Administer multiple vasopressors, oxygen, mechanical ventilation and/or other supportive care as needed. Administer methylprednisolone 2 mg/kg as an initial dose, then 2 mg/kg per day until vasopressors and high-flow oxygen are no longer needed, then taper quickly. If no response to steroids within 24 hours, repeat the administration of tocilizumab at - Patient weight less than 30 kg: 12 mg/kg intravenously over 1 hour - Patient weight greater than or equal to 30 kg: 8 mg/kg intravenously over 1 hour (maximum dose 800 mg) If no response to the second dose of tocilizumab within 24 hours, consider a third dose of tocilizumab or pursue alternative measures for treatment of CRS.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

A single dose of KYMRIAH contains 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg of body weight for patients 50 kg and below or 0.1 to 2.5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells for patients above 50 kg, suspended in a single patient-specific infusion bag [see How Supplied/Storage and Handling (16)]. See the Certificate of Analysis (CoA) for actual cell count. The volume in the infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

Cytokine release syndrome (CRS), including fatal or life-threatening reactions, occurred following treatment with KYMRIAH. In Study 1, CRS occurred in 79% (54/68) of patients receiving KYMRIAH, including Grade 3 or 4 (Pern grading system*) CRS in 49% (33/68) of patients. The median time to onset of CRS was 3 days (range: 1-22 days). Of the 54 patients with CRS, 27 (50%) received tocilizumab; 7 (13%) patients received two doses of tocilizumab, 3 (6%) patients

received three doses of tocilizumab, and 14 (26%) patients received addition of corticosteroids (e.g., methylprednisolone). The median time to resolution of CRS was 8 days (range: 1-36 days).

Key manifestations of CRS include high fever, lower than normal blood pressure, difficulty breathing, and may be associated with hepatic, renal, and cardiac dysfunction, and coagulopathy.

Risk factors for severe CRS are high pre-infusion tumor burden (greater than 50% blasts in bone marrow), uncontrolled or accelerating tumor burden following lymphodepleting chemotherapy, active infections, and/or inflammatory processes.

Delay the infusion of KYMRIAH after lymphodepleting chemotherapy if the patient has unresolved serious adverse reactions from preceding chemotherapies (including pulmonary toxicity, cardiac toxicity, or hypotension), active uncontrolled infection, active graft versus host disease (GVHD), or worsening of leukemia burden [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Ensure that tocilizumab is available on site prior to infusion of KYMRIAH. Monitor patients for signs or symptoms of CRS for at least 4 weeks after treatment with KYMRIAH. Counsel patients to seek immediate medical attention should signs or symptoms of CRS occur at any time [see *Patient Counseling Information* (17)]. At the first sign of CRS, immediately evaluate patient for hospitalization and institute treatment with supportive care, tocilizumab and/or corticosteroids as indicated [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.2 Neurological Toxicities

Neurological toxicities, which may be severe or life-threatening can occur following treatment with KYMRIAH. The majority of neurological toxicities occurred within 8 weeks following KYMRIAH infusion. In Study 1, neurological toxicities within 8 weeks after KYMRIAH infusion occurred in 65% of patients, including Grade 3 or 4 neurological toxicities in 18% of patients, and 75% of events resolved within 12 days. The most common neurological toxicities were headache (37%), encephalopathy (34%), delirium (21%), anxiety (13%), and tremor (9%). Other manifestations of neurological toxicities included disturbances in consciousness, disorientation, confusion, agitation, seizures, mutism and aphasia. Onset of neurological toxicity can be concurrent with CRS, following resolution of CRS or in the absence of CRS.

Monitor patients for neurological events and exclude other causes for neurological symptoms. Provide supportive care as needed for KYMRIAH-associated neurological events.

5.3 KYMRIAH REMS to Mitigate Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicities

Because of the risk of CRS and neurological toxicities, KYMRIAH is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the KYMRIAH REMS [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)]. The required components of the KYMRIAH REMS are:

- Healthcare facilities that dispense and administer KYMRIAH must be enrolled and comply with the REMS requirements. Certified healthcare facilities must have on-site, immediate access to tocilizumab, and ensure that a minimum of two doses of tocilizumab are available for each patient for administration within 2 hours after KYMRIAH infusion, if needed for treatment of CRS.
- Certified healthcare facilities must ensure that healthcare providers who prescribe, dispense or administer KYMRIAH are trained about the management of CRS and neurological toxicities.

Further information is available at www.kymriah-rems.com or 1-844-4KYMRIAH.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Allergic reactions may occur with infusion of KYMRIAH. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may be due to the dimethyl sulfoxide (DMSO) or dextran 40 in KYMRIAH.

5.5 Serious Infections

Serious infections, including life-threatening or fatal infections, occurred in patients after KYMRIAH infusion. In Study 1, infections (all Grade 2) after KYMRIAH infusion occurred in 40 patients (59%), including 24 patients (35%) with Grade 3-4 infections and 2 patients (3%) with fatal infections. Infections with an unknown pathogen occurred in 41% of patients, viral infections in 26%, bacterial infections in 19%, and fungal infections in 13%. Prior to KYMRIAH infusion, infection prophylaxis should follow local guidelines. Monitor patients for signs and symptoms of infection after treatment with KYMRIAH and treat appropriately [see *Dosage and Administration* (2.3)].

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in another section of the label:

- Cytokine Release Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Neurological Toxicities [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Infections and Febrile Neutropenia [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Prolonged Cytopenias [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Hypogammaglobulinemia [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described in this section reflect exposure to KYMRIAH in the clinical trial (Study 1) in which 68 patients with pediatric and young adult relapsed/refractory (R/R) B-cell ALL received CAR-positive viable T cells.

Based on a recommended dose which was weight-based, all patients received a single intravenous dose of KYMRIAH [see *Clinical Studies* (14)]. The most common adverse reactions were cytokine release syndrome (79%), hypogammaglobulinemia (43%), infections-pathogen unspecified (41%), pyrexia (40%), decreased appetite (37%), headache (37%), encephalopathy (34%), hypotension (31%), bleeding episodes (31%), tachycardia (26%), nausea (26%), diarrhea (26%), vomiting (26%), viral infectious disorders (26%), hypoxia (24%), fatigue (22%), acute kidney injury (22%), and delirium (21%).

Eleven deaths were reported for patients who received KYMRIAH, of which 2 deaths occurred within 30 days of infusion. Seven were disease-related, three were attributed to infections, and one to intracerebral hemorrhage. Of the two deaths before Day 30, one patient died with CRS and progressive leukemia and the second patient had resolving CRS with abdominal compartment syndrome, coagulopathy, and renal failure when an intracranial hemorrhage occurred.

The adverse reactions with greater or equal to 10% incidence for any Grade are summarized in Table 2.

Table 2. Selected Adverse Reactions (≥ 10%) Following Treatment with KYMRIAH (N=68)

Adverse Reaction	All Grades (%)	Grades 3 or Higher (%)
<i>Cardiac disorders</i>		
*Tachycardia	26	4
<i>Gastrointestinal disorders</i>		
Nausea	26	3
Diarrhea	26	1
Vomiting	26	1
Constipation	18	0
*Abdominal pain	16	3
<i>General disorders and administration site conditions</i>		
Pyrexia	40	15
Fatigue	22	0
Face edema	10	1
Edema peripheral	10	1
Chills	10	0
<i>Immune system disorders</i>		
Cytokine release syndrome	79	49
*Hypogammaglobulinemia	43	7
<i>Infections and infestations</i>		
Infections-pathogen unspecified	41	16

Febrile neutropenia (Grade 3 or 4) was also observed in 37% of patients after KYMRIAH infusion and may be concurrent with CRS. In the event of febrile neutropenia, evaluate for infection and manage with broad spectrum antibiotics, fluids and other supportive care as medically indicated.

Viral Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with drugs directed against B cells. Hepatitis cases have been reported in patients who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive, and also in patients who are HBsAg-negative but hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive. HBV reactivation has occurred in patients who appear to have resolved hepatitis B infection (i.e., HBsAg-negative, anti-HBc-positive and hepatitis B surface antibody [anti-HBs] positive).

HBV reactivation is defined as an abrupt increase in HBV replication manifesting as a rapid increase in serum HBV DNA level or detection of HBsAg in a person who was previously HBsAg-negative and anti-HBc-positive. Reactivation of HBV replication is often followed by hepatitis, i.e., increase in transaminase levels. In severe cases, increase in bilirubin levels, liver failure, and death can occur.

Perform screening for HBV, HCV, and HIV in accordance with clinical guidelines before collection of cells for manufacturing.

5.6 Prolonged Cytopenias

Patients may exhibit cytopenias for several weeks following lymphodepleting chemotherapy and KYMRIAH infusion Grade 3 and 4 cytopenias not resolved by Day 28 following KYMRIAH treatment included neutropenia (40%), and thrombocytopenia (27%) among 52 responding patients. At 56 days following KYMRIAH, 17% and 12% of responding patients had Grade 3 and 4 neutropenia or thrombocytopenia respectively. Prolonged neutropenia has been associated with increased risk of infection. Myeloid growth factors, particularly GM-CSF, are not recommended during the first 3 weeks after KYMRIAH infusion or until CRS has resolved.

5.7 Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia and agammaglobulinemia (IgG) can occur in patients with a complete remission (CR) after KYMRIAH infusion. In Study 1, 43% of patients had hypogammaglobulinemia. B-cell aplasia is an on-target effect of KYMRIAH and therefore a patient may experience hypogammaglobulinemia for as long as KYMRIAH persists [see *Clinical Pharmacology* (12.5)].

Monitor immunoglobulin levels after treatment with KYMRIAH and manage using infection precautions, antibiotic prophylaxis and immunoglobulin replacement standard guidelines.

The safety of immunization with live viral vaccines during or following KYMRIAH treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 2 weeks prior to the start of lymphodepleting chemotherapy, during KYMRIAH treatment, and until immune recovery following treatment with KYMRIAH.

Pregnant women who have received KYMRIAH may have hypogammaglobulinemia. Assess immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with KYMRIAH.

5.8 Secondary Malignancies

Patients treated with KYMRIAH may develop secondary malignancies or recurrence of their leukemia. Monitor life-long for secondary malignancies. In the event that a secondary malignancy occurs, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-844-4KYMRIAH to obtain instructions on patient samples to collect for testing.

5.9 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Due to the potential for neurological events, including altered mental status or seizures, patients receiving KYMRIAH are at risk for altered or decreased consciousness or coordination in the 8 weeks following KYMRIAH infusion. Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, during this initial period.

6 ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than 20%) are hypogammaglobulinemia, infections-pathogen unspecified, pyrexia, decreased appetite, headache, encephalopathy, bleeding, hypotension, tachycardia, nausea, diarrhea, vomiting, viral infectious disorders, hypoxia, fatigue, acute kidney injury, and delirium.

Viral infectious disorders	26	18
Bacterial infectious disorders	19	13
Fungal infectious disorders	13	7
<i>Investigations</i>		
International normalized ratio increased	13	0
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>		
Decreased appetite	37	15
Fluid overload	10	7
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		
Pain in extremity	16	1
Myalgia	15	0
Arthralgia	12	1
Back pain	10	3
<i>Nervous system disorders</i>		
*Headache	37	3
*Encephalopathy	34	10
<i>Psychiatric disorders</i>		
*Delirium	21	4
Anxiety	13	3
<i>Renal and urinary disorders</i>		
*Acute kidney injury	22	13
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		
Hypoxia	24	18
Cough	19	0
Pulmonary edema	16	10
Tachypnea	12	6
Pleural effusion	10	4
Nasal congestion	10	0
<i>Vascular disorders</i>		
Hypotension	31	22
Hypertension	19	6

*Tachycardia includes tachycardia and sinus tachycardia.

*Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, gastrointestinal pain, abdominal pain lower.

*Hypogammaglobulinemia includes hypogammaglobulinemia, immunoglobulin decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin M decreased, hypogammaglobulinemia.

*Headache includes headache and migraine.

*Encephalopathy includes encephalopathy, cognitive disorder, confusional state, depressed level of consciousness, disturbance in attention, lethargy, mental status changes, posterior reversible encephalopathy syndrome, somnolence, and automatism.

*Delirium includes delirium, agitation, hallucination, hallucination visual, irritability, restlessness.

*Acute kidney injury includes acute kidney injury, anuria, azotemia, renal failure, renal tubular dysfunction, renal tubular necrosis.

Additional important adverse reactions that did not meet the threshold criteria for inclusion in Table 2 were:

Blood and lymphatic system disorders: disseminated intravascular coagulation (9%), histiocytosis lymphocytic hemophagocytosis (7%), coagulopathy (6%), Grade 3 and Grade 4 hypofibrinogenemia with Grade 3 and 4 CRS (16%)

Cardiac Disorders: cardiac arrest (4%), cardiac failure (7%)

Gastrointestinal disorders: abdominal compartment syndrome (1%)

General disorders and administration site conditions: multiple organ dysfunction syndrome (3%)

Immune system disorders: graft versus host disease (1%)

Investigations: blood creatinine increased (7%), activated partial thromboplastin time prolonged (6%)

Nervous System: intracranial hemorrhage (1%), seizure (3%)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: respiratory distress (6%), respiratory failure (6%), acute respiratory distress syndrome (4%)

Metabolism and nutrition disorders: tumor lysis syndrome (6%)

Vascular disorders: capillary leak syndrome (3%)

Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities worsening from baseline Grade 0-2 to Grade 3-4 are shown in Table 3.

Table 3. Selected Other Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Grade 0-2 to Grade 3-4 Following Treatment with KYMRIA[®] based on CTCAE[®] (N=68)

	Grade 3 or 4 (%)
Increased Aspartate Aminotransferase	28
Hypokalemia	27
Increased Alanine Aminotransferase	21
Increased bilirubin	21
Hypophosphatemia	19

[®]CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03

All patients experienced neutropenia, anemia and thrombocytopenia. See Table 4 for the incidences of Grade 3 and Grade 4 prolonged thrombocytopenia and prolonged neutropenia in responding patients.

Table 4. Prolonged Cytopenias Following Treatment with KYMRIA[®]

	N=52 (%)	
	Day 28	Day 56
Prolonged neutropenia ^a	40	17
Prolonged thrombocytopenia ^a	27	12

^aGrade 3 and 4 observed within 14 days after Day 28 or Day 56 in responding patients

6.2 Immunogenicity

In clinical studies, humoral immunogenicity of KYMRIA[®] was measured by determination of anti-murine CAR19 antibodies (anti-m CAR19) in serum pre- and post-administration. The majority of patients (86%) tested positive for pre-dose anti-m CAR19 antibodies in Study 1; however, the preexisting and treatment-induced antibodies were not associated with an impact on clinical response and did not have an impact on the initial expansion and persistence of KYMRIA[®]. Persistence of KYMRIA[®] was similar between patients with positive post-infusion anti-m CAR19 antibodies compared with patients with negative post-infusion anti-m CAR19 antibodies. There is no evidence that the presence of preexisting and treatment-induced anti-m CAR19 antibodies impact the safety or effectiveness of KYMRIA[®].

7 DRUG INTERACTIONS

HIV and the lentivirus used to make KYMRIA[®] have limited, short spans of identical genetic material (RNA). Therefore, some commercial HIV nucleic acid test (NAT) tests may yield false-positive results in patients who have received KYMRIA[®].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

In addition to T cells, other cell populations, including monocytes, NK cells, and B cells, may be present. The formulation contains 31.25% (v/v) of Plasma-Lyte A, 31.25% (v/v) of 5% Dextrose/0.45% sodium chloride, 10 % Dextran 40 (LMD)/5% Dextrose, 20% (v/v) of 25% Human Serum Albumin (HSA), and 7.5% (v/v) Cryosolv[®] dimethylsulfoxide (DMSO).

A single dose of KYMRIA[®] may contain up to 2.5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells provided in a patient-specific infusion bag. Based on the patient's weight reported at the time of leukapheresis, one of two possible dose ranges will be prepared for the patient:

- For patients 50 kg or less: 0.2 to 5.0 x 10⁶ CAR-positive viable T cells per kg body weight
- For patients above 50 kg: 0.1 to 2.5 x 10⁶ CAR-positive viable T cells

The actual number of CAR-positive T cells in the product is reported on the Certificate of Analysis that is shipped with KYMRIA[®]. The volume of CAR-positive viable T cells in an infusion bag ranges from 10 mL to 50 mL.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

KYMRIA[®] is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy which involves reprogramming a patient's own T cells with a transgene encoding a chimeric antigen receptor (CAR) to identify and eliminate CD19-expressing malignant and normal cells. The CAR is comprised of a murine single-chain antibody fragment which recognizes CD19 and is fused to intracellular signaling domains from 4-1BB (CD137) and CD3 zeta. The CD3 zeta component is critical for initiating T-cell activation and antitumor activity, while 4-1BB enhances the expansion and persistence of KYMRIA[®]. Upon binding to CD19-expressing cells, the CAR transmits a signal to promote T-cell expansion, activation, target cell elimination, and persistence of the KYMRIA[®] cells.

12.3 Pharmacokinetics

Following infusion of KYMRIA[®] in pediatric and young adult relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients, KYMRIA[®] exhibited an initial rapid expansion followed by a bi-exponential decline. KYMRIA[®] should be administered within 30 minutes of thawing at approximately 10-20 mL per minute.

A summary of pharmacokinetic parameters of KYMRIA[®] is provided in Table 5 below.

Table 5. Pharmacokinetic Parameters of KYMRIA[®]

Parameter	Summary Statistics	Responding Patients	Non-Responding Patients
		N=62	N=8
C _{max} (copies/mcg)	Geometric mean (CV%), n	34,700 (155.4), 61	20,000 (71.6%), 7
T _{max} ¹ (day)	Median [min,max], n	9.91 [0.008;27], 61	20.0 [0.03;62.7], 7
AUC _{0-28d} (copies/mcg*day)	Geometric mean (CV%), n	318,000 (177.8), 61	156,000 (99.4), 6
T _{1/2} (day)	Geometric mean (CV%), n	16.8 (155.9), 54	2.52 (171.9), 3

¹A total of 7 patients had an early T_{max} (< 0.03 days), the next lowest T_{max} occurred at 5.7 days. Early T_{max} may not be representative of the true maximal expansion, but rather representative of the amount of transgene present in the catheter from which sample was collected.

The C_{max} and AUC_{0-28d} were approximately 2-fold higher in CR/CRi patients compared with non-responding (NR) patients.

KYMRIA[®] was present in the blood as well as bone marrow and was measurable beyond 2 years. Blood to bone marrow partitioning suggested that KYMRIA[®] distribution in bone marrow was 44% of that present in blood at Day 28 while at Months 3 and 6 KYMRIA[®] distributed at 67% and 69%, respectively, indicating high distribution to bone marrow. Children <10 years and between 10-18 years of age had 1.5 to 2-fold higher C_{max} and AUC_{0-28d} than adults. Due to small sample size and high variability, it is difficult to assess the impact of age on the pharmacokinetics of KYMRIA[®].

Some patients required tocilizumab and corticosteroids for the management of CRS. KYMRIA[®] continues to expand and persist following tocilizumab administration. Patients who have higher expansion are associated with higher CRS Grades (see *Warnings and Precautions (5.1)*). Patients (n=18) treated with tocilizumab had 265% and 183% higher KYMRIA[®] AUC_{0-28d} and C_{max}, respectively, as compared to patients (n=44) who did not receive

There are no available data with KYMRIA[®] use in pregnant women. No animal reproductive and developmental toxicity studies have been conducted with KYMRIA[®] to assess whether it can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. It is not known if KYMRIA[®] has the potential to be transferred to the fetus. Based on the mechanism of action, if the transduced cells cross the placenta, they may cause fetal toxicity, including B-cell lymphocytopenia. Therefore, KYMRIA[®] is not recommended for women who are pregnant, and pregnancy after KYMRIA[®] administration should be discussed with the treating physician. Report pregnancies to Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of KYMRIA[®] in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KYMRIA[®] and any potential adverse effects on the breastfed infant from KYMRIA[®] or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Pregnancy status of females with reproductive potential should be verified. Sexually-active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with KYMRIA[®].

Contraception

See the prescribing information for flutardabine and cyclophosphamide for information on the need for effective contraception in patients who receive the lymphodepleting chemotherapy.

There are insufficient exposure data to provide a recommendation concerning duration of contraception following treatment with KYMRIA[®].

Infertility

There are no data on the effect of KYMRIA[®] on fertility.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of KYMRIA[®] have been established in pediatric patients. Use of KYMRIA[®] is supported by a single-arm trial (see *Clinical Studies (14)*) that included 52 pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL in the following age groups: 33 children (age 3 years to less than 12 years) and 19 adolescents (age 12 years to less than 17 years). No differences in efficacy or safety were observed between the different age subgroups or in comparison to the young adults in the trial.

8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of KYMRIA[®] have not been established in geriatric patients. Clinical studies of KYMRIA[®] for this indication did not include patients age 65 years and over.

11 DESCRIPTION

KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) is a CD19-directed genetically modified autologous T cell immunotherapy comprised of autologous T cells that are genetically modified using a lentiviral vector to encode an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR). The CAR is comprised of a murine single-chain antibody fragment (scFv) specific for CD19, followed by a CD8 hinge and transmembrane region that is fused to the intracellular signaling domains for 4-1BB (CD137) and CD3 zeta.

KYMRIA[®] is prepared from the patient's peripheral blood mononuclear cells, which are obtained via a standard leukapheresis procedure. The mononuclear cells are enriched for T cells, then transduced with the lentiviral vector containing the anti-CD19 CAR transgene, and activated with anti-CD3/CD28 antibody coated beads. The transduced T cells are expanded in cell culture, washed, and formulated into a suspension, which then is cryopreserved. The product must pass a sterility test before release for shipping as a frozen suspension in a patient-specific infusion bag. The product is thawed prior to administration (see *Dosage and Administration (2.5)*, *How Supplied/Storage and Handling (16)*). The thawed product is a colorless to slightly yellow suspension of cells.

tocilizumab. Similarly, patients who received corticosteroids had 89% higher AUC_{0-28d} compared with patients who did not receive corticosteroids.

Hepatic and renal impairment studies of KYMRIA[®] were not conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Genotoxicity assays and carcinogenicity assessment in rodent models were not performed for KYMRIA[®]. *In vivo* expansion studies with transduced T cells (KYMRIA[®]) from healthy donors and patients showed no evidence for transformation and/or immortalization of T cells. *In vivo* studies in immunocompromised mice did not show signs of abnormal cell growth or signs of clonal cell expansion for up to 7 months after cell injection. A genomic insertion site analysis was performed on KYMRIA[®] products from 14 individual donors (12 patients and 2 healthy volunteers). There was no evidence for preferential integration near genes of concern, or preferential outgrowth of cells harboring integration sites of concern

No studies on the effects of KYMRIA[®] on fertility have been conducted.

14 CLINICAL STUDIES

Relapsed or Refractory (R/R) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

The efficacy of KYMRIA[®] in pediatric and young adults with R/R B-cell precursor ALL was evaluated in an open-label, multicenter single-arm trial (Study 1). In total, 107 patients were screened, 88 were enrolled, 68 were treated, and 63 were evaluable for efficacy. Nine percent of the enrolled subjects did not receive the product due to manufacturing failure. The 63 evaluable patients included 35 males and 28 females of median age 12 years (range, 3-23 years). Seventy-three percent of patients were white, 10% were Asian, and 17% were of other races. Six (10%) had primary refractory disease, 30 (48%) had one prior stem cell transplantation, 5 patients (8%) had two stem cell transplantations. Treatment consisted of lymphodepleting chemotherapy (flutardabine 30 mg/m² daily for 4 days and cyclophosphamide 500 mg/m² daily for 2 days) followed by a single dose of KYMRIA[®]. Of the 22 patients who had a WBC count <1000/ μ L, 20 received lymphodepleting chemotherapy prior to KYMRIA[®] while 2 received KYMRIA[®] infusion without lymphodepleting chemotherapy. Fifty-three patients received bridging chemotherapy between time of enrollment and lymphodepleting chemotherapy.

The efficacy of KYMRIA[®] was established on the basis of complete remission (CR) within 3 months after infusion, the duration of CR, and proportion of patients with CR and minimal residual disease (MRD) <0.01% by flow cytometry (MRD-negative) (Table 6). Among the 63 infused patients, 52 (83%) achieved CR/CRi, all of which were MRD-negative. With a median follow-up of 4.8 months from response, the median duration of CR/CRi was not reached (range: 1.2 to 14.1+ months). Median time to onset of CR/CRi was 29 days with onset of CR/CRi between 26 and 31 days for 50/52 (96%) responders. The stem cell transplantation rate among those who achieved CR/CRi was 12% (6/52).

Table 6 shows the efficacy results from this study.

Table 6. Efficacy Results in Pediatric and Young Adult Patients with R/R B-cell Precursor ALL

Results	N=63
CR/CRi ^{1,2}	52 (83%)
95% CI	(71%, 91%)
	p<0.0001
CR ³	40 (63%)
CR ⁴	12 (19%)
CR or CRi with MRD-negative bone marrow ^{5,6}	52 (83%)
95% CI	(71%, 91%)
	p<0.0001
Duration of Remission ⁷	N=52
Median (months)	Not reached
95% CI	(7.5, NE) ⁸

¹CR/CRi was calculated based on all patients who received KYMRIAH and completed at least 3 months follow-up, or discontinued earlier prior to the data cut-off. Requires remission status to be maintained for at least 28 days without clinical evidence of relapse.

² The null hypothesis of CR/CRi less than or equal to 20% was rejected.

³CR (complete remission) was defined as less than 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of extramedullary disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets greater than 100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] greater than 1,000/microliter) without blood transfusion.

⁴CRi (complete remission with incomplete blood count recovery) was defined as less than 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of extramedullary disease, and without full recovery of peripheral blood counts with or without blood transfusion.

⁵MRD (minimal residual disease) negative was defined as MRD by flow cytometry less than 0.01%.

⁶The null hypothesis of MRD-negative remission rate less than or equal to 15% was rejected.

⁷DOR (duration of remission) was defined as time since onset of CR or CRi to relapse or death due to underlying cancer, whichever is earlier, censoring for new cancer therapy including stem cell transplantation (N=52).

⁸Not Estimable.

15 REFERENCES

- Porter, D. et al (2015). Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia (Table S4A). Sci. Transl. Med., 303ra139. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KYMRIAH is supplied as a frozen suspension of genetically modified autologous T cells in one infusion bag labeled for the specific recipient. KYMRIAH is shipped directly to the cell lab associated with the infusion center in a liquid nitrogen Dewar. Product and patient-specific labels are located inside the Dewar. NDC 0078-0846-19

- Confirm patient identity upon receipt.
- Store infusion bag in the vapor phase of liquid nitrogen (less than or equal to minus 120°C) in a temperature-monitored system.
- Use closed, break-proof, leak-proof containers when transporting infusion bags within the facility.
- Thaw KYMRIAH prior to infusion [see *Dosage and Administration* (2)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Ensure that patients understand the risk of manufacturing failure. This has been reported in up to 9% of manufacturing attempts. In case of a manufacturing failure, a second manufacturing of KYMRIAH may be attempted. In addition, while the patient awaits the product, additional chemotherapy (not the lymphodepletion) may be necessary and may increase the risk of adverse events during the pre-infusion period.

Prior to infusion, advise patients of the following risks:

- Cytokine Release Syndrome (CRS)** – Report signs and symptoms of CRS (high fever, difficulty breathing, chills/shaking chills, severe nausea, severe vomiting, severe diarrhea, severe muscle pain, severe joint pain, very low blood pressure, or dizziness/lightheadedness) to their healthcare professional [see *Warnings and Precautions* (5.1), *Adverse Reactions* (6.1)].
- Neurological Toxicities** – Report altered or decreased consciousness, delirium, confusion, agitation, seizures, difficulty speaking and understanding, or loss of balance to their healthcare professional [see *Warnings and Precautions* (5.2), *Adverse Reactions* (6.1)].
- Serious Infections** – KYMRIAH may cause serious infections. Advise patients that they will be screened for HBV, HCV, and HIV before collection of cells [see *Warnings and Precautions* (5.5), *Adverse Reactions* (6.1)].
- Hypogammaglobulinemia** – Patients may need to receive immunoglobulin replacement for an indefinite amount of time following treatment with KYMRIAH. Patients should tell their physician about their treatment with KYMRIAH before receiving a live virus vaccine [see *Warnings and Precautions* (5.7), *Adverse Reactions* (6.1)].

KYMRIAH™ (pronounced KIM-RYE-AH) (tisagenlecleucel)

Read this Medication Guide before you start your KYMRIAH treatment. The more you know about your treatment, the more active you can be in your care. Talk with your healthcare provider if you have questions about your health condition or treatment. Reading this Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your treatment.

What is the most important information I should know about KYMRIAH?

KYMRIAH may cause side effects that are severe or life-threatening. Call your healthcare provider or get emergency help right away if you get any of the following:

- difficulty breathing
- fever (100.4°F/38°C or higher)
- chills/shaking chills
- confusion
- severe nausea, vomiting, diarrhea
- severe muscle or joint pain
- very low blood pressure
- dizziness/lightheadedness

It is important that you tell your health care providers that you have received KYMRIAH. Your healthcare providers may give you other medicines to treat your side effects.

What is KYMRIAH?

KYMRIAH is a prescription cancer treatment used in patients up to 25 years old who have acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is either relapsing (went into remission, then came back) or refractory (did not go into remission after receiving other leukemia treatments). KYMRIAH is made from your own white blood cells.

- Driving and Engaging in Hazardous Occupations** – Patients should refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities, such as operating heavy or potentially dangerous machinery, for at least 8 weeks after treatment [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Patients should be instructed to contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-844-4KYMRIAH if they get secondary malignancies [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T201X-XX

How will I get KYMRIAH?

Since KYMRIAH is made from your own white blood cells, your healthcare provider has to take some of your blood. This is called “leukapheresis.” It takes 3 to 6 hours and may need to be repeated. A tube (intravenous catheter) will be placed in your vein to collect your blood.

Your blood cells are frozen and sent to the manufacturing site to make KYMRIAH. It takes about 3-4 weeks to make KYMRIAH, but the time may vary.

Before you get KYMRIAH, your healthcare provider may give you chemotherapy for a few days to prepare your body.

When your body is ready, your healthcare provider will give you KYMRIAH through a tube (intravenous catheter) in your vein. This usually takes less than one hour.

You should plan to stay within 2 hours of the location where you received your treatment for at least 4 weeks after getting KYMRIAH. Your healthcare provider will check to see if your treatment is working and help you with any side effects that occur.

What should I avoid after receiving KYMRIAH?

- Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous things for 8 weeks after you get KYMRIAH because the treatment can cause temporary memory and coordination problems, including sleepiness, confusion, weakness, dizziness, and seizures.
- Do not donate blood, organs, tissues and cells for transplantation.

What are the possible or reasonably likely side effects of KYMRIAH?

The most common side effects of KYMRIAH are:

- difficulty breathing
- fever (100.4°F/38°C or higher)
- chills/shaking chills
- confusion
- severe nausea, vomiting, diarrhea
- severe muscle or joint pain
- very low blood pressure
- dizziness/lightheadedness

KYMRIAH can increase the risk of life-threatening infections that may lead to death. Tell your healthcare provider right away if you develop fever, chills, or any signs or symptoms of an infection.

KYMRIAH can lower one or more types of your blood cells (red blood cells, white blood cells, or platelets). After treatment, your healthcare provider will test your blood to check for this. Tell your healthcare provider right away if you get a fever, are feeling tired, or have bruising or bleeding.

Having KYMRIAH in your blood may cause a false-positive HIV test result by some commercial tests.

Médicaments de Thérapie Innovante

TRAVAIL DE THESE

*Required

1. Email address *

2. Votre PUI est elle concernée par des Médicaments de Thérapie Innovantes (MTI) ? *

Mark only one oval.

- ☐ OUI
- ☐ NON Skip to question 25.

3. Avez-vous référencé certains MTI, hors étude clinique, possédant une AMM ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui Skip to question 3.
- ☐ Non Skip to question 4.

4. Quels MTI avec AMM avez-vous référencés ? *

Skip to question 4.

5. Nombre d'études cliniques en cours impliquant un MTI ? *

Mark only one oval.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

https://docs.google.com/forms/d/1s7B9A4JCc4yA_ccz7nApd19C7SPUKmd5xULFHEvbo/printform

Page 1 sur 7

https://docs.google.com/forms/d/1s7B9A4JCc4yA_ccz7nApd19C7SPUKmd5xULFHEvbo/printform

Page 2 sur 7

11. La zone de préparation est-elle dédiée spécifiquement à cette activité ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui, la ZAC est réservée spécifiquement à la manipulation des MTI
- ☐ Non, mais certaines plages horaires sont réservées aux MTI afin d'éviter toute contamination croisée
- ☐ Non, d'autres types de produits sont manipulés en même (cytotoxiques, MAB...)

12. Par rapport au sas d'habillage, la zone de préparation est en: *

Mark only one oval.

- ☐ Dépression
- ☐ Surpression

13. Par rapport au reste de la PUI, le sas d'habillage est en: *

Mark only one oval.

- ☐ Dépression
- ☐ Surpression

14. Les déchets sont traités par: *

Mark only one oval.

- ☐ Filière DASRI classique
- ☐ Filière DASRI classique + Mention OGM sur le flût
- ☐ Désactivation thermique par autoclave dédié
- ☐ Désactivation chimique
- ☐ Other:

Skip to question 14.

15. Une étude clinique CAR T-Cell est elle en cours dans votre établissement ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui After the last question in this section, skip to question 16.
- ☐ Non After the last question in this section, skip to question 29.

16. Si oui, quelle est l'indication étudiée ?

Skip to question 16.

https://docs.google.com/forms/d/1s7B9A4JCc4yA_ccz7nApd19C7SPUKmd5xULFHEvbo/printform

Page 3 sur 7

https://docs.google.com/forms/d/1s7B9A4JCc4yA_ccz7nApd19C7SPUKmd5xULFHEvbo/printform

Page 4 sur 7

6. Votre établissement participe-t-il à une étude clinique impliquant un Virus Oncolytique ? *

Mark only one oval.

- ☐ Virus Oncolytique Confinement 1 After the last question in this section, skip to question 7.
- ☐ Virus Oncolytique Confinement 2 After the last question in this section, skip to question 7.
- ☐ Les deux After the last question in this section, skip to question 7.
- ☐ Aucune After the last question in this section, skip to question 14.

7. Quels sont leurs dénominations ?

8. Avant la mise en place de l'étude clinique, un congélateur spécifique était-il disponible au sein de votre PUI ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui
- ☐ Non, nous avons dû faire l'acquisition d'un congélateur
- ☐ Non, mais le promoteur de l'étude a mis un congélateur à disposition
- ☐ Les études cliniques en cours ne nécessitent pas de congélateur spécifique

9. Les équipes sont-elles formées à la manipulation d'azote liquide ou de carboglace ?

Mark only one oval.

- ☐ Oui
- ☐ Non, les études cliniques en cours n'en nécessitent pas la manipulation
- ☐ Non, malgré le recours à ces produits dans le cadre d'une étude clinique en cours

10. Sous quel type d'équipement sont préparées les poches ou seringues de suspension virale ? *

Tick all that apply.

- ☐ PSM IIb
- ☐ Isolateur en dépression
- ☐ Isolateur en surpression
- ☐ Other:

17. L'étape de décongélation cellulaire est réalisée : *

Mark only one oval.

- ☐ Au lit du patient
- ☐ A la pharmacie
- ☐ Au sein d'une Unité de Thérapie Cellulaire
- ☐ Other:

Skip to question 17.

18. Dans le cas où la pharmacie gère la décongélation cellulaire, la manipulation de l'azote liquide a-t-elle fait l'objet d'une formation spécifique ?

Mark only one oval.

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ La décongélation n'est pas réalisée à la pharmacie

19. En pratique, où est ouvert le caisson contenant les cellules ? (ZAC, sas d'entrée ou de sortie d'URC, locaux PUI, salle de soins, zone spécifique...)

20. Décrivez l'étape de décongélation (bain marie ou température ambiante, durée, monitoring...)

21. Décrivez l'étape de transport dans le service (température, durée maximale...)

Skip to question 21.

22. Avez-vous modifié les dotations des services concernés (Oncologie, USI...) afin de répondre aux effets indésirables spécifiques des CAR T-Cells (CRS p.e.) ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui
☐ Non

23. Si oui, quels médicaments ont été ajoutés aux dotations ?

24. Ces médicaments étaient-ils déjà référencés au livret thérapeutique ?

Mark only one oval.

- ☐ Oui
☐ Non

Skip to question 24.

25. Décrire quel a été le rôle de la pharmacie dans la mise en place de l'essai CAR T-Cell, puis dans sa gestion en routine. *

Skip to question 29.

26. Un promoteur vous a-t-il déjà proposé une étude clinique impliquant un MTI ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui Skip to question 28.
☐ Non Skip to question 26.

27. Seriez-vous prêt à prendre en charge une étude clinique impliquant un MTI ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui
☐ Non

28. Si non, pourquoi ?

Stop filling out this form.

29. Pour quelle raison l'étude n'a t elle pas été mise en place ? *

Stop filling out this form.

30. Avez-vous mis en place une organisation particulière concernant la formation des PPH ?

Tick all that apply.

- ☐ Réunion d'information
☐ Simulation
☐ Formation par préparateurs "expert"
☐ Visite autre site de production
☐ Pas de formation particulière
☐ Other: _____

31. Les équipes (PPH, Pharmaciens) ont elles exprimé des craintes ou réticences lors de la mise en place des premières études cliniques impliquant un MTI ? *

Mark only one oval.

- ☐ Oui
☐ Non

32. Quelles étaient les craintes principales des équipes ?

Vu, le Président du jury,

Mr Frédéric DEHAUT

Vu, le Directeur de thèse,

Mr Claude BERTRAND

Vu, le Directeur de l'UFR,

Mr Gaël GRIMANDI

Cachet de la Sclolarité

Nom - Prénoms : MORTIER Charles-Patrick Marcel René

Titre de la thèse :

Médicaments de Thérapie Innovante : Rôle de la pharmacie à usage intérieur

Résumé de la thèse :

Les médicaments de thérapie innovante représentent un nouveau défi pour les pharmacies à usage intérieur et les unités de pharmacotechnie. De par leurs spécificités, les virus oncolytiques ainsi que les Car t-Cell doivent faire l'objet d'un circuit pharmaceutique particulier. Le cas des virus oncolytiques sera abordé au travers d'une étude de risque réalisée au Centre Eugène Marquis et visant à sécuriser une préparation de Pexa-Vec. Dans un deuxième temps, seront exposées les problématiques particulières soulevées par les CAR t-Cell ainsi que les recommandations pouvant être appliquées aux seins des PUI afin de sécuriser leur prise en charge. Enfin, une enquête nationale a été réalisée afin d'évaluer dans quelles conditions les MTI sont manipulés par les différents centres hospitaliers. Cette enquête montre la grande hétérogénéité des pratiques en termes d'infrastructures, de formation et d'organisation.

MOTS CLÉS

MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE
PHARMACOTECHNIE
VIRUS ONCOLYTIQUES

CAR T-CELL
ETUDE DE RISQUE
ENQUETE

JURY

PRÉSIDENT : Mr Frédéric DEHAUT, Directeur EFS Pays de la Loire

DIRECTEUR : Mr Claude BERTRAND, Pharmacien Chef de Service, Centre Eugène Marquis

MEMBRES : Mme Gwenola BURGOT, PU-PH, Université de Rennes

Mme Anne JARY, Pharmacien, Centre Eugène Marquis

Mme Christelle BOUVRY, AHU, Université de Rennes

Adresse de l'auteur : 60 Avenue du Sergent Maginot, 35000 RENNES