



Le pharmacien hospitalier face au MTI : Quelle pharmacotechnie ?

Dr Cl. Bernard, HU Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Dr L. Escalup, Institut Curie, Paris, France

Dr P. Hild, CH de Roanne, France

Pour vous, un M.T.I. c'est quoi?

MTI - Recherche Google

← → ↺ 🏠 🔒 Sécurisé | https://www.google.fr/search?rlz=1C2ASUT_enFR387&source=hp&q=MTI&oq=MTI&gs_l=psy-ab.3..0i131k1j0i6j0i10k1j0i2.982.1177.0.3865.3.2.0.0.0.876.876.6-1.1.0.du

Applications ★ Bookmarks Google Gmail Google Actualités Facebook YouTube Google Documents Outils - OVH Calendrier MobileMe Messagerie - Escalup

Google MTI 🔍

Tous Maps Images Vidéos Actualités Plus Paramètres Outils

Environ 29 000 000 résultats (0,67 secondes)

Radio MTI - La radio du nouveau son !
www.radiomti.net/ ▼
Radio MTI, radio musicale à destination des 25/49 ans en FM sur l'Ardèche, la Drôme le Nord Vaucluse et Nord Gard. Le slogan La radio du nouveau son, ...
[La radio](#) · [Rechercher un titre](#) · [Les offres d'emploi](#) · [Les webradios](#)

La radio - Radio MTI - La radio du nouveau son !
www.radiomti.net/radio/ ▼
MTI organise plusieurs gros événements par an afin de véhiculer son image, et donc celle de ses partenaires. CONCERTS - DANCE FLOOR - INTERVIEWS ...



Note ▼ Horaires ▼ Trier par ▼

M.T.I Ile de France

Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - Conditions de conservation
 - Préparation de cellules et tissus
 - OGM
 - Transport acheminements
 - Les ZACs de demain

Historique

Commission Européenne 2003->2007

■ Produits



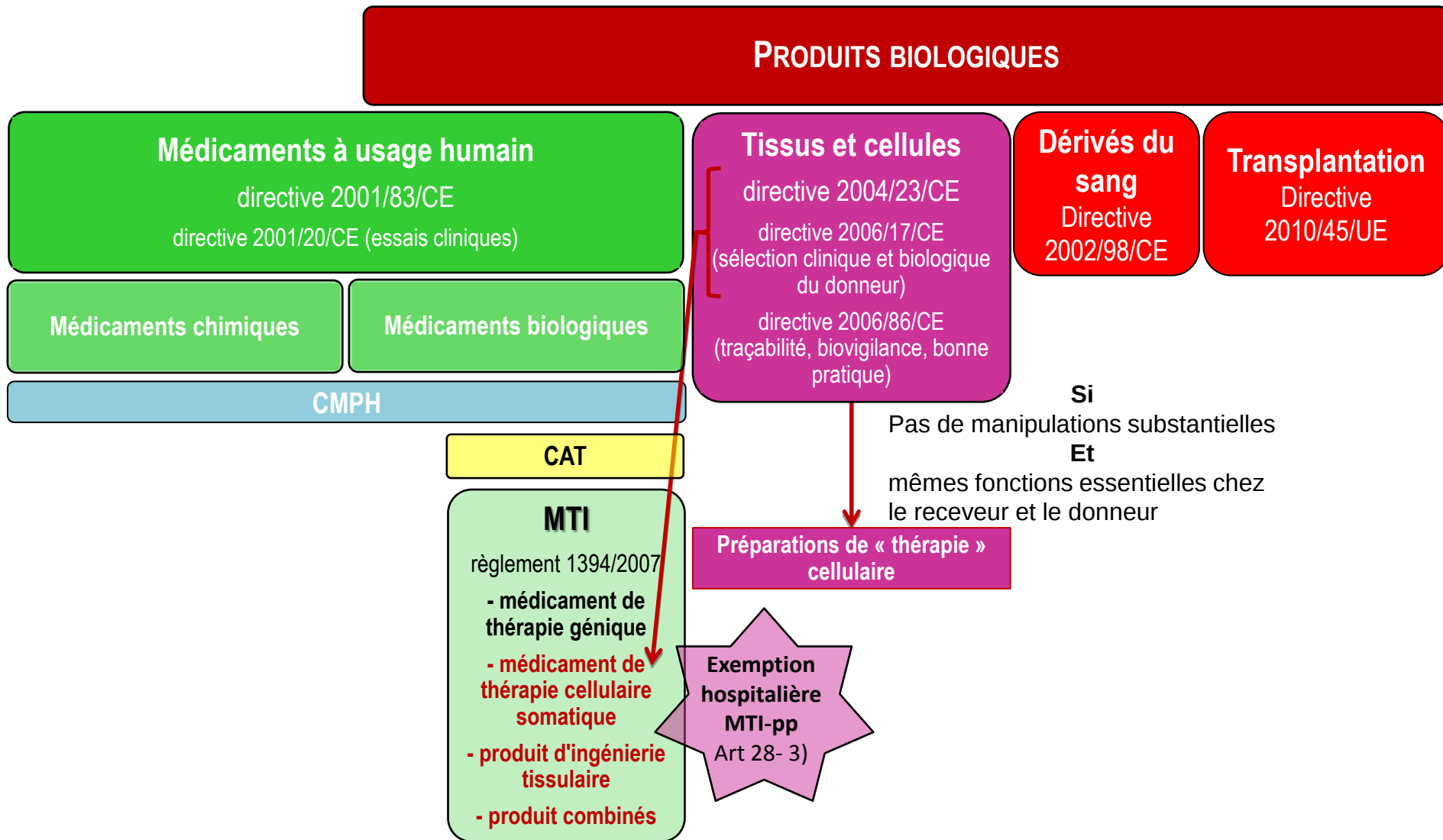
■ Législation



Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - **Environnement réglementaire et définitions**
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Transport acheminements**
 - **Les ZACs de demain**

Environnement réglementaire en Europe



Définitions (1/4)

Annexe I Partie IV Dir 2001/83/CE

- Par **médicament de thérapie génique**, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes :
 - a) il contient une **substance active** qui contient ou constitue un **acide nucléique recombinant** administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique;
 - b) son **effet** thérapeutique, prophylactique ou diagnostique **dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant** qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.
- Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique.

Modalités thérapie génique

ex vivo

1) Prélèvement et sélection cellules



2) Transfection des cellules

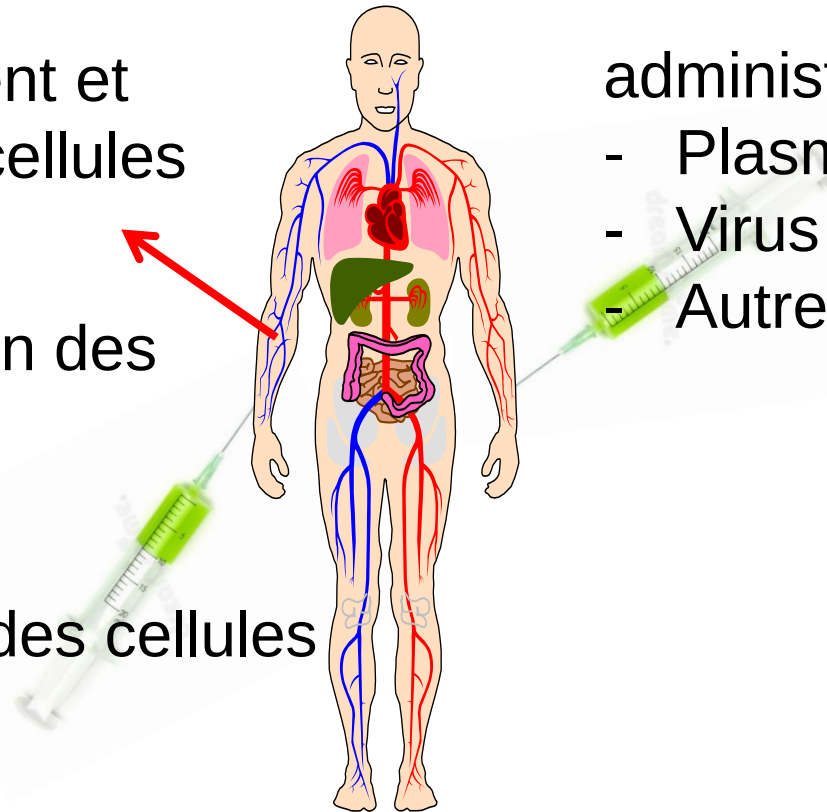


3) administration des cellules modifiées

in vivo

administration directe

- Plasmide
- Virus
- Autres (lipide)



Définitions (2/4)

Annexe I Partie IV Dir 2001/83/CE

- Par **Médicament de thérapie cellulaire**, on entend un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes :
 - a) contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, **OU** des cellules ou tissus **qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;**
 - b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.
- **Préparation de « thérapie » cellulaire** si pas manipulation substantielle **ET** fonction homologue = Directive 2004/23/CE tissus et cellules pour «greffe» **Non pharmaceutique**

Définitions (3/4)

Règlement (CE) 1394/2007

- **Produit issu de l'ingénierie tissulaire**, un produit :
 - qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué,
(= *manipulation substantielle ou fonction non homologue*)
- ET**
- qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de **régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain**, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. (*importance de la fonction / structure*)

Définitions (4/4)

Règlement (CE) 1394/2007

- **Médicament combiné de thérapie innovante** : un médicament de thérapie innovante qui satisfait aux conditions suivantes:
 - il doit incorporer comme **partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux** au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,

ET

- sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des **cellules ou des tissus viables**,

OU

- sa **partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables** doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une **action qui peut être considérée comme essentielle** par rapport à celle des dispositifs précités.

Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - **Cadres réglementaires**
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Transport acheminements**
 - **Les ZACs de demain**

Cadre réglementaire

LES MTI en milieu hospitalier

- **Les AMMs**
- **Essais cliniques :**

MTI AMM

Type	Spécialité	DCI/composition	Statut	Indication
MTG	Glybera® UniQure	Alipogène tiparvovec / Vecteur enveloppe AAV1 et variant gène humain LPL	Retiré	Déficit familial en lipoprotéine lipase avec crises de pancréatite sévères ou multiple malgré régime pauvre en lipide
	Imlygic® Amgen	Talimogene laherparepvec / Vecteur HSV-1 et délétion de 2 gènes + gène hGM-CSF)	Autorisé	Mélanome non résecable métastatique
	Strimvelis® GSK	Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34 ⁺ transduites avec un vecteur rétroviral codant pour l'ADA humain	Autorisé	DICS par déficit en ADA sans donneur
MTCS	Provenge® Dendreon	Sipuleucel-T / Cellules mononucléées autologues activées)	Retiré	Cancer prostate métastatique résistant asymptomatique chez homme où chimio non cliniquement indiquée
	Zalmovix® MolMed	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiées avec un vecteur rétroviral codant pour facteur tronqué de croissance nerveuse et la thymidine kinase du HSV-1	Autorisé	Traitement adjuvant lors GCSH haplo-identique dans hémopathies graves
PIIT	Chondrocelect® Tigenix	Cellule du cartilage humain autologue	Retiré	Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyle fémoraux du genou
	Holoclar® Chiesi	Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des cellules souches	Autorisé	Déficience en cellule souches limbiques modérées à sévères causée par des brûlures
MTI combiné	MACI® Vericel	Chondrocytes autologues viables amplifiées ex vivo sur une membrane de collagène d'origine porcine	Suspendu	Réparation des lésions symptomatiques du cartilage du genou

Dossier du CNHIM, 2017, XXXVIII, 1

Opérations pharmaceutiques MTI AMM (1/2)

Spécialité	Conservation (T° / temps)	Opération
Glybera® MTG	▪ -25°C à -15°C / 18 mois ▪ Après décongélation flacon entre 2 & 8°C/8h, seringue < 25°C/8h	▪ Réception, stockage ▪ Décongélation des flacons entre 15 à 25°C en 30 à 45 min avant ▪ Préparation dose en plusieurs seringues ▪ Mise à disposition
Imlygic® MTG	▪ -90°C à -70°C / 4 ans ▪ Après décongélation 5°C 48h pour fl à 10⁸ & 12h pour fl à 10⁶ UFP/mL	▪ Réception, stockage ▪ Décongélation des flacons entre 20 à 25°C environ 30 minutes pour devenir liquide ▪ Préparation seringues / lésions (volume ≤ 1 à 4 mL) ▪ Mise à disposition
Strimvelis® MTG autologue	▪ 15-30°C / 6h	▪ Prélèvement greffons secours et pour traitement ▪ Production (Modification génétique des cellules CD34⁺) et conditionnement ▪ Réception & mise à disposition
Provenge® MTCS autologue	▪ Conteneur isotherme 2 à 8°C /18h ▪ 25°C / 3h utilisation immédiate ▪ Ne pas réfrigérer ni congelé	▪ Leucaphérèse 3 jours avant ▪ Production (Activation PAP-GM-CSF) et conditionnement ▪ Réception & mise à disposition

Dossier du CNHIM, 2017, XXXVIII, 1/EMA/Sites labo

Opérations pharmaceutiques MTI AMM (2/2)

Spécialité	Conservation (T°/temps)	Opération
Zalmovix® MTCS allogénique	▪ -180°C / 18 mois ▪ Après décongélation entre 15 & 25°C / 2h	▪ Prélèvement DLI ▪ Production (Modification génétique des LT) et conditionnement ▪ Réception ▪ Décongélation en BM à 37°C ▪ Mise à disposition dont vérification identité +++
Chondroselect® PIIT autologue	▪ Entre 15 et 25°C / 48h ▪ Ne pas réfrigérer ni congelé	▪ Prélèvement des cellules ▪ Production (Culture) et conditionnement ▪ Réception et mise à disposition
Holoclar® PIIT autologue	▪ Entre 15 et 25°C / 36h ▪ Ne pas réfrigérer ni congelé ▪ Implantation au max 15 min après ouverture conditionnement	▪ Prélèvement des cellules ▪ Production (Culture) et conditionnement ▪ Réception et mise à disposition
MACI® MTI combiné autologue	▪ ≤ 37°C / 6j ▪ Ne pas réfrigérer ni congelé	▪ Prélèvement des cellules ▪ Production (Culture et association au DM) et conditionnement ▪ Réception et mise à disposition

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?

Model Ts: FDA Approves Fi... x FDA Press Announcements > F... x FDA Approved Cellular and Gen... x FDA Approved Products > KYM... x FDA Package Insert - KYMRIA... x +

https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm Rechercher

Débuter avec Firefox

U.S. Department of Health and Human Services

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics

Tobacco Products

Vaccines, Blood & Biologics

Home > Vaccines, Blood & Biologics > Cellular & Gene Therapy Products > Approved Products

Approved Products

KYMRIA

Resources for You

- Approved Cellular and Gene Therapy Products
- Licensed Biological Products with Supporting Documents

STN: 125646
Proper Name: tisagenlecleucel
Tradename: KYMRIA
Manufacturer: Novartis Pharmaceuticals Corporation
Indication:

- 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.

Product Information

- Package Insert-KYMRIA (PDF - 222KB)

Supporting Documents

- August 30, 2017 Approval Letter - KYMRIA (PDF - 101KB)

Related Information

- FDA approval brings first gene therapy to the United States
- Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) - KYMRIA

Page Last Updated: 09/08/2017
 Note: If you need help accessing information in different file formats, see Instructions for Downloading Viewers and Players.
 Language Assistance Available: [Español](#) | [繁體中文](#) | [Tiếng Việt](#) | [한국어](#) | [Tagalog](#) | [Русский](#) | [العربية](#) | [Kreyòl Ayisyen](#) | [Français](#) | [Polski](#) | [Português](#) | [Italiano](#) | [Deutsch](#) | [日本語](#) | [العربية](#) | [English](#)

Quick Launch Afficher le Bureau FR 08:37 15/09/2017

Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?

Bing Calendrier - klo2@outlook.fr Gerpac 2017 - OneDrive FDA Approved Cellular and Gene... Package Insert - KYMRIAH ...

https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/default.htm

Rechercher

Débuter avec Firefox

U.S. Department of Health and Human Services

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA

Home Food Drugs Medical Devices Radiation-Emitting Products Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Tobacco Products

Vaccines, Blood & Biologics

Home > Vaccines, Blood & Biologics > Cellular & Gene Therapy Products > Approved Products

Approved Products

Resources for You

- Consumers (Biologics)
- Healthcare Providers (Biologics)
- Industry (Biologics)
- About the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

Approved Cellular and Gene Therapy Products

Below is a list of licensed products from the Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT).

Approved Products

- ALLOCORD, HPC Cord Blood
SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center
- Autologous Fibroblasts
Laviv (Azticel-T), Fibrocell Technologies
- Autologous Cultured Chondrocytes
Carticel, Genzyme BioSurgery; MACI, Vericel Corp.
- BCG Live (Intravesical)
TheraCys, Sanofi Pasteur Limited
- Clevecord, HPC Cord Blood
Cleveland Cord Blood Center
- GINTUIT (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen)
Organogenesis Incorporated
- HEMACORD (HPC, cord blood)
New York Blood Center
- Duocord, HPC Cord Blood
Duke University School of Medicine
- HPC, Cord Blood
Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank
- HPC, Cord Blood BLA 125432
LifeSouth Community Blood Centers, Inc.
- HPC, Cord Blood - BLA 125585
Bloodworks
- IMLYGIC
BioVex, Inc., a subsidiary of Amgen Inc.
- KYMRIAH Novartis Pharmaceuticals Corporation
- PROVENGE (sipuleucel-T)
Dendreon Corp.
- Sterile Cord Blood Collection Unit with Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Solution USP (CPD)
MacoProductions S.A.S.

Recalls & Alerts

- Recalls (Biologics)
- CBER-Regulated Products: Shortages and Discontinuations
- Report a Problem to the Center for Biologics Evaluation & Research

Approvals & Clearances

- Biologics Products & Establishments

Contact FDA

(800) 835-4709
(240) 402-8010
oood@fda.hhs.gov

Consumer Affairs Branch (CBER)
Division of Communication and Consumer Affairs
Office of Communication, Outreach and Development
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Building 71 Room 3103
Silver Spring, MD 20993-0002

Quick Launch Afficher le Bureau FR 08:51 15/09/2017

Cadre réglementaire

LES MTI en milieu hospitalier

- Les AMMs
- **Essais cliniques :**

Des effets d'annonce...

Menu

LE FIGARO · fr
santé

Médecine | Santé Publique | Bien-être | Famille | Sexualité | Psychologie | Nutrition | +

Suivre

Recherche

Connexion

Actualités Santé > Médecine

Des virus génétiquement modifiés pour réveiller les muscles des bébés myopathes

Par  Cécile Thibert | Mis à jour le 29/09/2017 à 10:50 / Publié le 28/09/2017 à 18:00



Cadre réglementaire

Les MTI en milieu hospitalier

- Les AMMs
- **Essais cliniques :**
 - suit les BPCs mais en plus

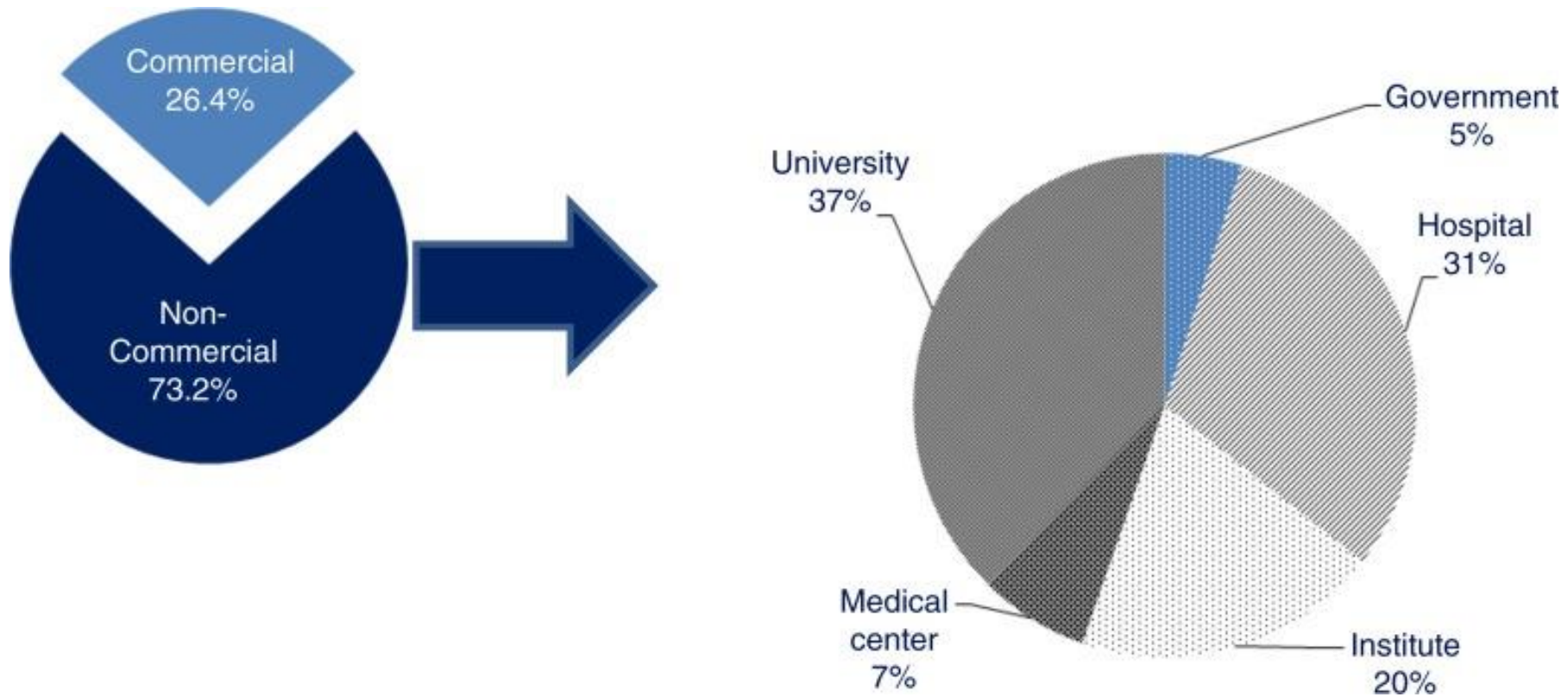
Guidelines cliniques spécifiques MTI au sein de l'EMA:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf

- Traçabilité
- Responsabilités
- Définitions des spécifications à donner par les promoteurs

- **Quels promoteurs?**

Promoteurs des essais cliniques



Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives Eve Hanna, PhD Candidate^{1,2*}, Cé cile Re´ muzat, PharmD², Pascal Auquier, MD, PhD¹ and Mondher Toumi, MD, ; J Mark Access Health Policy. 2016; 4: 10.3402

Cadre réglementaire

Les MTI en milieu hospitalier

- Les AMMs
- Essais cliniques :
 - suit les BPCs mais en plus

Guidelines cliniques spécifiques MTI au sein de l'EMA:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf

- Traçabilité
- Responsabilités
- Définitions des spécifications à donner par les promoteurs

- Quels promoteurs?
- Dans quelles indications?

LES ESSAIS CLINIQUES EN MTI (jusqu'en 2015) et les pathologies concernées

	Phase I and I/II	Phase II and II/III	Phase III	NA	Total
Cancer	146 (24.2%)	69 (26.4%)	18 (27.8%)		233 (24.8%)
Cardiovascular diseases	104 (17.2%)	67 (25.7%)	11 (16.7%)		182 (19.4%)
Immune system/inflammation	68 (11.3%)	29 (11.1%)	9 (13.9%)	2 (22.2%)	108 (11.5%)
Musculoskeletal system	59 (9.8%)	25 (9.6%)	9 (13.9%)	6 (66.7%)	99 (10.5%)
Neurology	61 (10.1%)	23 (8.8%)	1 (1.5%)		85 (9.1%)
GI diseases and diabetes	25 (4.1%)	15 (5.7%)	8 (12.3%)	1 (11.1%)	49 (5.2%)
Ophthalmology	34 (5.6%)	7 (2.7%)	3 (4.6%)		44 (4.7%)
Pulmonology	25 (4.1%)	6 (2.3%)	1 (1.5%)		32 (3.4%)
Dermatology	19 (3.1%)	7 (2.7%)	3 (4.6%)		29 (3.1%)
Haematology	16 (2.6%)	4 (1.5%)	0		20 (2.1%)
Others	47 (7.8%)	9 (3.4%)	2 (3.1%)		58 (6.2%)
Total	604 (64.3%)	261 (27.9%)	65 (6.9%)	9 (0.9%)	939 (100%)

Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives; Eve Hanna, PhD Candidate^{1,2*}, Cecilia Reizumatz, PharmD², Pascal Auquier, MD, PhD¹ and Mondher Toumi, MD, ; J Mark Access Health Policy. 2016; 4: 10.3402

Valoriser l'apport pharmaceutique lors des essais cliniques MTI

Proposition de modification de la GRILLE UNIQUE des essais cliniques pour les essais MTI

Etant de plus en plus tous confrontés aux essais MTI et à la charge de travail associée, nous avons voulu le valoriser avec certains pharmaciens (I. Madelaine (APHP) , F.Cartier (APHP), F. Charbonnier (APHP), V.Schwartz (HCL), L.Escalup (Institut Curie)

Un consensus a été trouvé sur une valorisation ci-dessous :

Forfait spécifique organisation MTI : 500 euros en plus de l'habituel

Lignes présentes à majorer : 3 fois l'unitaire

soit : 30 euros de réception (Dès la première)

150 euros pour le stockage

84 euros de dispensation

180 euros de préparation y compris la décongélation

240 euros par campagne d'autoclavage / destruction

210 euros pour la traçabilité

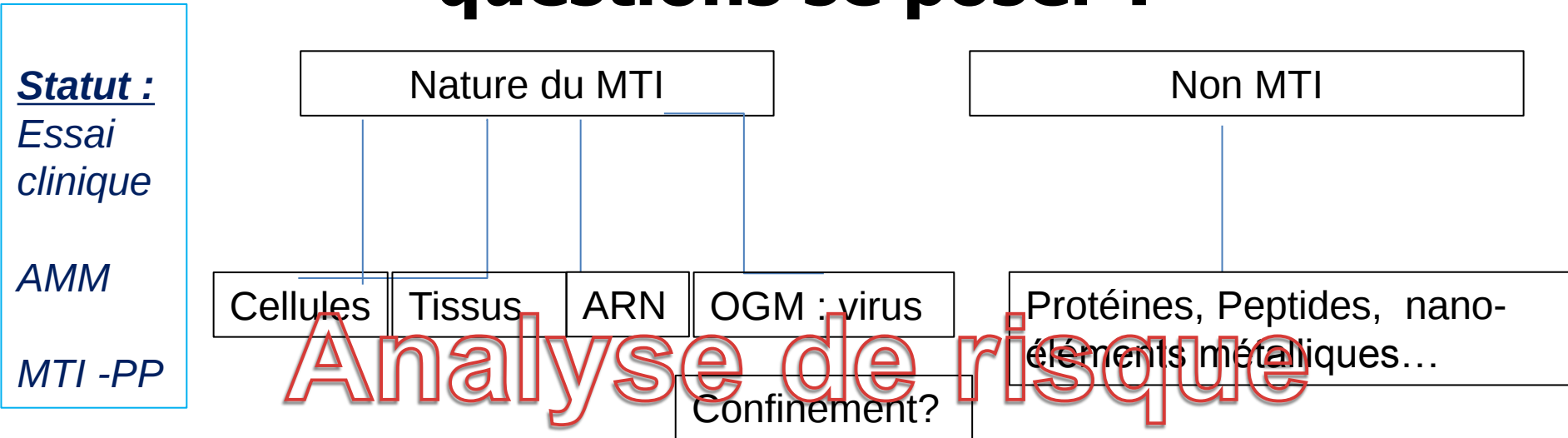
et en cas de sous-traitance : 200 euros par envoi

Nous proposons de même, pour les essais MTI académiques : 450 euros par patient.

Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - **Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?**
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Transport acheminements**
 - **Les ZACs de demain**

Le Pharmacien hospitalier face aux MTIs et autres nouvelles molécules : quelles questions se poser ?



Conditions de conservation ? : Azote, - 80° C, -20° C, endroits séparés

Conditions de préparations, contamination croisée, contrôles, traçabilité, dans quelle ZAC? Stabilité post préparation?

Quelles sont les conditions de transport vers les unités de soins?

Quelles sont les conditions et les voies d'administration chez le patient?

L'élimination des déchets?

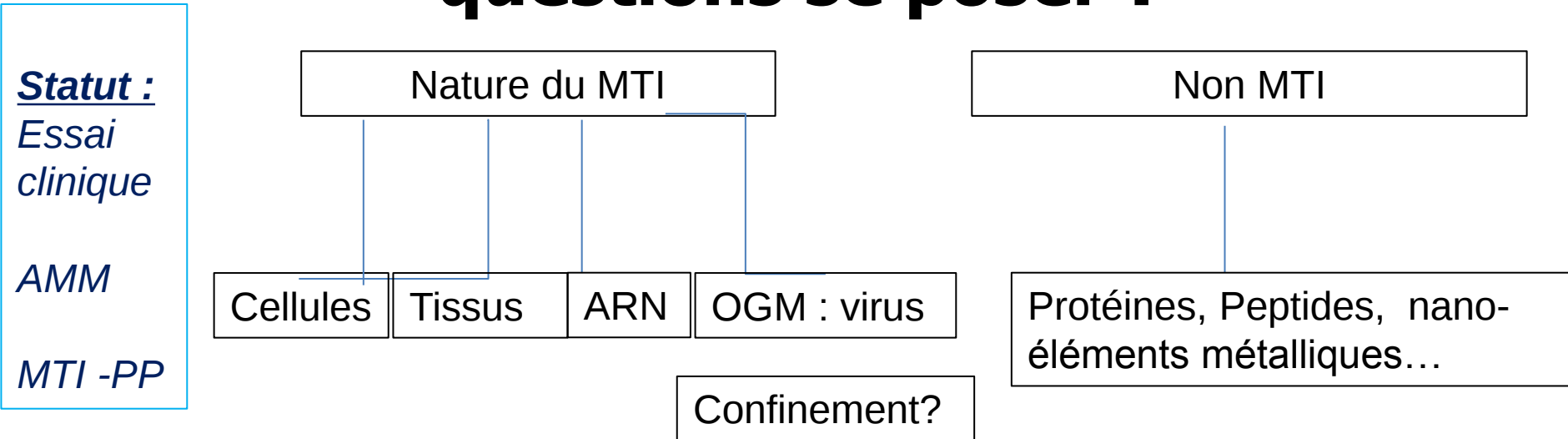
Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Transport acheminements**
 - **Les ZACs de demain**

Exemples et pratiques



Le Pharmacien hospitalier face aux MTIs et autres nouvelles molécules : quelles questions se poser ?



Conditions de conservation ? : Azote, - 80° C, -20° C, endroits séparés

Conditions de préparations, contamination croisée, contrôles, traçabilité, dans quelle ZAC? Stabilité post préparation?

Quelles sont les conditions de transport vers les unités de soins?

Quelles sont les conditions et les voies d'administration chez le patient?

L'élimination des déchets?

Conditions de conservation

« traditionnelles »

- **Température ambiante maîtrisée et contrôlée (enregistrement en continu)**
- **Refrigérateurs : qualifiés à l'installation, requalification périodique, enregistrement par sonde calibrée annuellement**
- **Congélateurs -80° C / -20° C : dédiés ou non (attention si OGM et classe de confinement) qualifiés à l'installation, requalification périodique, enregistrement par sonde calibrée annuellement**

Cryopréservation

- **Découverte des propriétés cryoprotectrices du glycérol :
POLGE C, SMITH a U, PARKES AS. Revival of
spermatozoa after vitrification and dehydration at low
temperatures. Nature. 1949;164(4172):666.**
- **Récupération hématologique chez la souris irradiée
après injection de cellules de rate cryo-conservées :
BARNES DW, LOUTIT JF. The radiation recovery factor:
preservation by the Polge-Smith-Parkes technique. J
Natl Cancer Inst. 1955 Feb;15(4):901-5.**

Cryopréservation

- **Processus de préservation des fonctions biologiques par congélation et stockage de matériaux biologiques à des températures inférieures à -80°C , typiquement en azote liquide à -196°C**
- **La cryoconservation par refroidissement lent est le standard**
- **Autres méthodes :**
 - **Lyophilisation**
 - **Séchage sous vide sans étape de congélation**
 - **Vitrification**

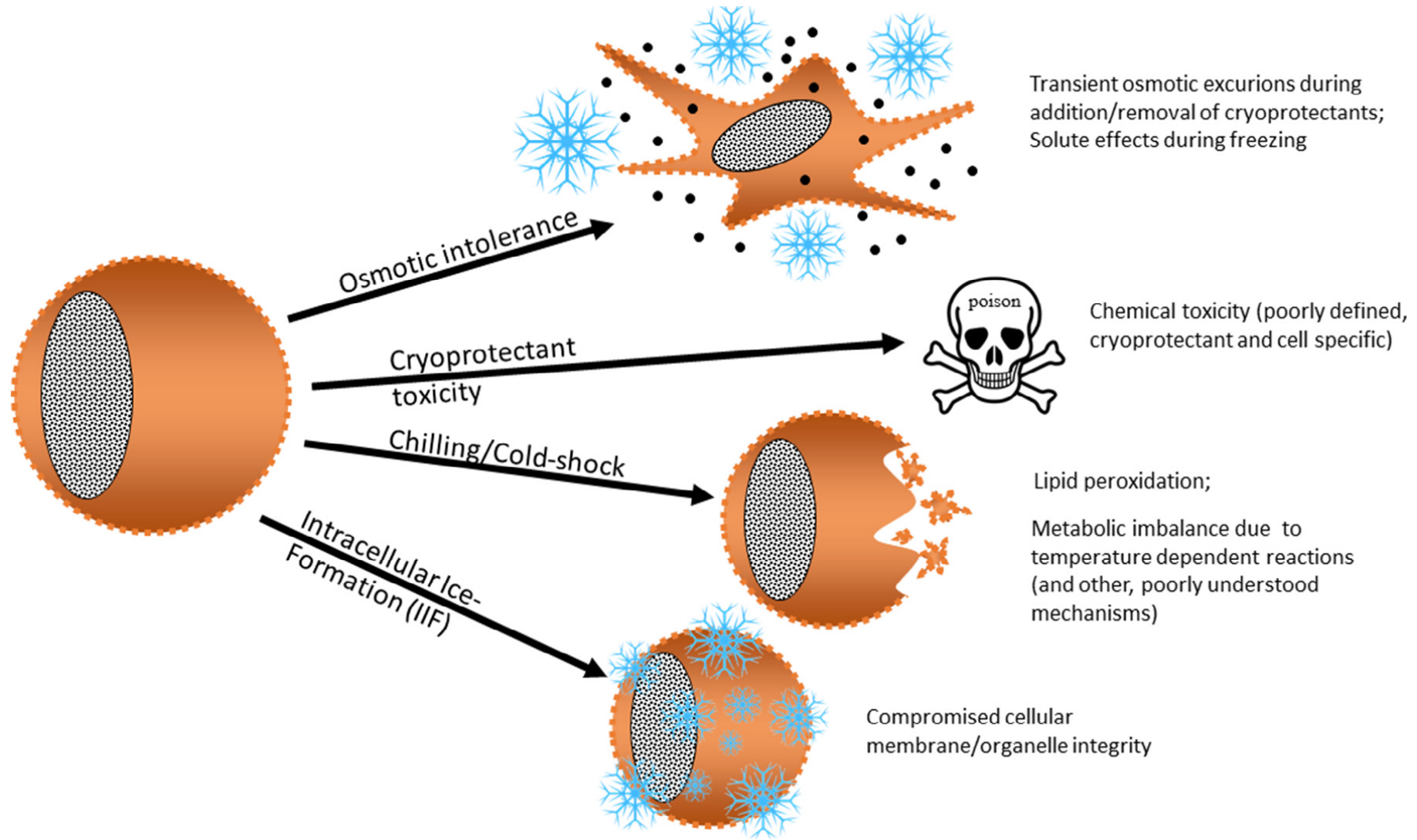
Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697-711

Objectifs cryopréservation

- **Conserver**
 - **Intégrité du produit biologique**
 - **Sécurité**
 - **Activité**
- **Stockage et transport : fiables et grande efficacité**
- **Coût économique raisonnable**

Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697-711

Mécanismes potentiels de dommage



Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697-711

Mécanismes de dommage & facteurs à considérer (3/5)

Mécanisme des dommages	Description et facteurs à considérer
Lors du stockage	Lésion due à des fluctuations thermiques indésirables (événements de réchauffement transitoires) Les rayons cosmiques et la formation de radicaux libres. Les facteurs à considérer sont la température de transition vitreuse du cryoprotecteur et une attention du maintien de la température de stockage en tout temps. Les cellules correctement cryoconservées et stockées sont viables indéfiniment. Bien que pratiquement difficile, si possible, un échantillon ne doit jamais être retiré du cryostockage jusqu'à ce qu'il soit utilisé ; Sinon la température de l'échantillon doit être surveillée tout au long de tout retrait temporaire (comme l'enlèvement d'une grille de flacons ou cadre de sacs). D'autres considérations devraient inclure l'utilisation de récipients fermés pour le stockage (en vapeur ou en liquide).

Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697-711

Mécanismes de dommage & facteurs à considérer (4/5)

Mécanisme des dommages	Description et facteurs à considérer
Lésion lors décongélation	Lésion associée à l'échauffement de la température de stockage en azote à la température de changement de phase supérieure. Une recristallisation éventuelle pendant le réchauffement doit être envisagée. Si un refroidissement lent est utilisé, un large éventail de vitesse de réchauffement sont vraisemblablement acceptables ; Cependant, un réchauffement plus rapide peut généralement conduire à une moindre recristallisation intracellulaire.

Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697-711

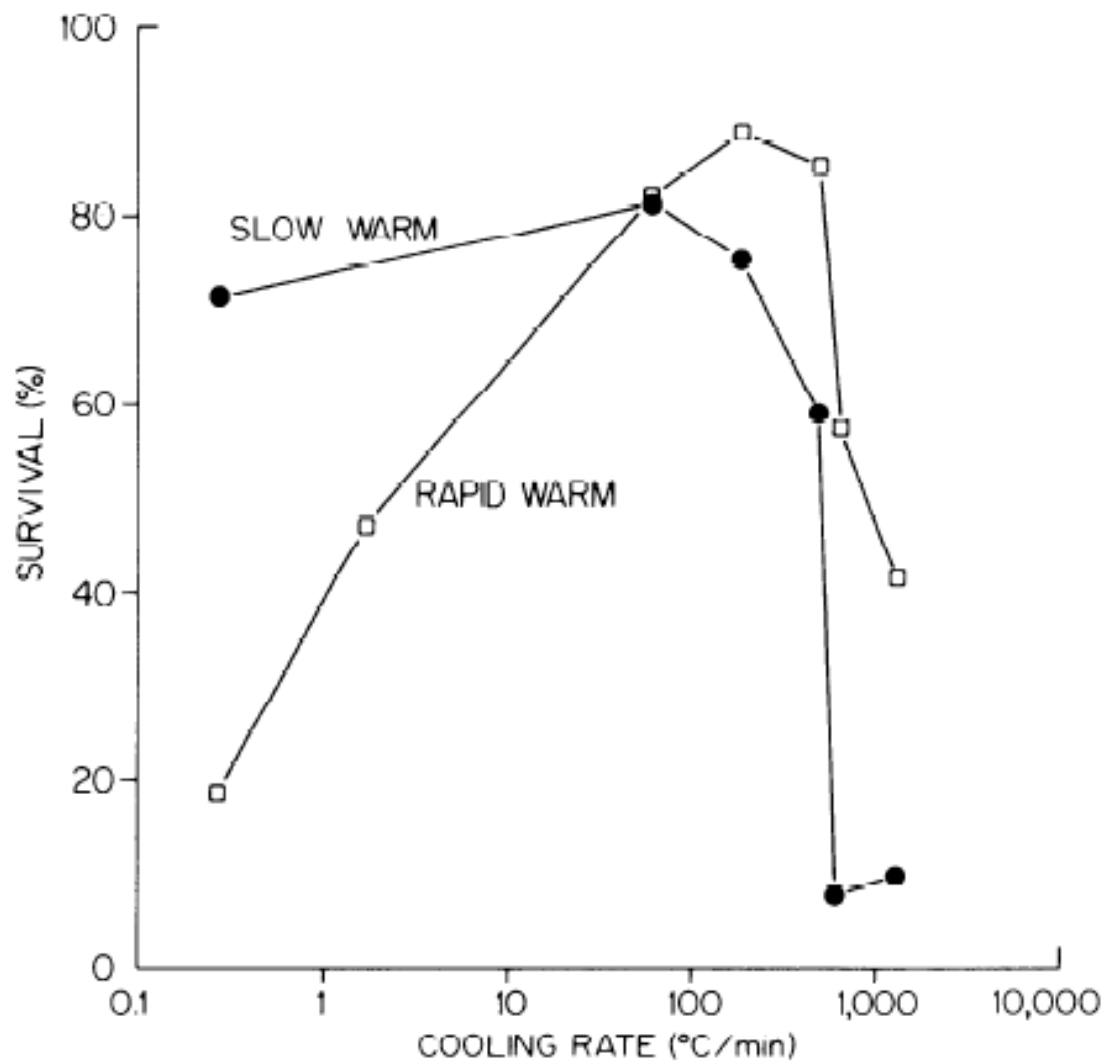


FIG. 18. Survival (% unhemolyzed) of human red blood cells suspended in 2 M glycerol, frozen at various rates to -196°C , and warmed slowly or rapidly. From Ref. 56 based on data of Miller and Mazur (73).

Mécanismes de dommage & facteurs à considérer (5/5)

Mécanisme des dommages	Description et facteurs à considérer
Traitement post-cryoconservation	Après décongélation, les cellules sont dans un état potentiellement compromis. Il faut prendre soin de les préparer adéquatement pour l'utilisation. Si l'on utilise un cryoprotecteur perméable (tel que le DMSO), La connaissance des caractéristiques osmotiques spécifiques des cellules est importante. Les cellules gonflent et peuvent se lyser lors de l'élimination des cryoprotecteurs perméables et peuvent ne pas survivre à une dilution en une étape. Si les cellules sont administrées directement à partir du dégel sans dilution ou une étape de lavage, ceci est effectivement une dilution en une étape et peut conduire à une perte cellulaire significative in vivo

Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697-711

Temperature fluctuations during deep temperature cryopreservation

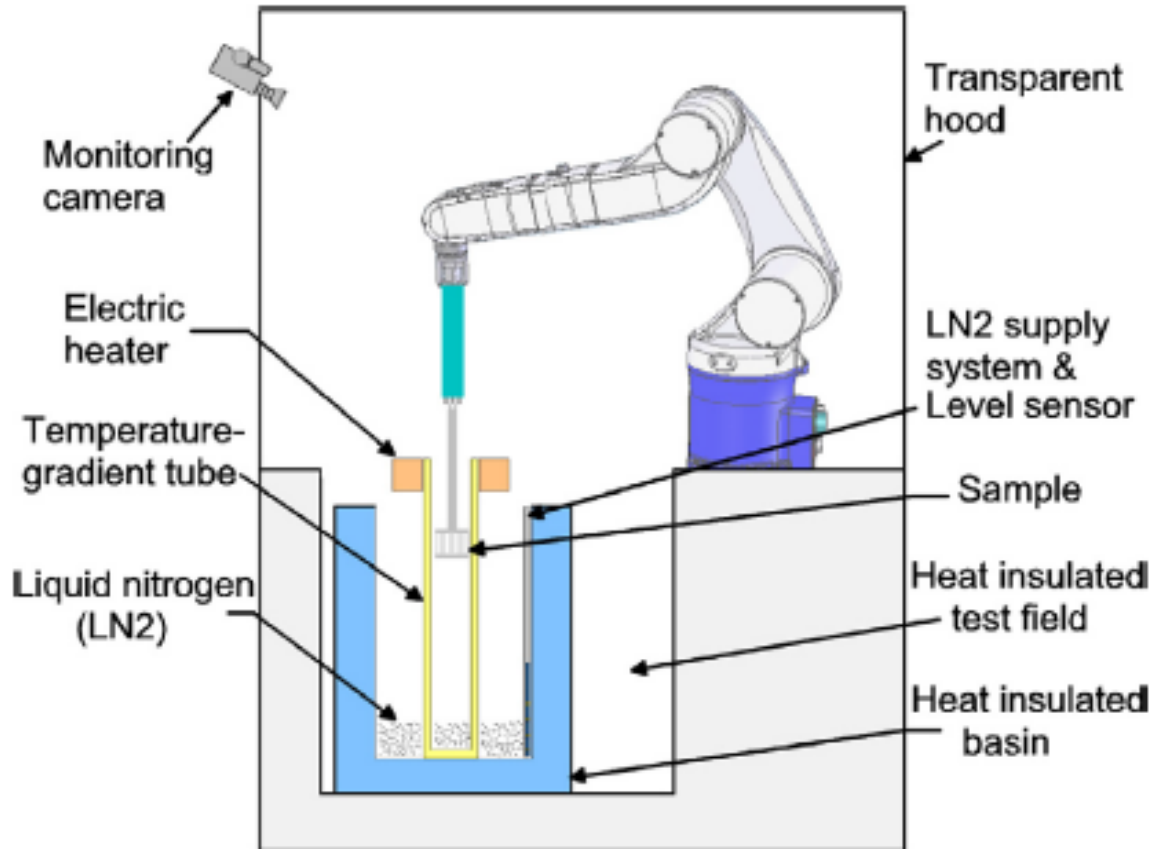


Fig. 1. System structure. The figure shows the setup for the cycling process. The robot is programmed to change the vertical position along the temperature gradient in the tube. A reference sensor controls the movements which correlate to the desired temperatures.

Germann A, Oh YJ, Schmidt T, Schön U, Zimmermann H, von Briesen H. Temperature fluctuations during deep temperature cryopreservation reduce PBMC recovery, viability and T-cell function. *Cryobiology*. 2013;67(2):193-200

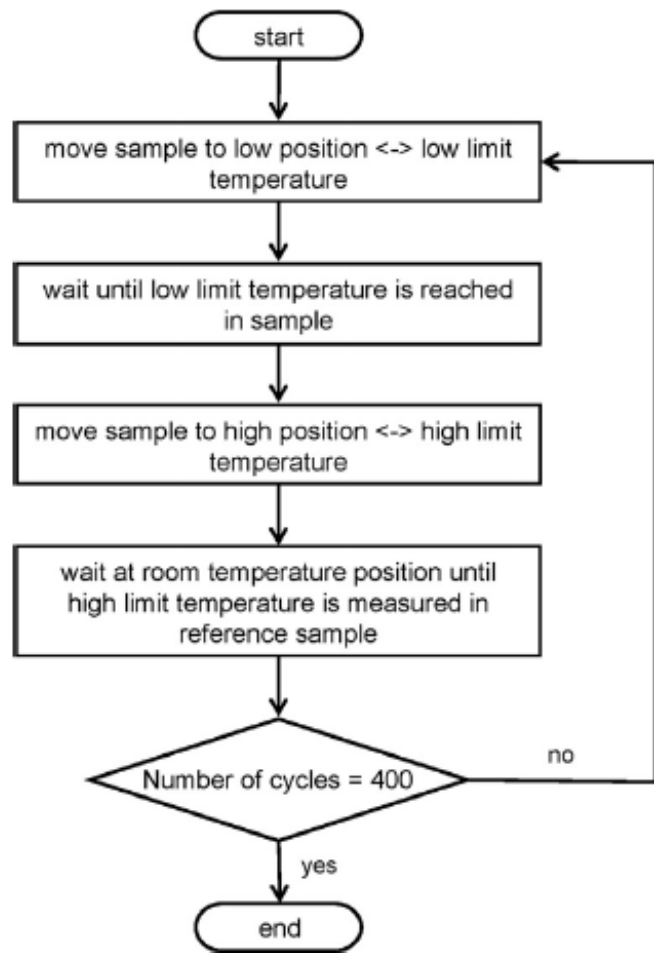


Fig. 2. Cycling process. The figure shows the flow diagram of the cycle mimicking process. The samples wait at the turn points to reach the desired temperatures. The waiting time at the upper temperature limit is determined in a reference sample of similar thermal properties. The holding time at the lower limit temperature was 900 s. The holding time at the higher temperature limit was 5 min. The temperatures inside the sample was -102°C (+PHS) and -60°C (-PHS), respectively.

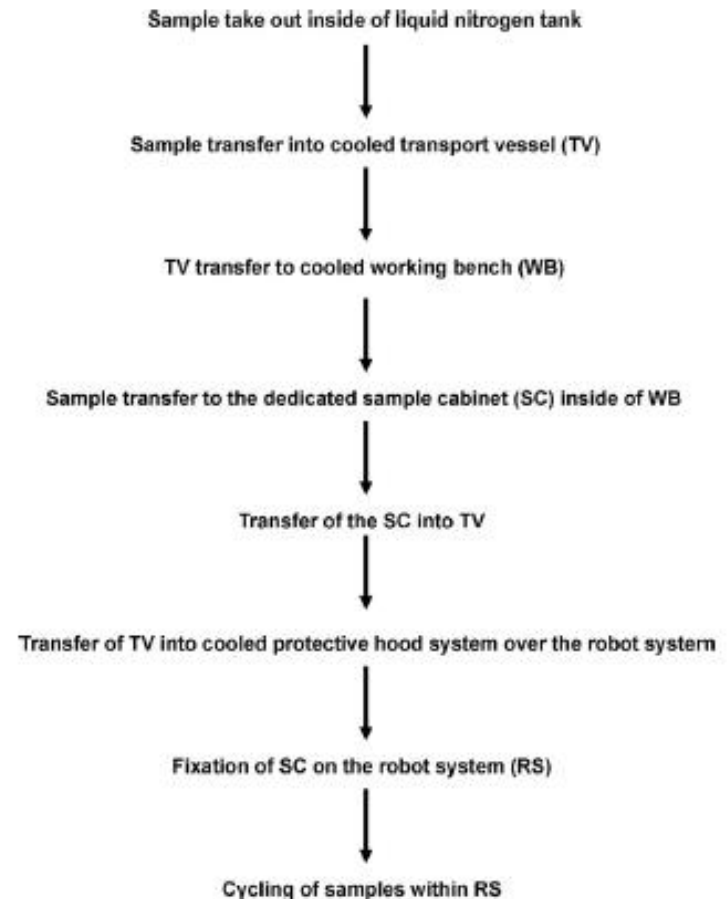


Fig. 3. Sample transfer conditions. The samples were transported without disruption of the cooling chain. TV: transport vessel, WB: working bench, SC: sample cabinet, RS: robot system.

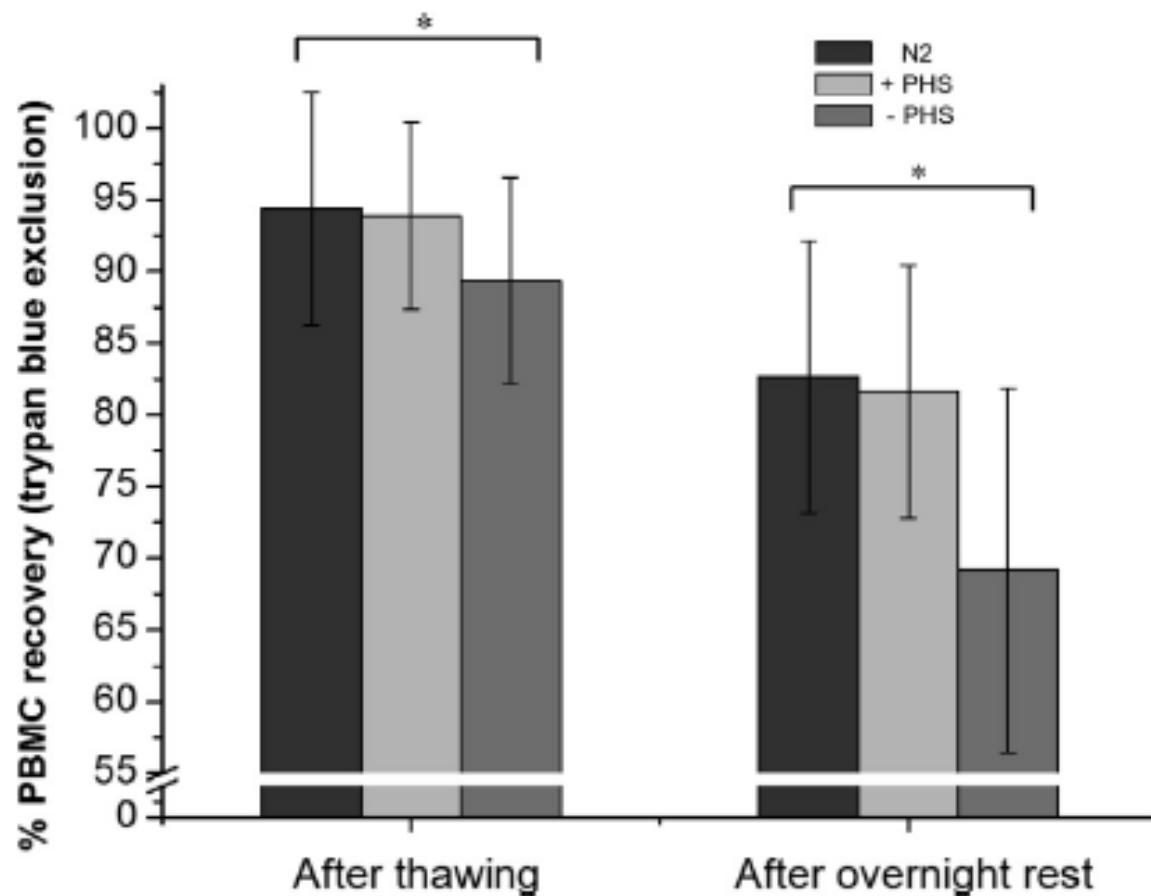


Fig. 4. PBMC recovery. Comparison of PBMC recovery using three different storage conditions. Samples were analyzed directly after thawing and after overnight culture. The mean values (with standard deviation) of PBMC were presented from 10 different blood donors. N2: sample storage without temperature rises, +PHS: sample storage mimicking 400 cycles of sample storage and removal with the use of a protective hood system, -PHS: sample storage mimicking 400 cycles of sample storage and removal without the use of a protective hood system, *: statistical different ($p \leq 0.05$).

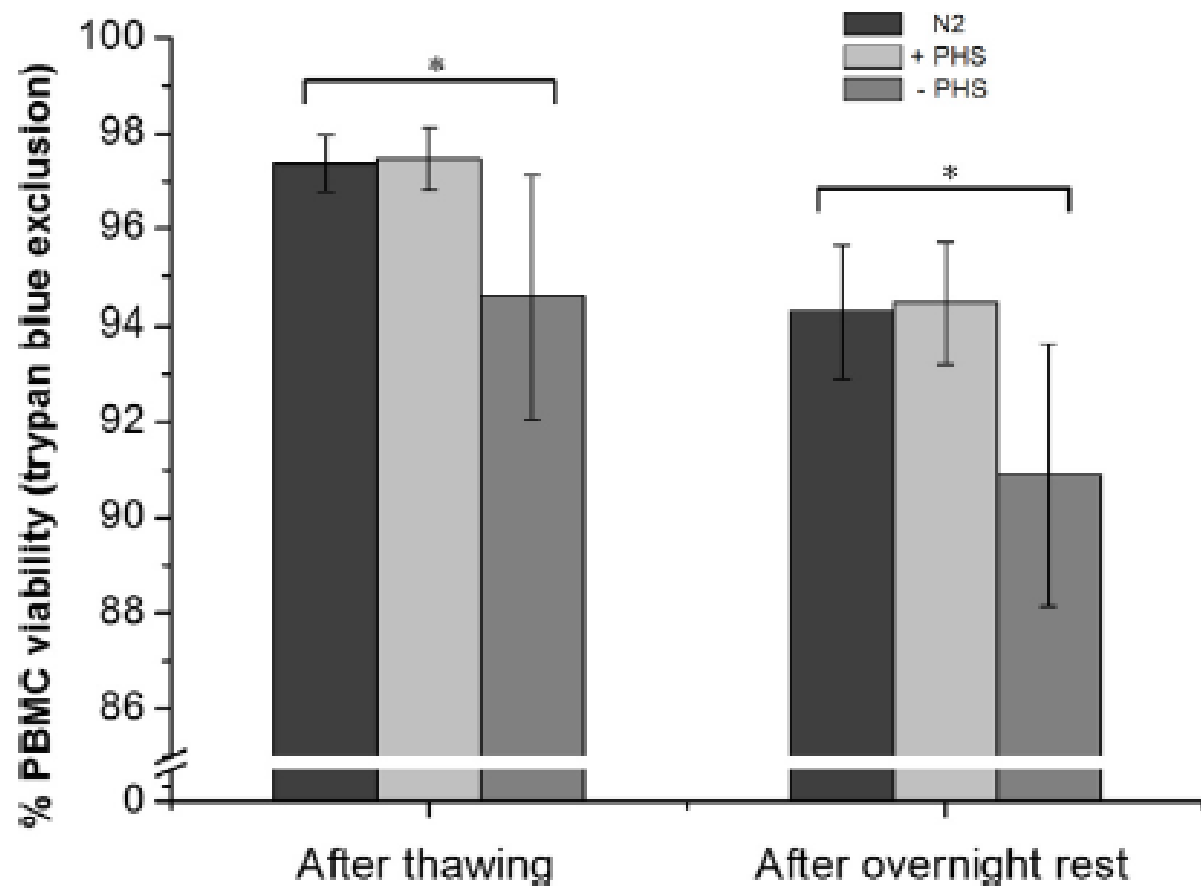


Fig. 5. PBMC viability. Comparison of PBMC viability using three different storage conditions. Samples were analyzed directly after thawing and after cell overnight culture. The mean values (with standard deviation) of PBMC from 10 different blood donors are shown. N2: sample storage without temperature rises, +PHS: sample storage mimicking 400 cycles of sample storage and removal with the use of a protective hood system, -PHS: sample storage mimicking 400 cycles of sample storage and removal without the use of a protective hood system, *: statistical different ($p \leq 0.05$).

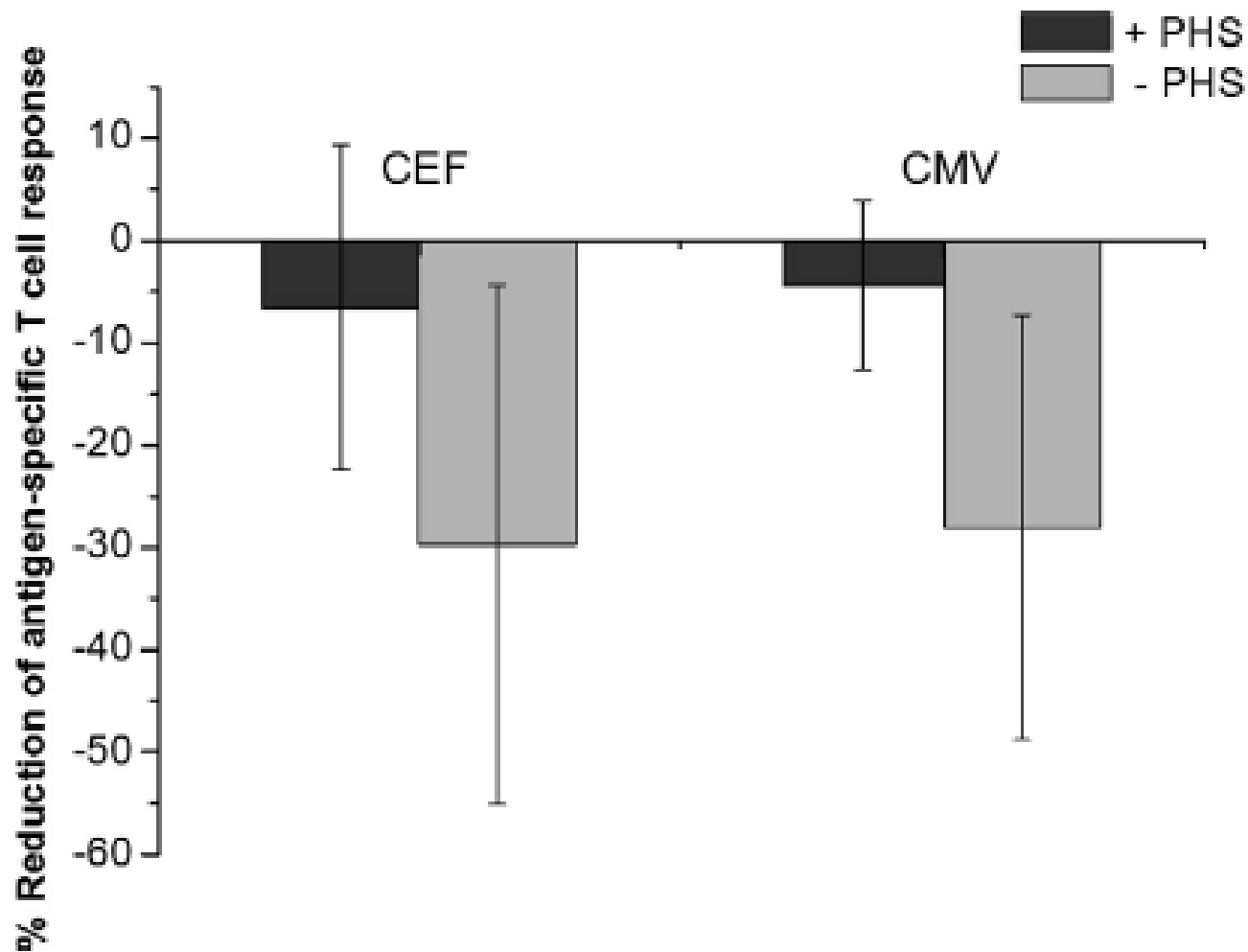
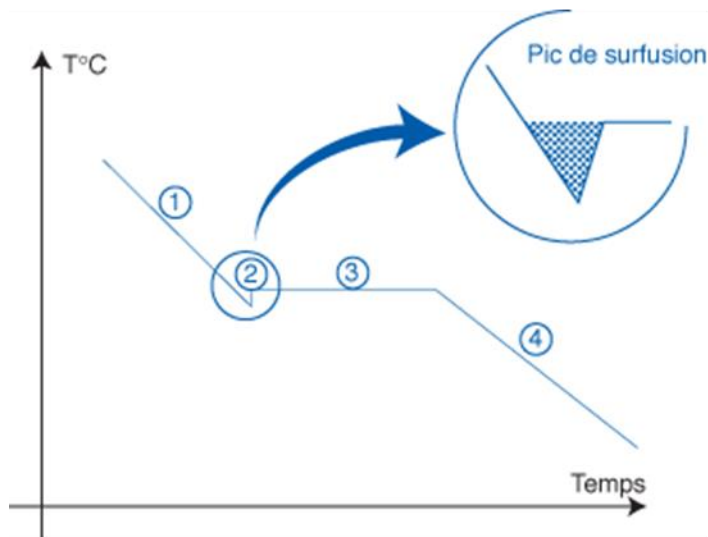


Fig. 7. T-cell functionality. Reduction of T-cell functionality after cyclic sample storage and removal by use of the protective hood system (+PHS) and without the protective hood system (-PHS). T-cell response was measured by INF- γ ELISpot using CEF and CMV peptide pool.

In summary, we have investigated the influence of cyclical temperature fluctuations on PBMC health and have demonstrated that small cyclical temperature rises during the storage process in liquid nitrogen induced by sample storage, sorting and removal, leads to decreased cell recovery, cell viability and T-cell functionality.

Congélation des greffons

- Descente en température programmée



Installation (1/5)

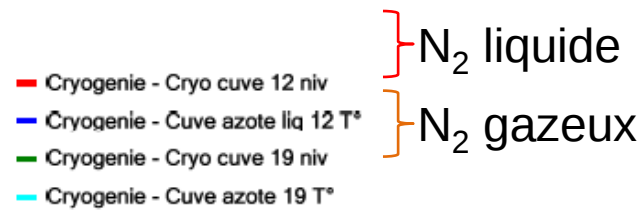
- **Matériel à condition d'installation particulière**
 - **Enceintes thermostatiques de conservation = Cuve de cryoconservation en azote gazeux ou liquide**
 - **Système de ventilation et alarme O₂**
 - **Enregistrements et alarmes (T° & niveaux)**
 - **Qualifiées périodiquement (1 an)**
 - **Modop secours afin protéger les produits**
 - **Conservation possible pendant plusieurs années**



Installation : Surveillance (2/5)



Installation : Courbes niveaux & T° (3/5)



Installation : Réservoir extérieur (4/5)



Installation : Salle récipients cryogénie (5/5)



Outils de sécurité : personnel & produits

Sécurité du personnel	Sécurité des produits
Accès contrôlé	Surveillance du niveau azote dans le réservoir extérieur
Alarmes sonores et visuelles	Soupape de surpression ou niveau hors limites
L'alarme sonore si $O_2 < 20\%$	Soupape de sécurité pour chaque section de conduites sous vide
Recyclage de l'air si $O_2 < 20\%$ réglé à 20 vol/h	Remplissage automatique du réservoir
Réglage standard du recyclage de l'air à 6 vol/h	Réglage des niveaux azote minimum et maximum
Remplissage automatique du réservoir	Préalarme et alarme températures fixées respectivement à -160°C et -150°C
Vanne arrêt azote automatique si $O_2 < 18\%$	Soupape d'alimentation en azote du récipient
Dispositifs médicale d'urgence	Alimentation électrique de secours

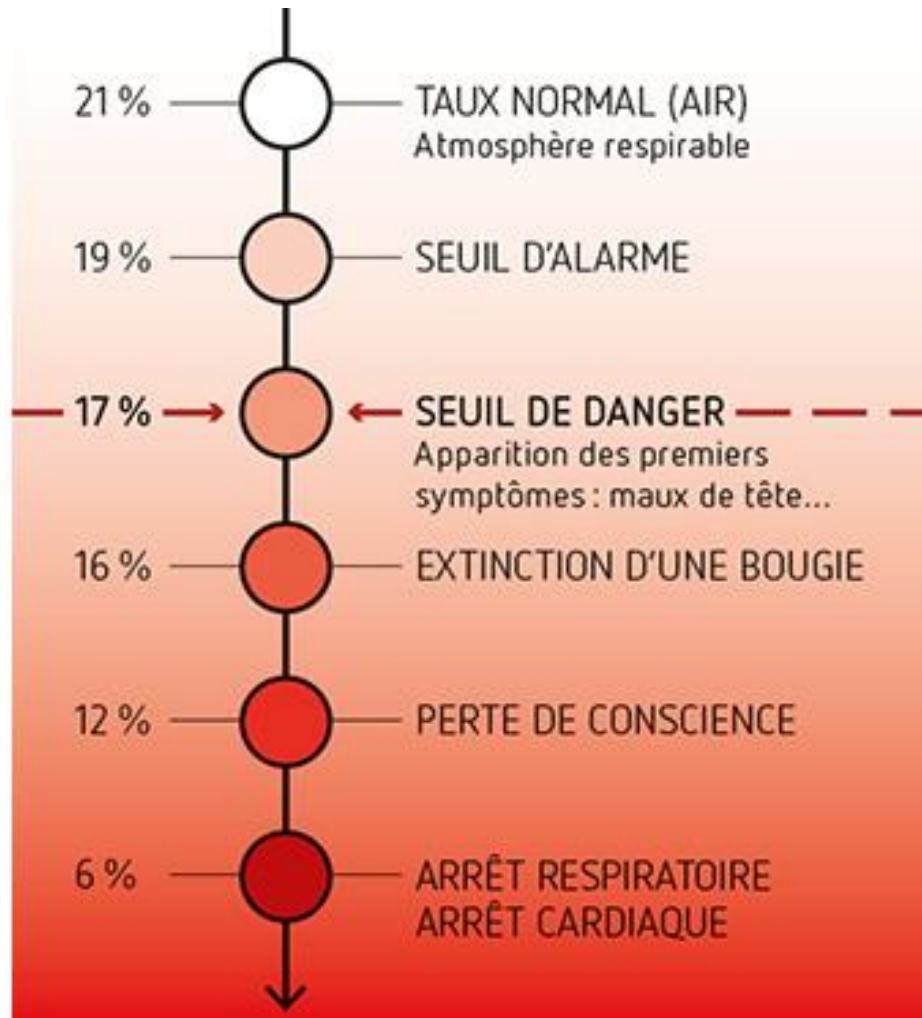
Lecchi L, Giovanelli S, Gagliardi B, Pezzali I, Ratti I, Marconi M. An update on methods for cryopreservation and thawing of hemopoietic stem cells. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(3):324-336

Situations les plus fréquentes de problèmes

Situation	Action / Suggestion / Contrôle
Congélation des produits	Disponibilité du profil de température de congélation pour démontrer que l'opération s'est bien déroulée correctement
Transfert du produit congelé du dispositif de congélation contrôlée à la quarantaine	Enregistrez l'heure. Définir une plage acceptable en phase de validation. Définir les procédures pour minimiser le temps nécessaire pour les actions. Formation du personnel pour réaliser les actions le plus rapidement possible.
Transfert de la quarantaine au stockage à long terme	Enregistrez l'heure. Définir une plage acceptable en phase de validation. Définir les procédures pour minimiser le temps nécessaire pour les actions. Formation du personnel pour réaliser les actions le plus rapidement possible.
Détachement de partie pour essais, contrôle qualité	Travail en phase vapeur, ne pas exposer le récipient à l'extérieur du réservoir
Enlèvement de rack	Travail en phase vapeur, ne pas exposer le récipient à l'extérieur du réservoir
Transfert des poches dans un autre réservoir pour défaillance ou maintenance de l'appareil	Placez les deux réservoirs le plus près possible. Enregistrez l'heure de début et de fin. Transférer le plus rapidement possible. Interrompez le transfert si la température atteint environ -130 ° C et attendre que la température baisse avant de terminer le transfert. Enregistrez l'événement dans le dossier du produit.

Lecchi L, Giovanelli S, Gagliardi B, Pezzali I, Ratti I, Marconi M. An update on methods for cryopreservation and thawing of hemopoietic stem cells. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(3):324-336

Danger vital N₂



Taux d'oxygène dans l'air et conséquences pour l'homme

Règle stockage & manipulation N₂

MANIPULATIONS ET DANGERS

→ **L'azote liquide** est un liquide incolore, inodore et inerte bouillant à -196 °C. L'évaporation de 1 litre d'azote liquide produit 696 litres d'azote gazeux. À basse température, sa densité est supérieure à celle de l'air (accumulation au sol en milieu confiné).

→ **Les dangers de l'azote liquide sont de nature physico-chimique.**

1) Gelures graves

En cas de contact prolongé (un contact de courte durée crée une caléfaction protégeant momentanément la peau). Le contact avec une pièce refroidie entraîne l'adhésion et peut causer une **gelure profonde** et l'arrachement de la peau.

2) Asphyxie par anoxie

L'évaporation provoque une baisse de la teneur en dioxygène de l'air respiré.



PRÉVENTION

→ **Ne jamais manipuler l'azote liquide sans protection :**

- **des mains : utiliser des cryogants**



- **des yeux : porter un écran facial, protégeant aussi le visage en cas d'éclatement de cryotubes.**



MANIPULATIONS ET DANGERS

→ La concentration du dioxygène dans l'air du local ne doit jamais tomber en dessous de 18 %.

→ L'accumulation d'azote est évitée par une ventilation générale adaptée et efficace comprenant :

- une ventilation

permanente pour les locaux de stockage des récipients cryogéniques et les cryo-congérateurs et,



- une ventilation

auxiliaire mise en route lors des opérations de transvasement et de congélation par immersion.



→ Il est vivement recommandé d'installer dans le local un oxymètre de contrôle relié à une alarme sonore extérieure se déclenchant dès que la concentration du dioxygène de l'air atteint 18 %.



→ Un oculus dans la porte du local permet une surveillance de l'extérieur.

→ L'azote liquide ne doit jamais être stocké en chambre froide, l'économie réalisée est illusoire et le risque d'anoxie bien réel !

→ L'azote liquide ne doit jamais être stocké en récipient étanche.

→ La formation d'un bouchon de glace sur l'orifice des containers doit être évité.

→ L'azote liquide ne doit pas être transporté dans un véhicule non adapté.

CONDUITES À TENIR

→ En cas de projection sur la peau : réchauffer progressivement les zones atteintes sous un courant d'eau tiède (40 °C au maximum)

→ En cas de projection dans l'œil : **Laver immédiatement** sous un courant d'eau tiède (40 °C au maximum) pendant 15 minutes au moins. Consulter un ophtalmologiste.

→ En cas d'asphyxie :
- Amener immédiatement la victime en atmosphère normale en se protégeant soi-même avec un appareil respiratoire.



- Alerter les pompiers.
- Alerter le secouriste de l'unité.
- Selon les cas, administrer de l'oxygène au respirateur ou commencer la respiration artificielle.

→ Noter tout incident dans le registre Hygiène et Sécurité de l'unité.

→ Prévenir sans délai l'ingénieur Hygiène et Sécurité et le médecin de prévention du secteur.

Bureau des conditions de travail
Tél. 01 44 23 67 34

Inserm

Fiche technique

Santé & sécurité

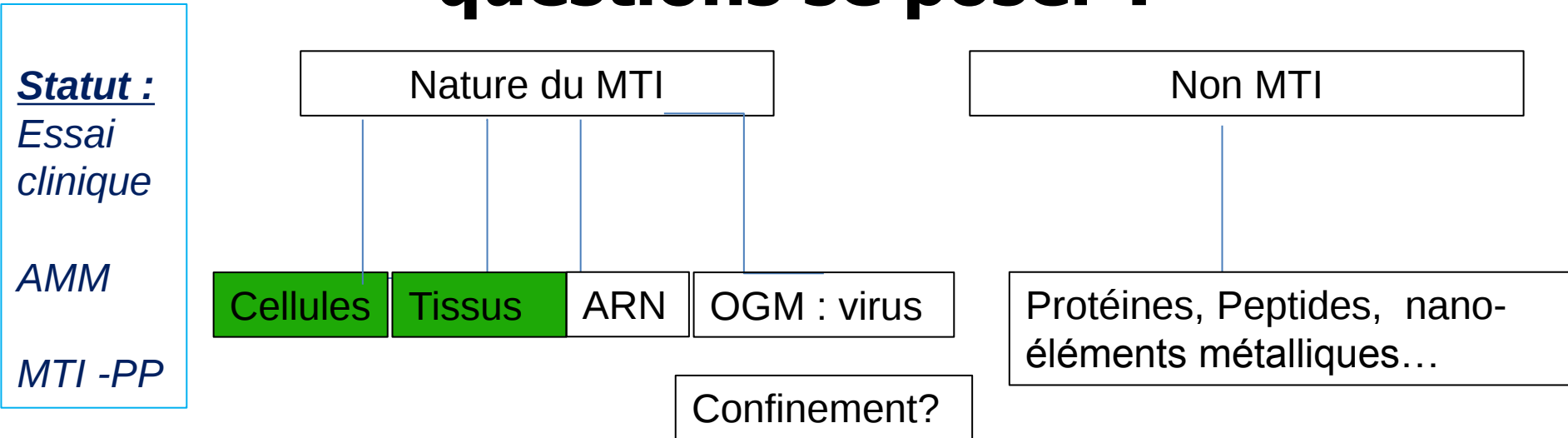
Dry shipper



Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - Conditions de conservation
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - OGM
 - Transport acheminements
 - Les ZACs de demain

Le Pharmacien hospitalier face aux MTIs et autres nouvelles molécules : quelles questions se poser ?



Conditions de conservation ? : Azote, - 80° C, -20° C, endroits séparés

Conditions de préparations, contamination croisée, contrôles, traçabilité, dans quelle ZAC? Stabilité post préparation?

Quelles sont les conditions de transport vers les unités de soins?

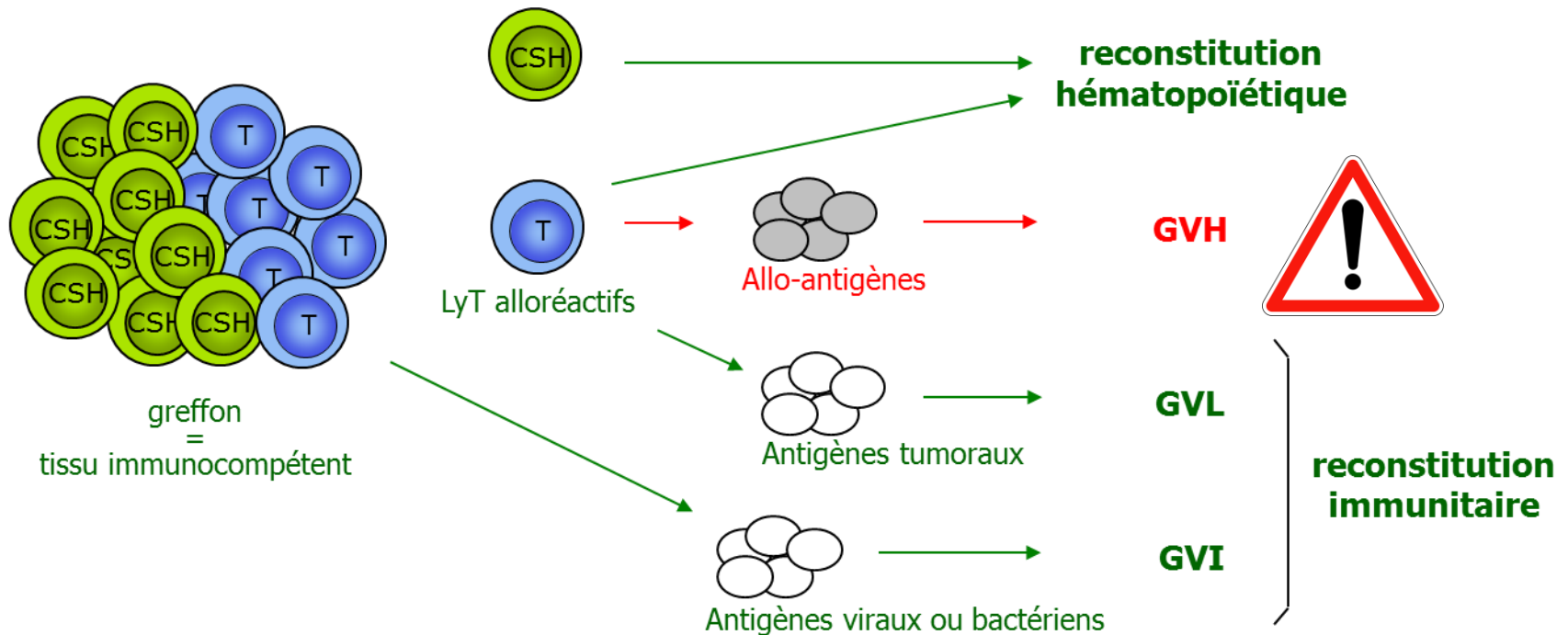
Quelles sont les conditions et les voies d'administration chez le patient?

L'élimination des déchets?

Risques

- BPP 1.5.3. *Etiquetage*
- BPP 6.2.2.3. *Préparation aseptique*
 - Pas de stérilisation ni filtration
- BPP 6.3. *Niveaux de risques*
 1. *Pour la préparation et pour le patient*
 2. *Pour manipulateur et environnement, aussi patient*
Vecteur (Virus), cellules & mode action
- Conservation
 - excursions très mal tolérées (MTI de TG & TC)

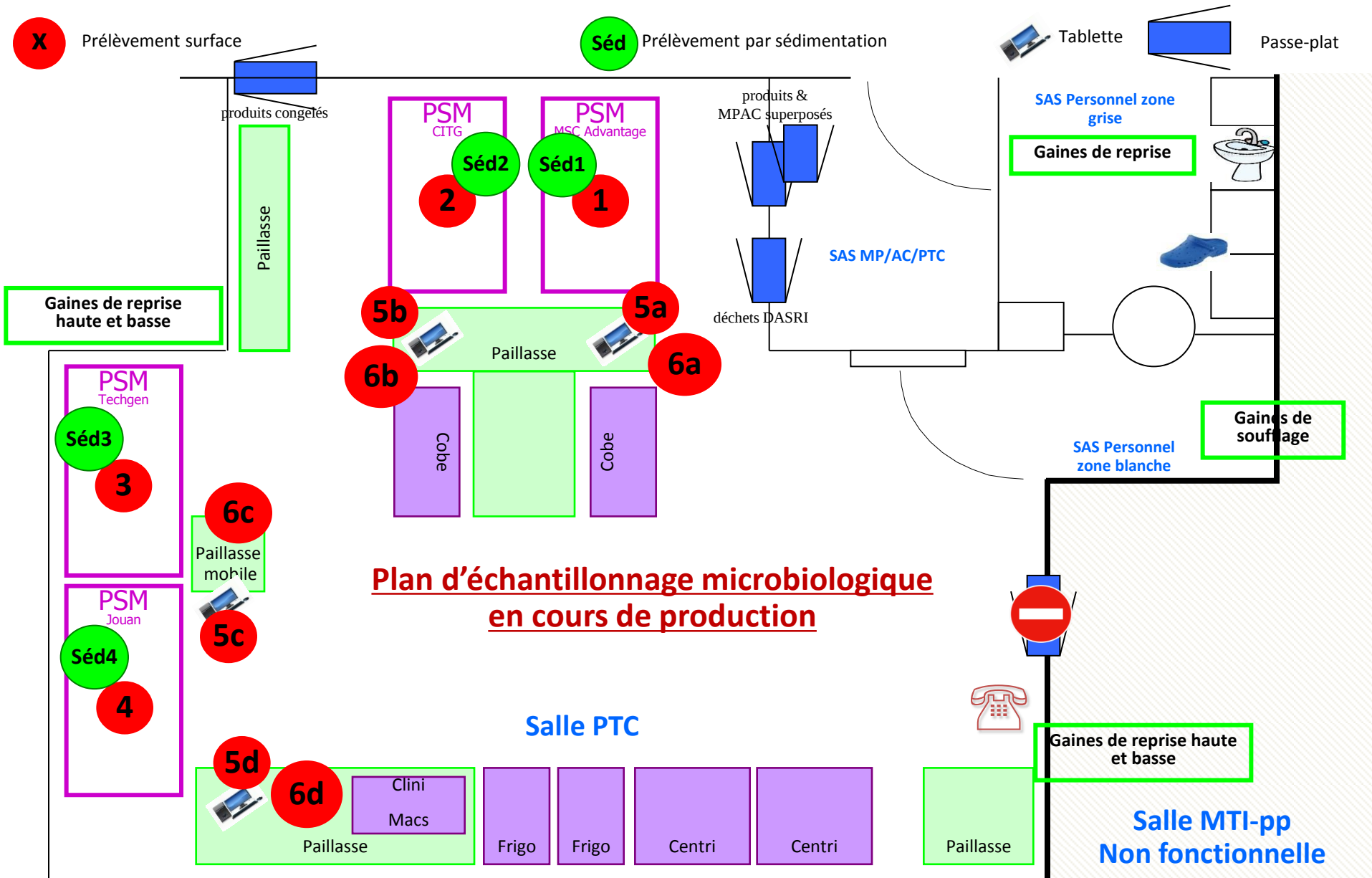
Histocompatibilité



GVH aiguë : < 100j post greffe
 tube digestif, foie, peau
 10 à 70% morbidité
 20 - 40% mortalité

GVH chronique : > 100j post greffe
 peau, foie, glandes salivaires, SI
 20 à 50% morbidité
 5 à 10% mortalité

Contaminations



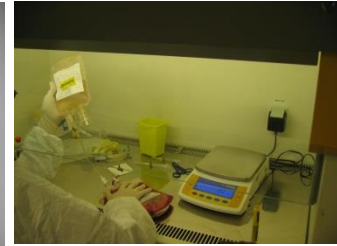
Circuit préparations thérapie cellulaire



Aphérèse
Hémobiothérapie

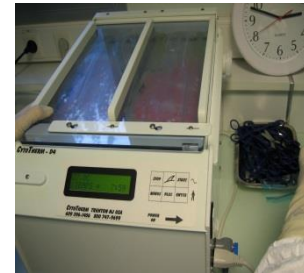


Réception



Manipulation
Transformation
Congélation

OU



Réception & stockage
Décongélation et lavage



Produit fini



Administration

BPTC : V.5.1. **Réception** des prélèvements ... cellulaires

- « ...– *Identification ou le code du don*
- *l'identification du donneur* (nom d'usage, nom de famille, prénom, date de naissance)
 - *la preuve du recueil du consentement* pour :
 - le don (ou la non-opposition au don, le cas échéant) ;
 - la conservation de données médicales à caractère personnel ;
 - la réalisation des analyses de biologie médicales destinées à la qualification biologique du don...
 - *l'origine du tissu ou des cellules : coordonnées de l'établissement préleveur*
 - les caractéristiques des *modalités de prélèvement* (prélèvement sur donneur vivant...)
 - *la fiche opérationnelle de prélèvement*, comprenant notamment l'identification de ...
 - *lorsqu'ils sont disponibles, les résultats des analyses de biologie médicale réalisées dans le cadre de la sélection biologique du donneur et les autres résultats d'examens... »*



BPTC : X.2.3. Produits finis

X.2.3.1. Étiquetage du conditionnement primaire

« ...L'étiquetage du conditionnement primaire comporte les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité du produit et notamment :

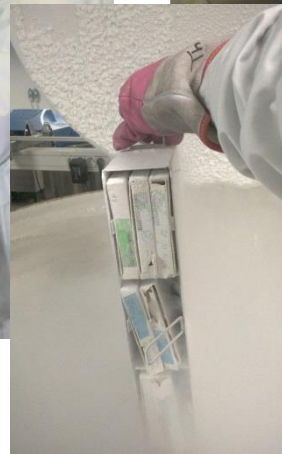
- a) La mention « **Élément ou produit du corps humain** ».
- b) Le **type de tissus ou de préparation de thérapie cellulaire**.
- c) Le **numéro d'identification du donneur**.
- d) Le **code d'identification** des tissus ou des préparations de thérapie cellulaire et, le cas échéant, le numéro de lot.
- e) Les coordonnées de l'établissement ou de l'organisme autorisé en application de l'article R. 1243-6 et, le cas échéant, du site de préparation, ainsi que le type d'activité autorisé si, pour ce dernier point, le conditionnement le permet.
- f) La date de péremption (jour, mois, année et le cas échéant heure).
- g) La mention « **RISQUE BIOLOGIQUE** » lorsque la **présence de marqueur de maladie infectieuse est avérée**.
- h) En cas de don destiné à un **receveur déterminé**, l'étiquette doit identifier le receveur désigné (nom, prénom, date de naissance).
- i) En cas de don autologue, il y a lieu d'indiquer « **pour usage autologue uniquement** » et d'identifier le patient.
- j) La mention « **pour greffe** »... »

BPTC : XI. TRANSPORT

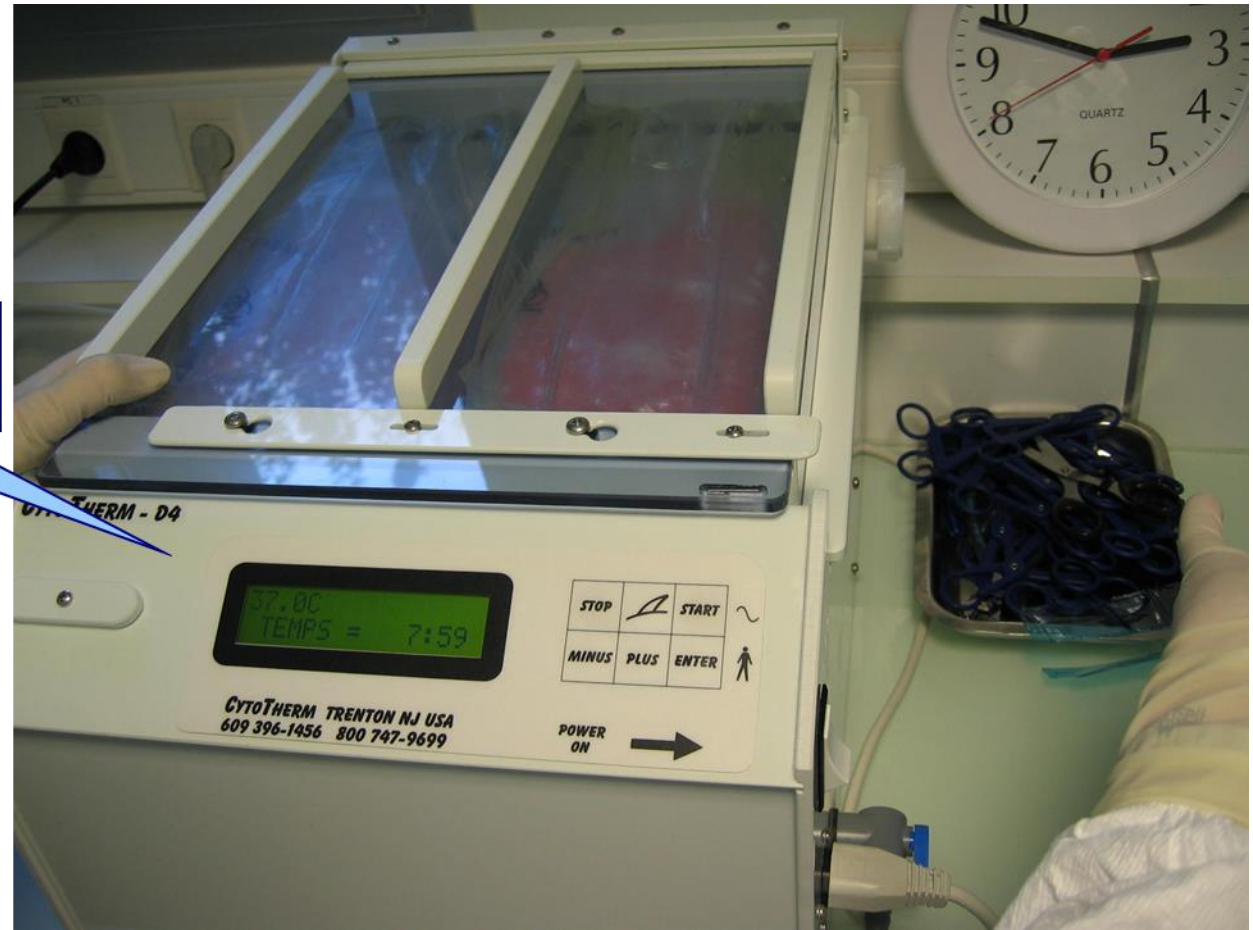
- XI.1. – Règles générales
 - XI.1.1. – *Préparation des colis*
 - XI.1.2. – *Acheminement des produits*
 - XI.1.3. – *Réception des produits*
- XI.2. – Établissements ou organismes assurant le transport
- XI.3. – Matériel et hygiène
- XI.4. – Règles de colisage et d'étiquetage du récipient de transport
 - XI.4.1. – *Étiquetage du récipient de transport lors du prélèvement*
 - XI.4.2. – *Étiquetage du récipient de transport du produit intermédiaire ou fini*
- XI.5. – Documents afférents au transport
- XI.6. – Délais et circuits des transports
- XI.7. – Validation des conditions de température pendant le transport
- XI.8. – Livraison et contrôle à réception

Décongélation des greffons (1/3)

- **Produit décongelé doit être administré sinon perdu**
 - **Décongélation planifiée**
 - **Après conditionnement chimiothérapie ou autre**



Décongélation des greffons (2/3)



Décongélateur à
sec

Ou bain-marie

Décongélation des greffons (3/3)

- **Lavages des cellules pour éliminer agent cryoprotecteur**



Séparateur de
cellules



Contrôle qualité

1. EFFICACITE

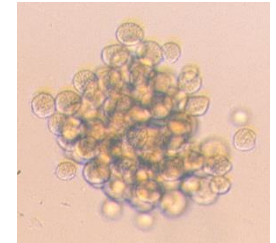
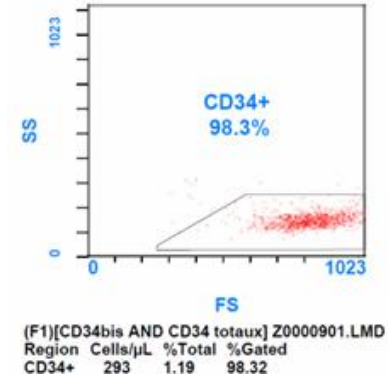
a) Identification & dosage du PA :

Phénotypage par **cytométrie en flux** des cellules CD34⁺ (> 3.10⁶/kg pour un greffon autologue) dans la journée

a) Détermination de l'activité du PF : **Culture clonogénique** (CFU-G + CFU-GM) en 14 jours



RESULTAT CD34+



2. SECURITE

Recherche d'une contamination
microbiologique :

Pharmacopée européenne 2.6.27.

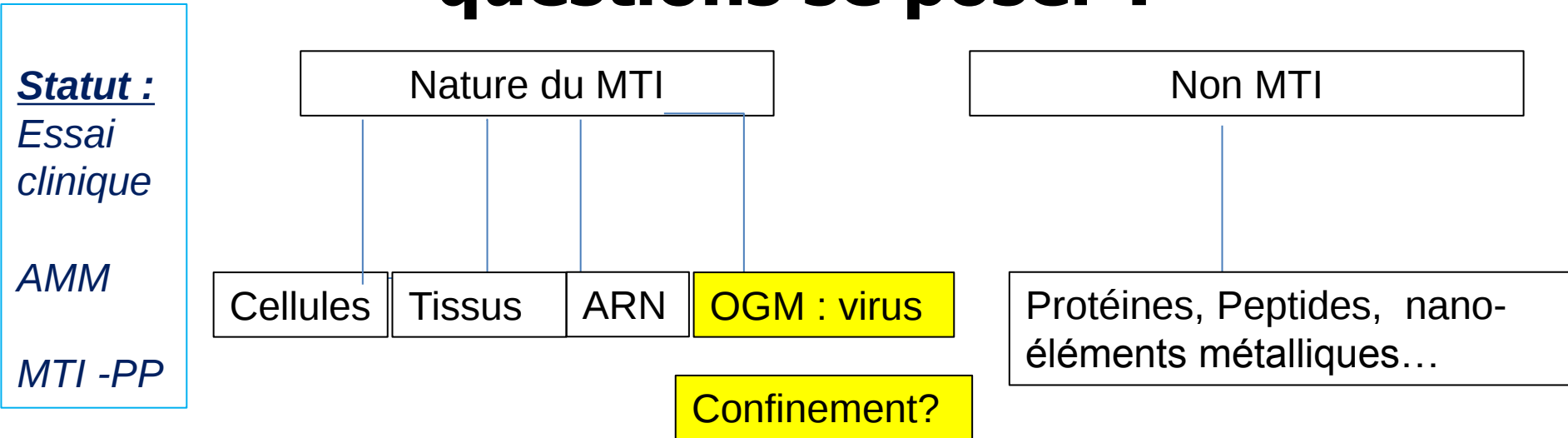
« Contrôle microbiologique des
produits cellulaires » en 10 jours.



Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Transport acheminements**
 - **Les ZACs de demain**

Le Pharmacien hospitalier face aux MTIs et autres nouvelles molécules : quelles questions se poser ?



Conditions de conservation ? : Azote, - 80° C, -20° C, endroits séparés

Conditions de préparations, contamination croisée, contrôles, traçabilité, dans quelle ZAC? Stabilité post préparation?

Quelles sont les conditions de transport vers les unités de soins?

Quelles sont les conditions et les voies d'administration chez le patient?

L'élimination des déchets?

Classement des OGMs dont les virus

Selon le manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'OGM

Groupe de virus :

Groupe I : ne provoque pas de maladie chez l'Homme ou ne provoque pas d'effets négatifs sur l'environnement

Groupe II : provoque des maladies chez l'Homme ou causer des effets néfastes dans l'environnement mais leur propagation est peu probable et il existe une prophylaxie ou un traitement efficace.

Groupe III : provoque des maladies graves chez l'Homme et causer des effets néfastes dans l'environnement avec un propagation possible mais il existe des traitements et prophylaxie efficaces.

Groupe IV : provoque des maladies graves chez l'Homme et causer des effets néfastes dans l'environnement avec un propagation possible sans traitements et prophylaxie efficaces.

Niveaux de confinements :

Confinement de niveau 1 : Met en œuvre des OGM de groupe I dont les risques pour la Santé et l'environnement sont nuls ou négligeables (virus non ou peu réplicatifs)

Confinement de niveau 2 :

Met en œuvre des OGM de groupe II dont les risques pour la Santé et ment sont faibles

Confinement de niveau 3 : Met en œuvre des OGM de groupe III dont les risques pour la Santé et l'environnement sont modérés

Confinement de niveau 4 :

Met en œuvre des OGM de groupe IV dont les risques pour la Santé et ment sont élevés

Le HCB définit également l'élimination des déchets

manuelduconfinement HCB.pdf - Adobe Reader

Fichier Edition Affichage Fenêtre Aide

208 / 212 65%

Outils Commentaire

1. Laboratoires de recherche, animaleries et milieu hospitalier (thérapie génique)

Niveau de confinement	C1	C2	C3	C4
Lieu de traitement	Sur le lieu de production/utilisation	Sur le lieu de production/utilisation	Sur le lieu de production/utilisation	Les procédures sont spécifiquement validées par le comité de pilotage du site.
Procédé inactivation des déchets solides	Traitement physique (autoclave de stérilisation) ou traitement chimique validé Sauf litières (filière DIB)	Traitement physique (autoclave de stérilisation)	Traitement physique (autoclave de stérilisation)	
Procédé inactivation des déchets liquides	Traitement physique (autoclavage ou traitement thermique)	Traitement physique (autoclavage ou traitement thermique)	Traitement physique (autoclavage ou traitement thermique), y compris pour les effluents des éviers, les douches et les effluents de l'autoclave	
Caractéristiques de l'autoclave de stérilisation	Situé sur le site	Situé dans le même bâtiment	A double entrée, situé au sein / en barrière du laboratoire, inactivation des effluents	
Procédé inactivation des déchets liquides (si traitement thermique impossible)	traitement chimique Ou autre méthode validée.	traitement chimique Ou autre méthode validée.	traitement chimique Ou autre méthode validée.	
Filière d'élimination après traitement	Filière DIB (assimilés déchets ménagers)	Filière DASRI «DAS à risque infectieux »	Filière DASRI «DAS à risque infectieux »	
Traitement (si inactivation sur site impossible)	Conteneur verrouillable + étiquetage OGM + élimination par filière DASRI «DAS à risque infectieux »	Non applicable	Non applicable	
Cas spéciaux :				
Déchets chimiques toxiques	Filière «DAS à risque chimique toxiques »	Filière «DAS à risque chimique toxiques »	Filière «DAS à risque chimique toxiques »	
Déchets radioactifs	Filière «DAS à risque radioactif »	Filière «DAS à risque radioactif »	Filière «DAS à risque radioactif »	
Cadavres et pièces anatomiques d'animaux	Incinération (filière « DAS pièces anatomiques »)	Incinération (filière « DAS pièces anatomiques »)	Incinération (filière « DAS pièces anatomiques »)	

Avis préalable à l'utilisation en milieu hospitalier

- Deux avis du [Haut Conseil des Biotechnologies](#) (HCB) sont requis pour les MTI qui seraient également des OGM :
- l'avis de classement du produit de thérapie génique et mesure de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation.
Ce premier avis est sollicité par le promoteur de l'essai. Il doit précéder la demande d'autorisation de l'essai clinique, cet avis étant à joindre au dossier.
- l'agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et durée des mesures de confinement à laquelle le patient devra être soumis après inoculation du produit de thérapie génique.
Ce deuxième, est sollicité directement par l'ANSM lors de l'évaluation du dossier d'essai clinique.

Documents à remplir par l'Hopital

- **Les items à remplir sont nombreux et pluridisciplinaires (Ingénieur HSE, Qualité, services de soins, biologie, pharmacie, médecin du travail, secteur essais cliniques si concerné, médecins investigateurs ...) la description du circuit, des lieux avec plan, des équipements , des moyens mise en œuvre doit être réalisée.**
- **Déclaration pour chaque essai clinique, chaque utilisation GM dans chaque lieu (si différent service/ une par service)**

Autorisation d'utilisation confinée d'OGM

Direction générale de
la recherche et de
l'innovation

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

Affaire suivie par
Michèle Pauchard
Téléphone : 01 55 55 84 55
Fax : 01 55 55 99 97
Mél :
ogm.confine@recherche.gov.fr

1 rue Descartes
75231 Paris Cedex 05

Paris, le 15 DEC. 2018

Objet : Récépissé n° 3167 de déclaration d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés (OGM) à des fins de recherches biomédicales de classe de confinement 1

Monsieur,

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

Titre de l'essai : Essai clinique TG4001-12

Après examen du dossier TG3176, compte tenu du caractère très atténué du vecteur TG4001 et en l'absence de dissémination observée lors des précédents essais cliniques utilisant la même dose de vecteur et la même voie d'administration, le sous-comité "confiné" du CS du HCB n'identifie pas de phase de dissémination volontaire nécessitant une autorisation en application de l'article L. 533-3 du code de l'environnement.

Le comité scientifique du HCB indique qu'en contexte hospitalier :

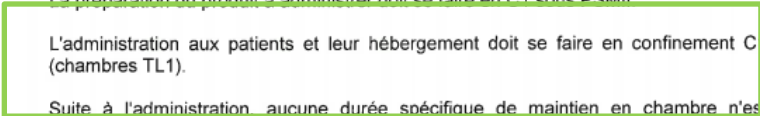
La préparation du produit à administrer doit se faire en C1 sous BSMII.

L'administration aux patients et leur hébergement doit se faire en confinement C (chambres TL1).

Suite à l'administration, aucune durée spécifique de maintien en chambre n'est préconisée.

Les déchets liés à l'injection seront marqués comme contenant des OGM et éliminés par une filière DASRI.

Je vous rappelle que, conformément aux articles L. 532-1 et D. 532-3 du code de l'environnement, la classe de confinement 1 est constituée des opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe I dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est nul ou négligeable.



Recommandations HCB sur la préparation?

Le HCB définit:

- **Le confinement primaire** : barrière physique entre l'OGM et l'opérateur (Boîtes de cultures, PSM...)
- **Le confinement secondaire** : qui protège l'environnement en cas de rupture accidentelle du confinement primaire (laboratoires, ZAC, serres...)

Des descriptifs de confinement sont proposés : (pas pour la préparation) : laboratoire de recherche, laboratoire de production industrielle, animalerie, administration d'OGM à l'Homme.

Pas de chapitre spécifique dans les BPPs (dans la mise à jour?)

 **Recommandations sur les MTI de la SFPO . Edition N° 1**
d'avril 2015

Quelques recommandations SFPO MTI (excluant le confinement 3 et 4)

RECOMMANDATION N°1 :

Compte tenu de la spécificité des MTI, toute préparation (décongélation, reconstitution, dilution, mise en forme pharmaceutique) est réalisée sous responsabilité pharmaceutique. Il appartient à la direction de l'établissement de donner à la PUI les moyens nécessaires à cette activité.

RECOMMANDATION N°2 :

Compte tenu de la spécificité de leur manipulation, la préparation des MTI requiert des locaux pharmaceutiques dédiés.

Les locaux devront être d'accès limité et signalés par un sigle biohazard. L'organisation générale des locaux répondra aux principes généraux décrits dans les BPP et BPPH en précisant notamment les circuits personnels, matière, produit fini et déchets (selon les reco du HCB pour ces derniers)

RECOMMANDATION N°3 :

Ces locaux dédiés doivent bénéficier d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) avec gradient de pression, afin de permettre le confinement c'est-à-dire une pièce de préparation en dépression par rapport à un sas en pression positive.

Conformément aux BPP, le groupe recommande une ANALYSE de RISQUE pour la conception des locaux pour la préparation des médicaments injectables [4] [chapitres 6 et 7].

A titre indicatif, selon les BPF 2011 [6] : « Le traitement des médicaments stériles doit se dérouler dans des zones de pression positive ; cependant, pour des raisons de confinement, une pression négative est admise dans des zones spécifiques, à l'endroit où sont exposés des agents pathogènes. Lorsqu'une zone de pression négative ou des cabinets de sûreté sont employés en vue de traitement aseptique d'agents pathogènes, il faut qu'une zone stérile de pression positive les entoure »

RECOMMANDATION N°4 : EQUIPEMENTS

Compte tenu de la spécificité de leur manipulation, la préparation des MTI doit être réalisée sous PSM de type II ou III, dédié(s), avec un dispositif d'évacuation étanche relié à l'extérieur.

Toute autre manipulation conjointe ou concomitante est à proscrire.

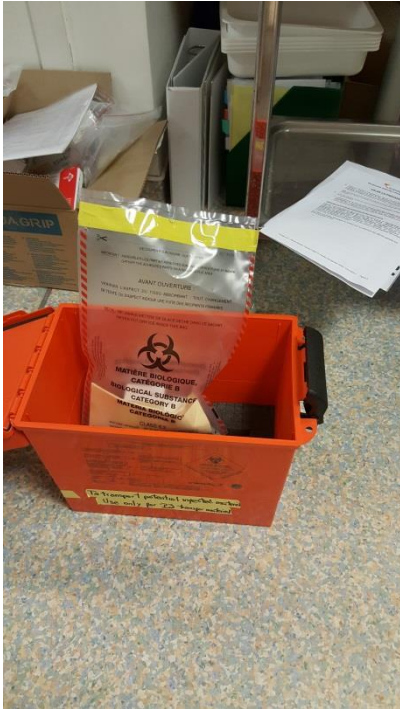
Le groupe attire l'attention sur les risques liés à l'utilisation d'isolateur pour manipuler des MTI, de par le processus de décontamination (peroxyde d'hydrogène ou acide peracétique) qui expose à un risque thermique et oxydant susceptible de les dégrader.

Exemples réels de transport

**Boite hermétique identifiée
Biohazard**

**Sachet hermétique identifié
également**

**Fond en mousse pour éviter les
flacons cassés**



Analyse de risque OGM

- **Classe de confinement**
- **Sensibilité aux agents décontaminant**
- **Condition de conservation et livraison**
 - **Azote , -80° C, -20° C**
 - **Isolement dans les congélateurs existant ou congélateur dédié?**
- **Conditionnement primaire initiale:**
 - **Flacons sertis**
 - **Ampoules**
 - **Seringues prête à l'emploi**
 - **Poches de perfusion**
- **Préparations:**
 - **Décongélation les conditions (température, temps...)à tracer**
 - **Mise en solution (dilutions successives ou pas, mélanges d'excipients)**
 - **Prélèvements sur 1 ou plusieurs flacons (système sécurisé clos autorisés?)**
 - **Stabilité de la préparation**
- **Conditionnement final**
 - **Seringue clos par bouchon ou aiguille d'administration montée?**
 - **Poche**
- **Acheminement**
- **Elimination des déchets (défini HCB) mais équipement à avoir et maintenance si autoclave**
- **Assurance qualité et TRACABILITE**
- **FORMATION INDISPENSABLE AU PREALABLE**

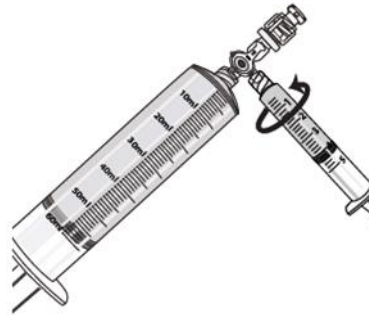
In vivo : Essai Agent_HF (1/2)

■ Préparation Seringues : AAV1-CMV-Serca2a (1.8×10^{13} DRP :

➤ Conditions aseptiques sous un PSM de type II

➤ Préparation extemporanée

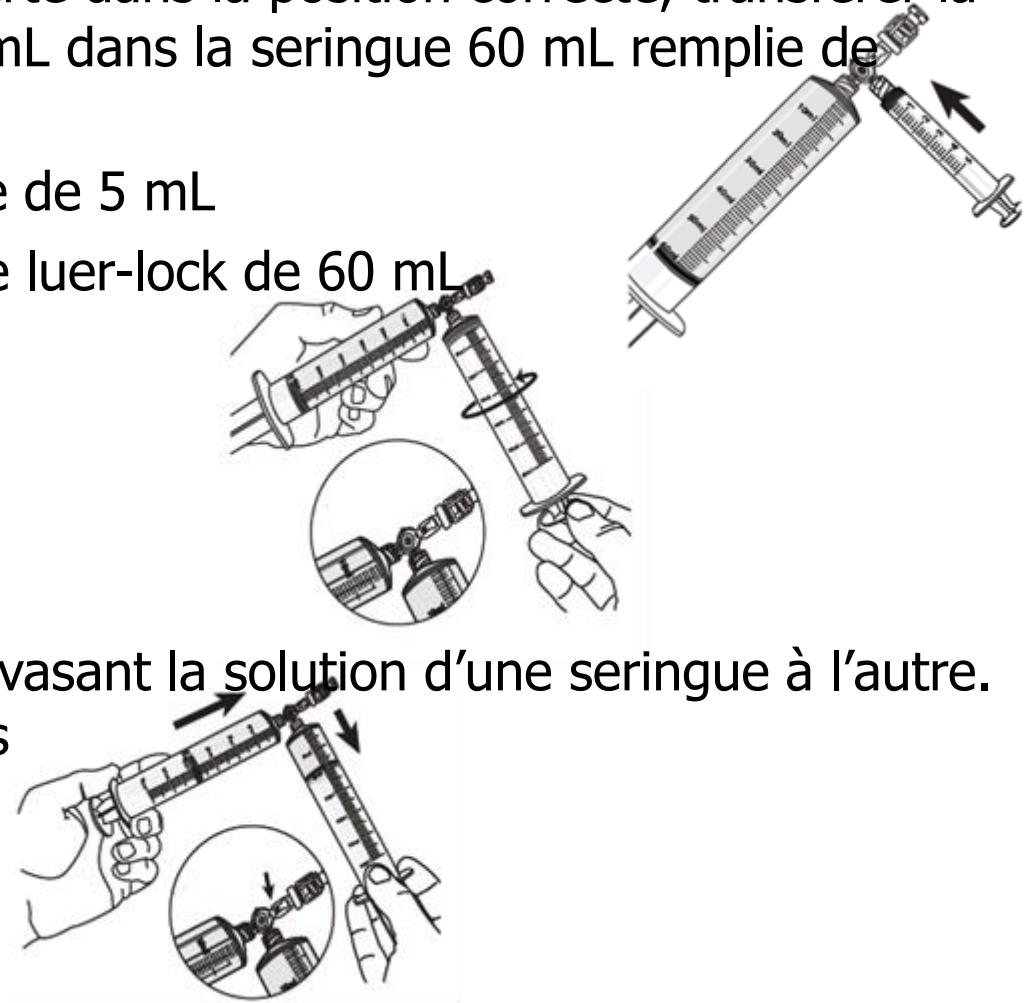
1. Sortir du -80C le flacon afin de permettre la décongélation
2. Prélever 56 mL de sérum physiologique dans l'une des seringues luer-lock de 60 mL
3. A l'aide de la seringue de 5 mL, prélever 4 mL de solution du flacon
4. Connecter par la suite la seringue de 5 mL à la seringue de 60 mL via le robinet



Hulot JS & al. Eur J Heart Fail. 2017 Apr

In vivo : Essai Agent_HF (2/2)

5. Avec la valve du robinet ouverte dans la position correcte, transférer la solution de la seringue de 5 mL dans la seringue 60 mL remplie de sérum phy
6. Retirer et éliminer la seringue de 5 mL
7. Connecter une autre seringue luer-lock de 60 mL
8. Mélanger le contenu en transvasant la solution d'une seringue à l'autre. Répéter cette opération 5 fois
9. Coller l'étiquette

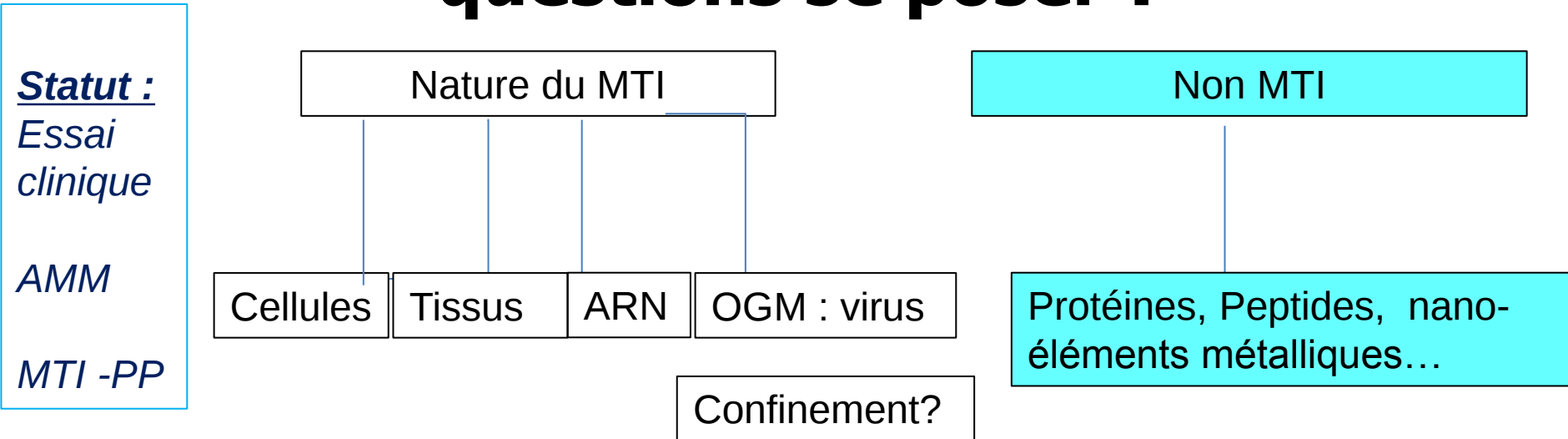


Hulot JS & al. Eur J Heart Fail. 2017 Apr

Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Exigences pharmaceutiques pour les MTI ?**
 - **Les ZACs de demain**

Le Pharmacien hospitalier face aux MTIs et autres nouvelles molécules : quelles questions se poser ?



Conditions de conservation ? : Azote, - 80° C, -20° C, endroits séparés

Conditions de préparations, contamination croisée, contrôles, traçabilité, dans quelle ZAC? Stabilité post préparation?

Quelles sont les conditions de transport vers les unités de soins?

Quelles sont les conditions et les voies d'administration chez le patient?

L'élimination des déchets?

Exigences pharmaceutiques pour les MTI ?

- **Traçabilité**
- **Conditions de conservation**
- **Préparations**
- **Contamination croisée**
- **Contrôles**
- **Transport**
- **Administration**
- **Assurance qualité**
- **Formations spécifiques nécessaires**

Plan

- **Les « médicaments de thérapie innovantes »**
 - Historique
 - Environnement réglementaire et définitions
 - Cadres réglementaires
 - Mise sur le marché
 - Essai clinique
 - Le Pharmacien Hospitalier face aux MTI : quelles questions se poser?
- **Exemples et pratiques**
 - **Conditions de conservation**
 - **Préparation de cellules et tissus**
 - **OGM**
 - **Transport acheminements**
 - **Les ZACs de demain**

COMMENT CONCEVOIR NOS NOUVELLES UNITES ?

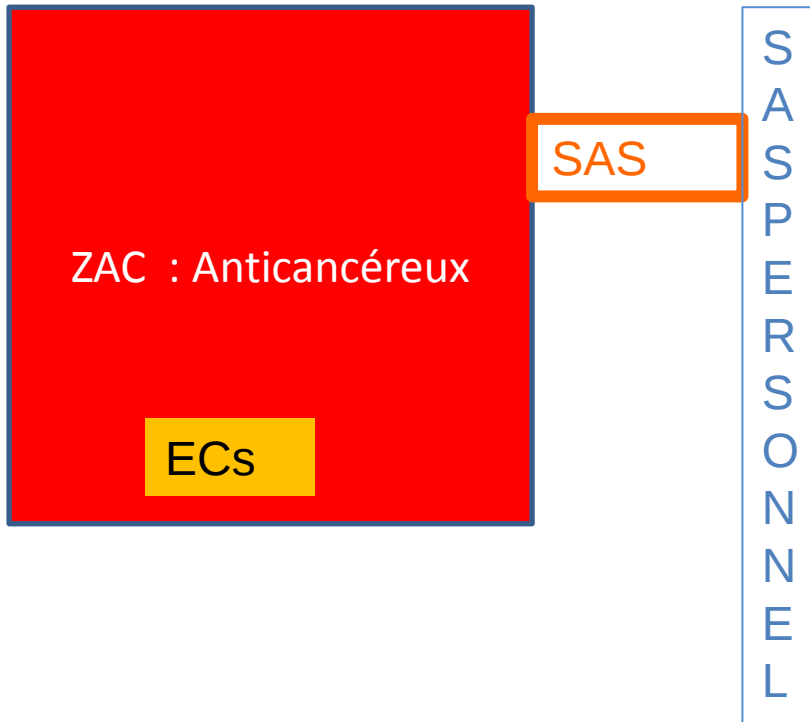
A VOUS DE PARLER.....

Plan de nouvelles unités de pharmacotechnie des années 2020

CTA dédiée
indépendante tout air
neuf ou recyclage
partiel, extraction à
l'extérieur

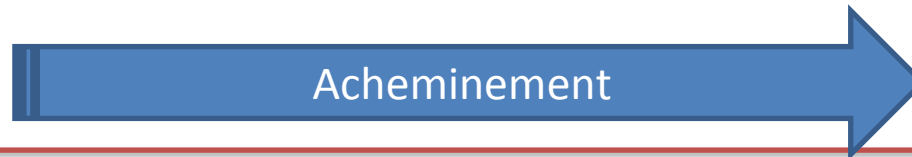
Dépression dans les sas
d'accès
Dans la zone de
préparation soit
isopression soit
dépression

Equipements :
hottes ou isolateurs en
dépression ou
surpression
(conditionnent l'ISO de
la ZAC)

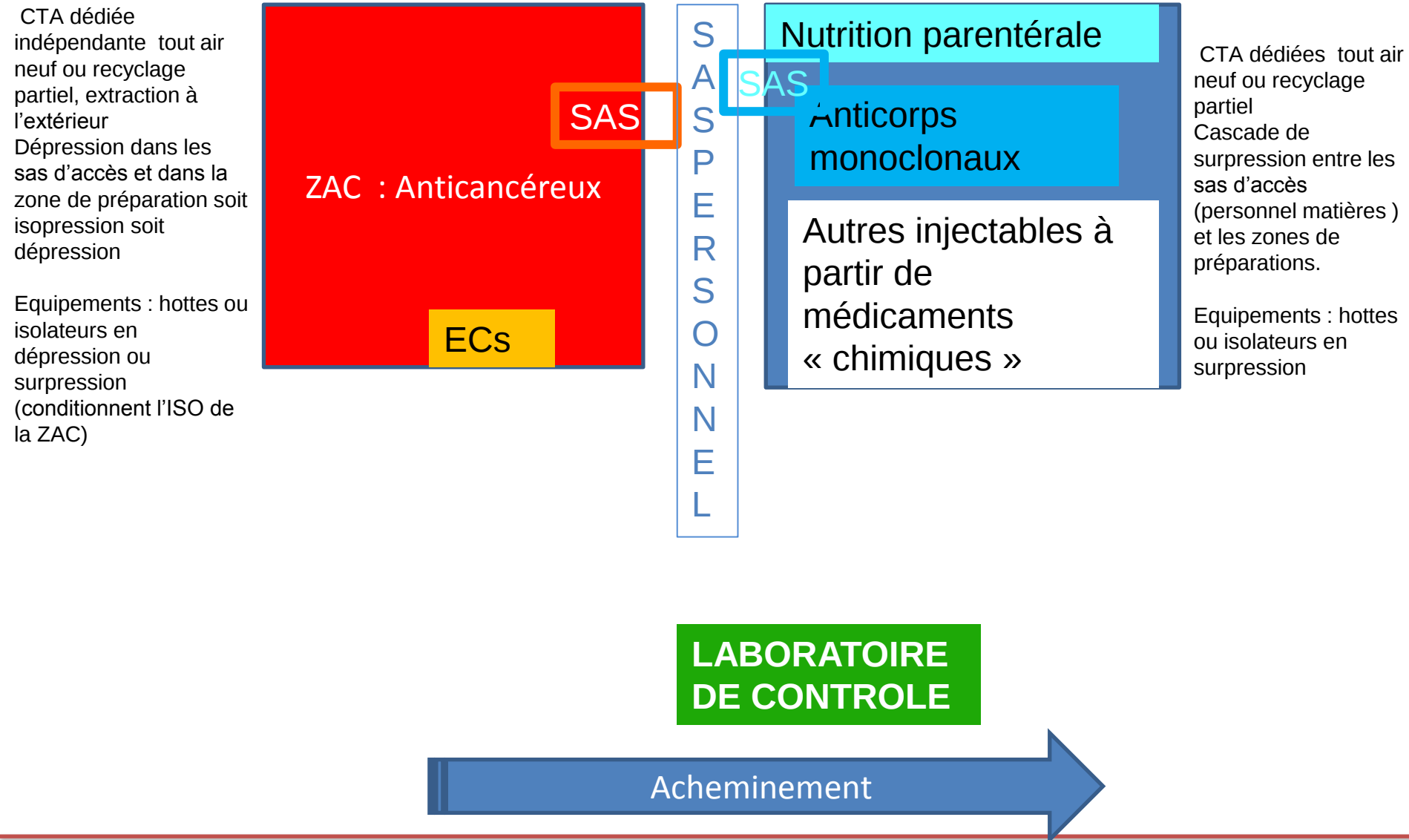


**LABORATOIRE
DE CONTROLE**

Acheminement



Plan de nouvelles unités de pharmacotechnie des années 2020

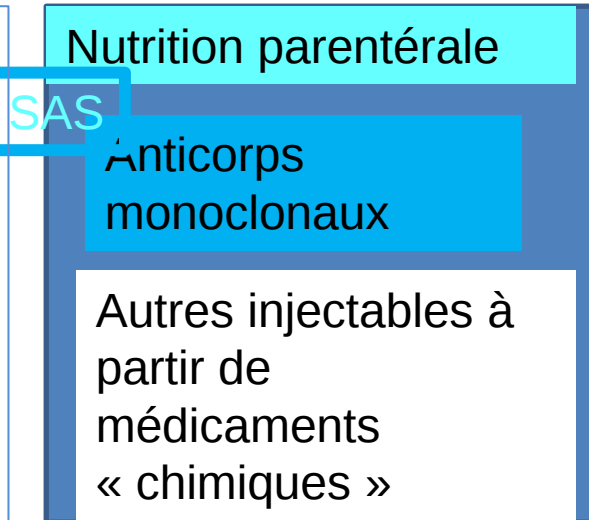


Plan de nouvelles unités de pharmacotechnie des années 2020

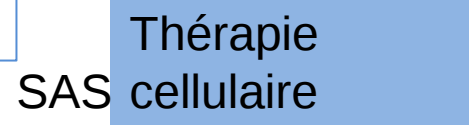
CTA dédiée indépendante tout air neuf ou recyclage partiel, extraction à l'extérieur
Dépression dans les sas d'accès et dans la zone de préparation soit isopression soit dépression
Equipements : hottes ou isolateurs en dépression ou surpression (conditionnent l'ISO de la ZAC)



S
A
S
P
E
R
S
O
N
N
E
L

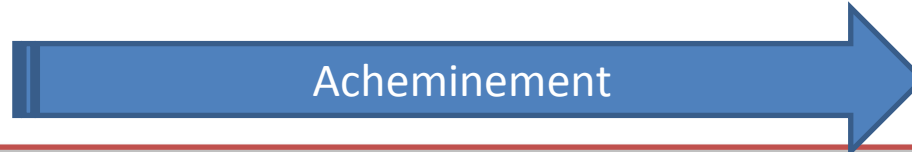
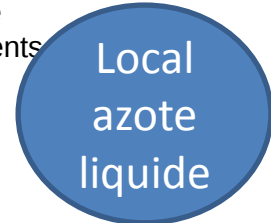


CTA dédiées tout air neuf ou recyclage partiel
Cascade de surpression entre les sas d'accès (personnel matières) et les zones de préparations.
Equipements : hottes ou isolateurs en surpression



CTA dédiée tout air neuf, pas de recyclage, extraction à l'extérieur
Surpression dans les sas et dans la zone de préparation
Hottes ou isolateurs à extraction extérieure
Equipements

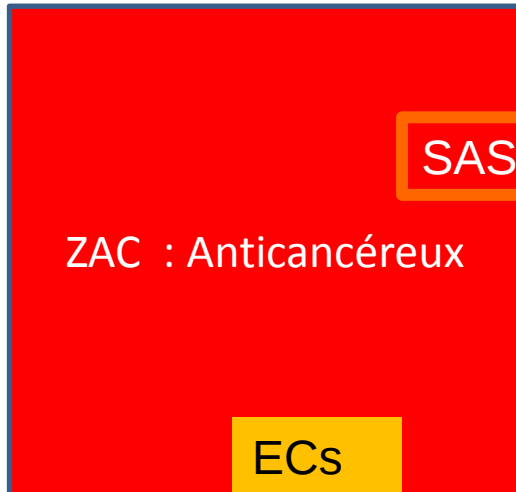
LABORATOIRE DE CONTROLE



Plan de nouvelles unités de pharmacotechnie des années 2020

CTA dédiée indépendante tout air neuf ou recyclage partiel, extraction à l'extérieur
Dépression dans les sas d'accès et dans la zone de préparation soit isopression soit dépression

Equipements : hottes ou isolateurs en dépression ou surpression (conditionnent l'ISO de la ZAC)



S
A
S
P
E
R
S
O
N
N
E
L

Nutrition parentérale

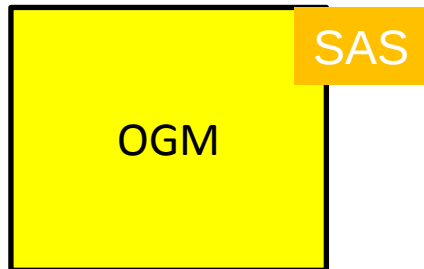
Anticorps monoclonaux

Autres injectables à partir de médicaments « chimiques »

CTA dédiées tout air neuf ou recyclage partiel
Cascade de surpression entre les sas d'accès (personnel matières) et les zones de préparations.

Equipements : hottes ou isolateurs en surpression

CTA dédiée indépendante tout air neuf, pas de recyclage, extraction à l'extérieur avec filtre en amont et aval
Dépression dans les sas et dans la zone de préparation
Hotte à extraction extérieure
Isolateur en flux laminaire en dépression (maîtrise de l'agent décontaminant (sonde)
Travail en système clos : valider les nouveaux DMs en système clos avec les fabricants)
Autoclave, congélateurs?



SAS
Thérapie cellulaire

CTA dédiée tout air neuf, pas de recyclage, extraction à l'extérieur

Surpression dans les sas et dans la zone de préparation
Hottes ou isolateurs à extraction extérieure. Equipements

LABORATOIRE DE CONTROLE

Acheminement

Local azote liquide

file:///C:/Users/LAURENCE%20IRONDELLE/Downloads/ISOJAPONAIS280316.pdf

Applications ★ Bookmarks G Google M Gmail Google Actualités f Facebook YouTube Google Documents Outils - OVH Calendrier

of patient-specific cells.

- Segregation permits compliance with published FDA criteria associated with regenerative medicine and in vivo cell therapies.
- The incubator attaches to a docking collar adjacent to the barrier isolator.
- Once attached, the barrier isolator undergoes a 2-hour H_2O_2 decontamination process before the incubator door is opened. This process sterilizes the work area, incubator face, centrifuge and pass-thru interchange.
- The H_2O_2 effectively decontaminates the CO_2 connection.
- When work is complete, the incubator is sealed, detached and moved to a user-defined staging location on a wheeled cart.
- The next incubator can be moved into position to repeat the process for another patient.
- There is no limit to the number of SANYO MCO-SAC(IS) incubators that can be used with the work station.

Air Jacket™ control system assures temperature uniformity and stability essential to the most sensitive cell lines.

- The rounded-corner, electropolished interior is configured for use with a variety of standard cell culture vessels.
- All interior components are designed to withstand repeated H_2O_2 decontamination cycles expected in high turnover environments. Components are removable without tools.

- A variety of fixed and swinging rotors available.
- Centrifuge controls are located external to the work area at the front of the centrifuge module.



CPWS Centrifuge



Modular Incubator
Model MCO-SAC(IS)
docked to the CPWS



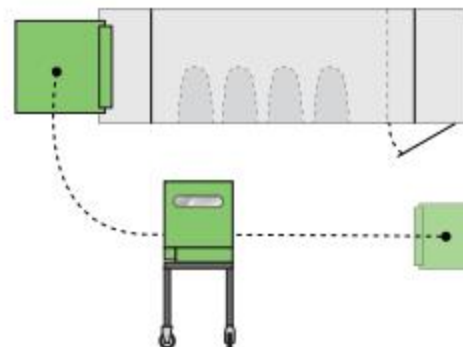
continue in the glove box while the cycle is in process.

Cell Culture Incubator

Incubator and Work Area. After aseptic protocols are completed, cultures are transferred to the (optional) CO_2 incubator where growth can continue under aseptic conditions after the incubator is detached. Unwanted materials are removed through the pass box interchange.

Changeover

When handling different cells from the previous protocol, the next (optional) cell culture incubator is docked to the work station glove box. The work station, interchange pass box (optional) centrifuge and incubator door are decontaminated prior to opening. The changeover process is completed in less than two hours.



Exemples d'équipements

ISOLATEUR MTI JCE BIOTECHNOLOGY



DC compliance



Cryostorage stability and vitrification approaches for industrial scale

Professor Dr. Heiko Zimmermann

Fraunhofer Institute for Biomedical Engineering IBMT / Saarland University (Germany)



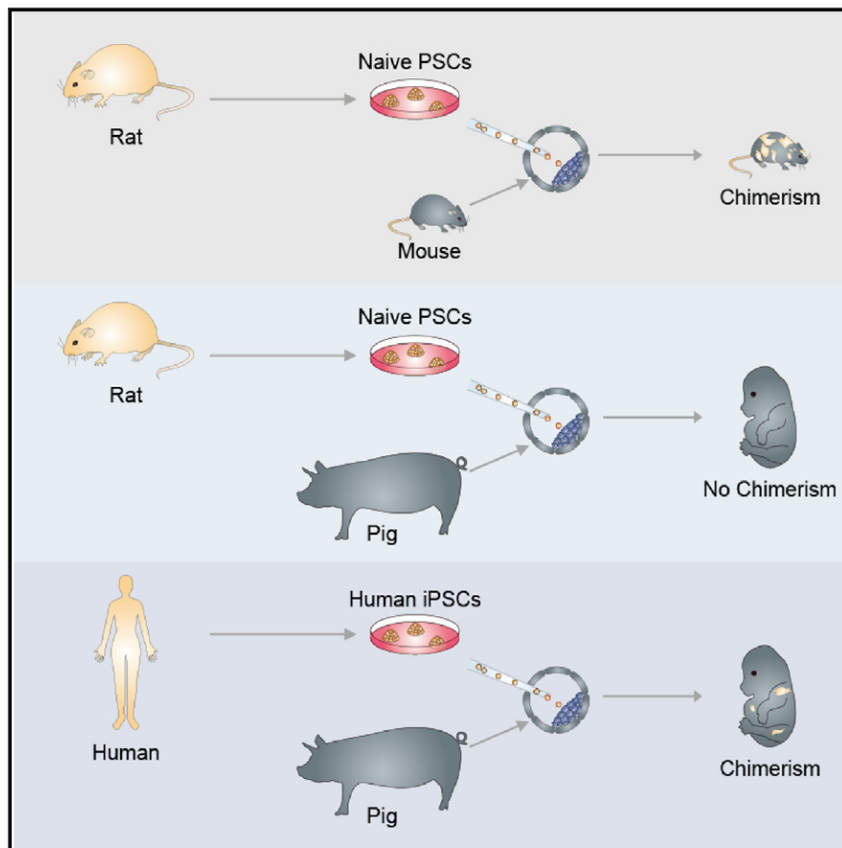
Conclusions

- **Formations**
- **Travail en multidisciplinaire :thérapie cellulaire...**
- **Traçabilité**
- **Circuits particuliers du médicament**
- **Conceptions nouvelles de nos unités**
- **Vigilances**
- **Avenir thérapeutique**

Tout partout?...

Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells

Graphical Abstract



Authors

Jun Wu, Aida Platero-Luengo, Masahiro Sakurai, ..., Emilio A. Martinez, Pablo Juan Ross, Juan Carlos Izpisua Belmonte

Correspondence

belmonte@salk.edu

In Brief

Human pluripotent stem cells robustly engraft into both cattle and pig pre-implantation blastocysts, but show limited chimeric contribution to post-implantation pig embryos.

Cadre réglementaire : Mise sur le marché

	MTI	MTI-PP	PTC
Cadre réglementaire	Aux niveaux européen et français Règlement européen n°1394/2007	Spécificité française Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 dont article L.5121-1 du CSP Décret n° 2012-1236	Au niveau européen Directive 2004/23/CE Au niveau français Article L.1243-1 du CSP
Statut réglementaire	Médicament	Médicament	Produit de santé
Autorité régulatrice	EMA ANSM pour la France	Autorisation de l'ANSM, après avis de l'ABM concernant : préparation, conservation, distribution, cession (Décret n° 2012-1236)	Autorisation de l'ANSM, après avis de l'ABM concernant : préparation, conservation, distribution, cession (Article L1243-2 du CSP)
Dépôt d'AMM	Procédure européenne centralisée Règlement européen n°726/2004 Evaluation du dossier par l'EMA (expertise du CHMP sur avis du CAT)	Procédure nationale Règlement européen n°1394/2007 ANSM pour la France	Procédure nationale Décret 2008-968 du 16 décembre 2008 Arrêté du 27 octobre 2011 ANSM pour la France
Importation/Exportation	Oui	Non	Oui
Règlement pédiatrique 1901/2006/CE	Oui	Non	Oui
Bonnes pratiques de fabrication	BPF des médicaments (Directive 2003/94/CE et Article L. 5121-5 du CSP)	BPF des médicaments établissements pharmaceutiques (Directive 2003/94/CE et Article L. 5121-5 du CSP) ou BPF des médicaments établissements autorisés n'étant pas établissement pharmaceutique (Article L. 5121-5 du CSP)	Bonnes pratiques « tissus cellules » (Article L. 1245-6 du CSP)
Etablissement gérant	Etablissement pharmaceutique pour la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros (Articles L. 5124-1 et L. 5124-9-1 du CSP)	Etablissement pharmaceutique (Articles L. 5124-1 et L. 5124-9-1 du CSP) ou Etablissement autorisé par l'ANSM pour la préparation, la conservation, la distribution et la cession de MTI-PP (Article L. 4211-9-1 du CSP)	Etablissements et organismes autorisés par l'ANSM (Unités de thérapie cellulaire) pour la préparation, la conservation, la distribution et la cession (Article L.1243-2 du CSP)
Vigilance post AMM	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance

Dossier du CNHIM, 2017, XXXVIII, 1

Cadre réglementaire : Essais cliniques

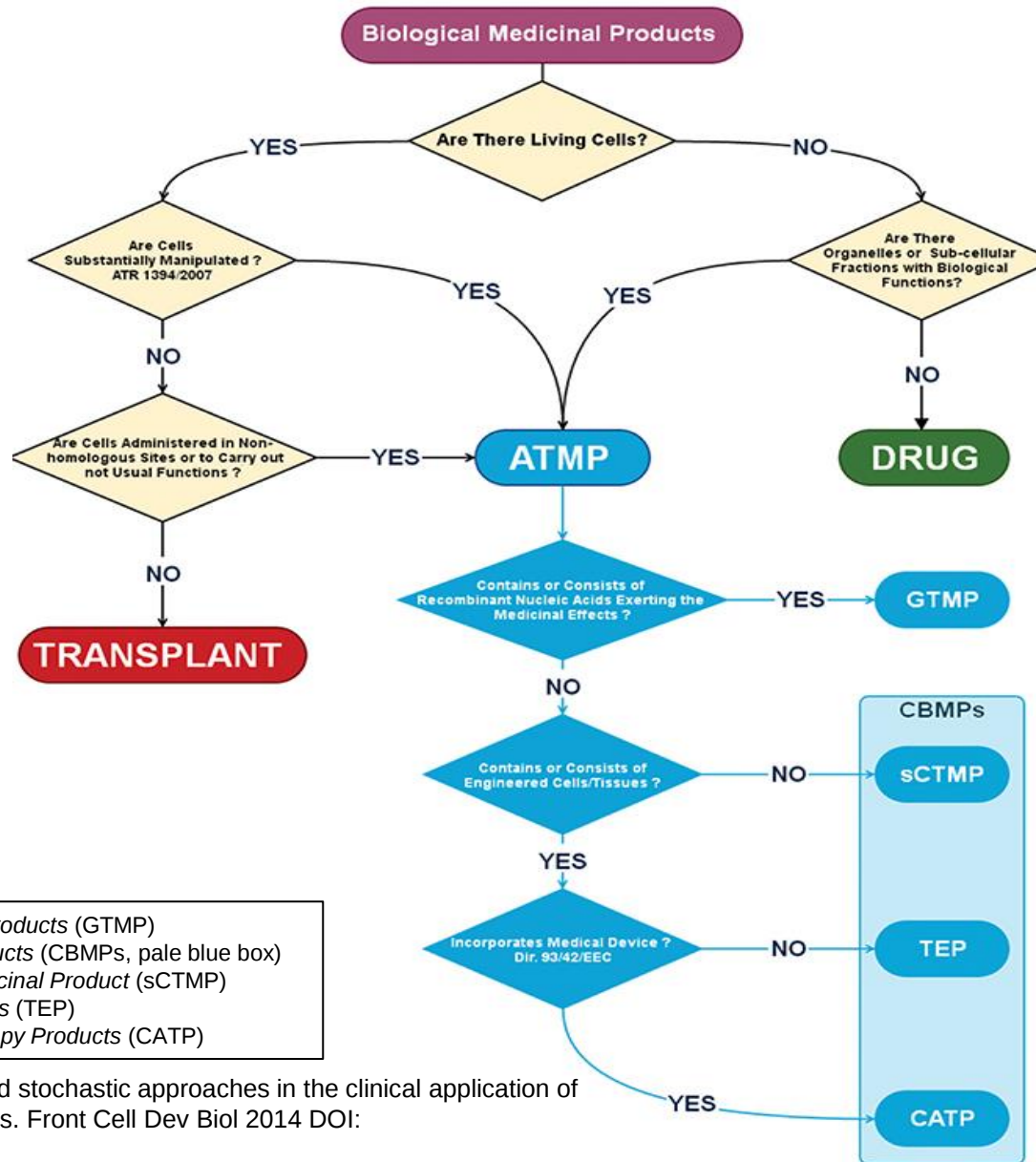
	MTI	MTI-PP	PTC
Base législative de l'autorisation d'essai clinique	Au niveau européen Directive 2001/20/CE conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain Règlement européen n°536/2014 (applicable en 2016) Au niveau français Loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique		Législation française Loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique
Autorisation de lieu de recherche	L'autorisation de RBM vaut autorisation de lieu de recherche (article L.1125-1 du CSP)		L'autorisation de RBM vaut autorisation de lieu de recherche (article L.1125-1 du CSP)
Site de production	Etablissement pharmaceutique		Etablissements et organismes autorisés par l'ANSM (unités de thérapie cellulaire)
Autorisation requise pour le site de production	Autorisation d'ouverture d'établissement (obtenue préalablement à la demande d'autorisation de RBM).		L'autorisation de RBM vaut autorisation de préparation. Le site de fabrication n'a pas l'obligation d'être autorisé avant la demande d'autorisation d'essai clinique.
Distribution du produit	Distribution par l'établissement pharmaceutique en charge de sa production. Distribution par la PUI possible.		Distribution par l'unité de thérapie cellulaire en charge de sa préparation.
Obligation d'enregistrement de la RBM dans la base de données européenne (Eudract)	Oui		Non

Dossier du CNHIM, 2017, XXXVIII, 1

Produits hétérogènes : origine, mécanisme d'action, indications et bénéfice/risques

- cell-base immunotherapy of cancer
- proliferating and differentiating cells (SC, MSC)
 - cells differentiating in vitro or in vivo
- cell-products containing genetically modified cells
 - tracing, enhancing, secreting
- Autologous, allogeneic, xenogeneic origin of the « donor »
- Gene transfer products
- bone, cartilage or skin repair
 - autologous or allogenic cells or tissue
 - combined with growth factors and
 - biocompatible scaffolds/lattices
- endocrine cells
- « artificial tissues » and « artificial organs »
 - biomaterials, biomolecules,
 - ex vivo, in vivo use
 - sophisticated devices

Classification algorithm Cell-Based Medicinal Product

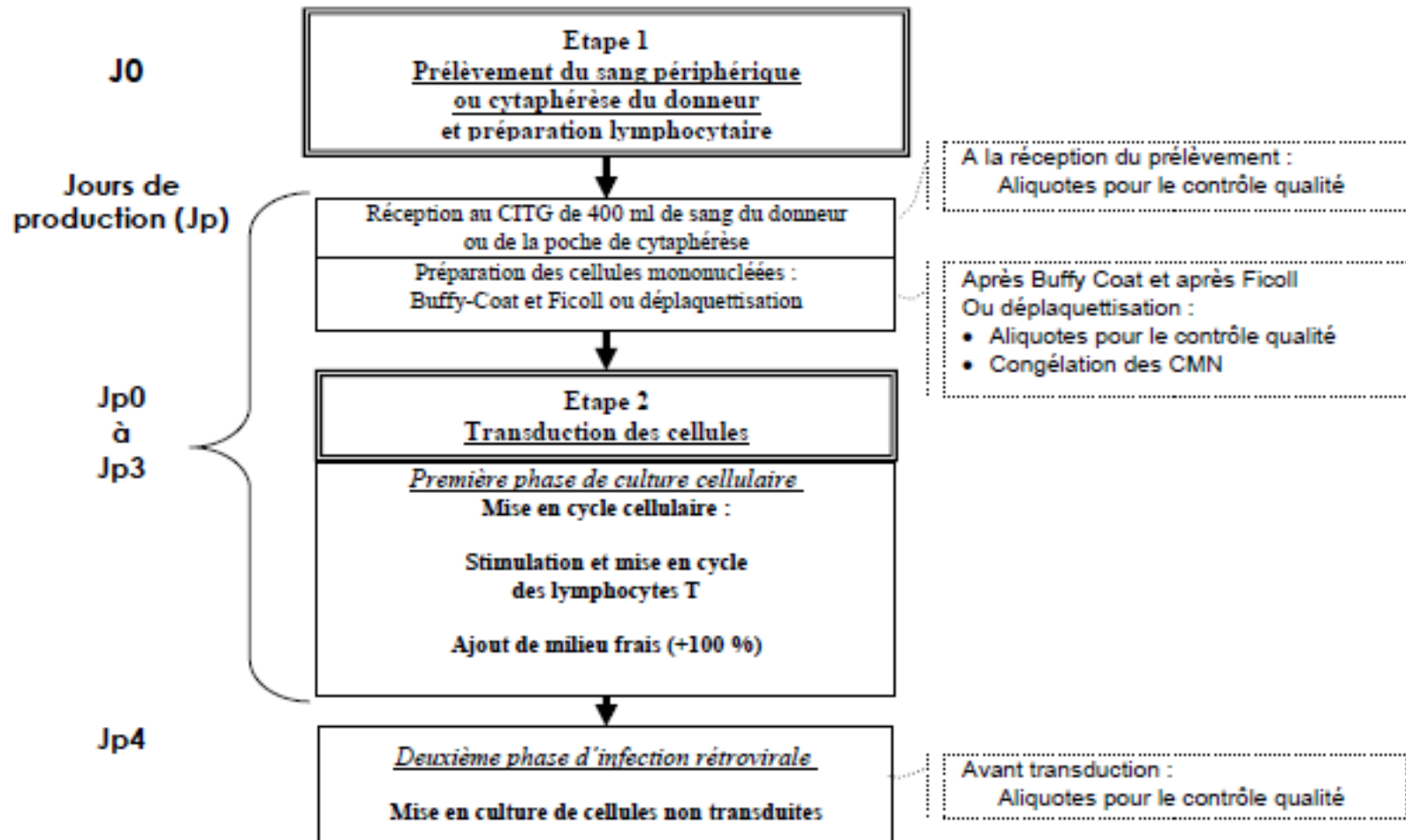


EMA. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. Mai 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf

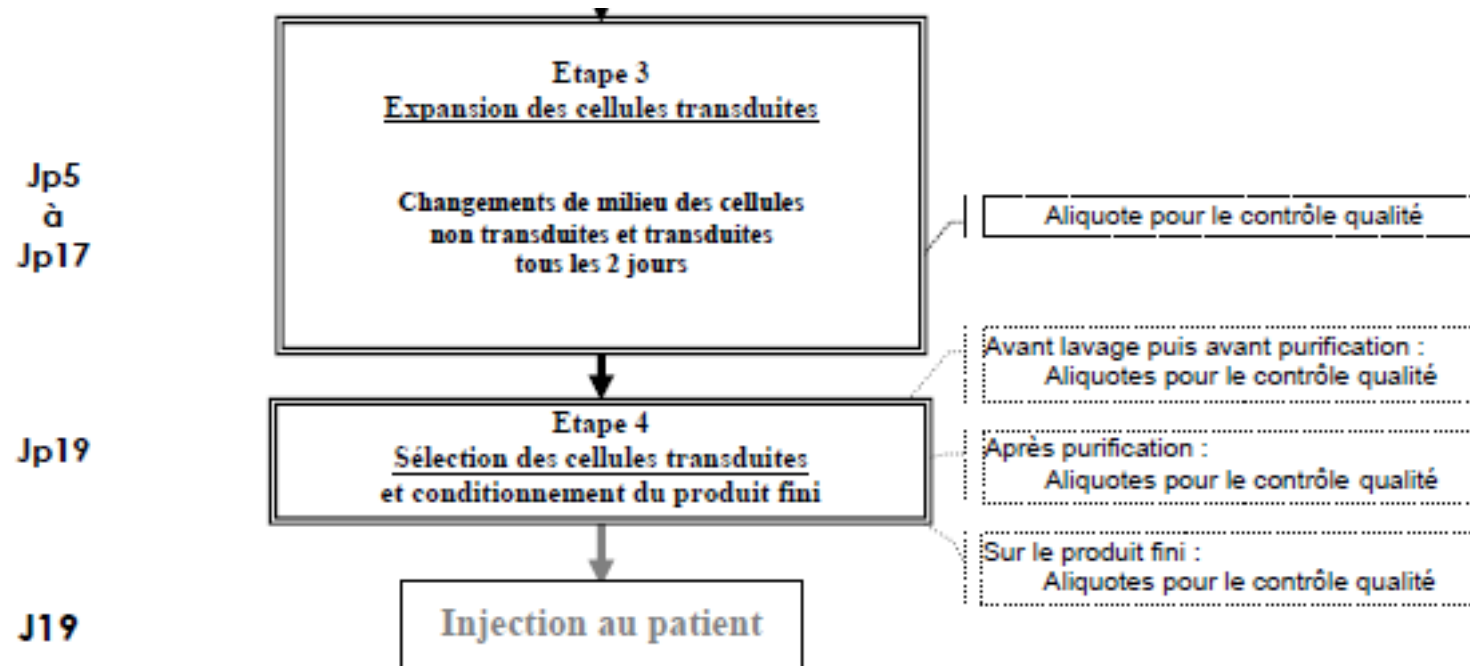
Pacini S. Deterministic and stochastic approaches in the clinical application of mesenchymal stromal cells. Front Cell Dev Biol 2014 DOI: 10.3389/fcell.2014.00050

- Selon la loi du 22 mars 2011, les « préparations de [thérapie cellulaire](#) » changent de statut pour devenir des « [médicaments de thérapie innovante](#) » (MTI) lorsque les cellules utilisées subissent des modifications substantielles (notion de procédé industriel) ou sont orientées vers une finalité fonctionnelle différente de leurs fonctions d'origine.
- **Les MTI sont donc des médicaments composés de cellules, de tissus ou de gènes :**
- - **Les produits cellulaires ou tissulaires** sont utilisés dans le but de suppléer des fonctions perdues chez le patient, de favoriser des mécanismes de réparation ([médecine régénérative](#)) ou de stimuler le système immunitaire contre des virus ou des cellules tumorales ([immunothérapie](#)).
 - **La thérapie génique** consiste à introduire dans les cellules du malade un ou plusieurs gènes qui suppléeront les gènes défectueux. L'introduction de ce « gène médicament » dans la cellule cible est réalisée via un virus génétiquement modifié, utilisé comme vecteur.

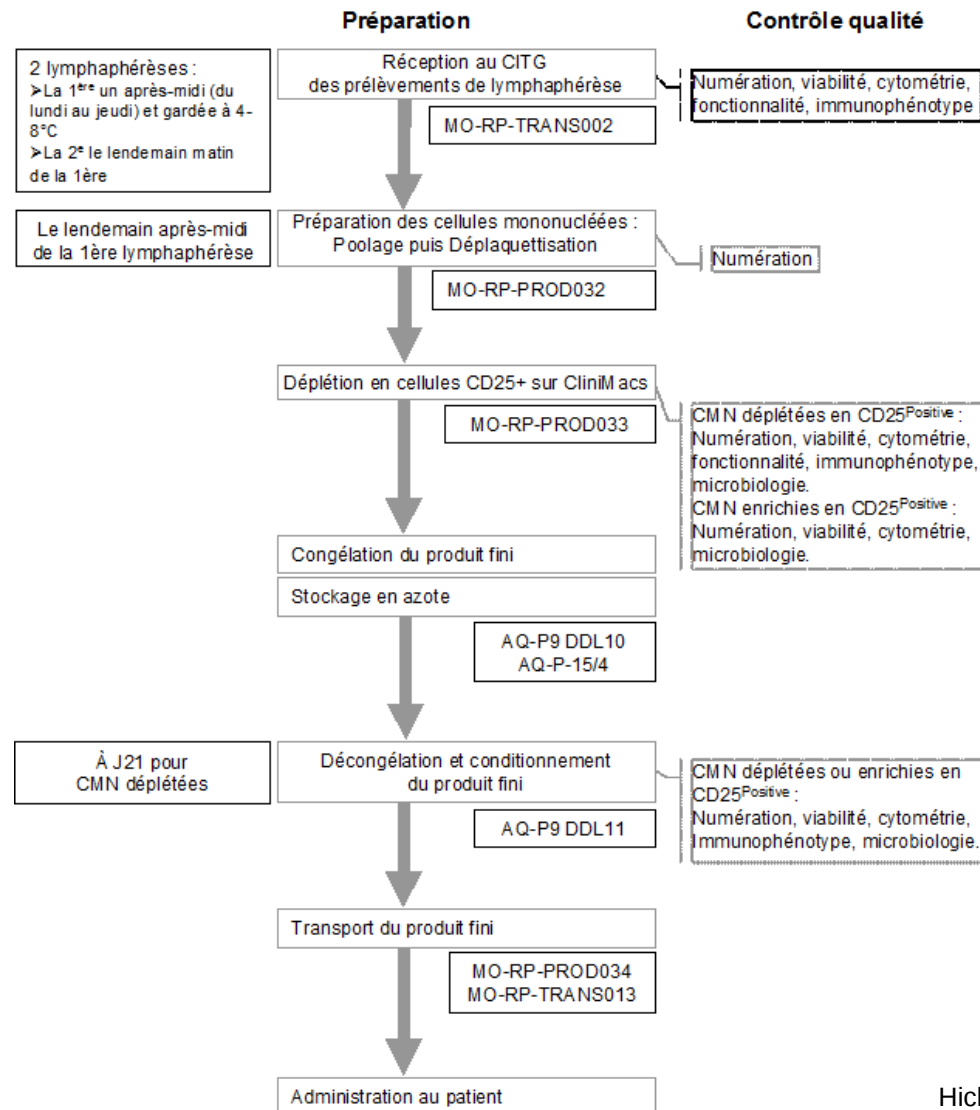
Ex vivo : Essai DLI-TK (1/2)



Ex vivo : Essai DLI-TK (2/2)



Essai DLI-Treg



Hicheri & al. J Immunother. 2008 Nov-Dec