

BESOINS FONCTIONNELS POUR L'UNITE DES MTI

Version du 31 octobre 2024

1 Etat des lieux de l'activité MTI et projection de l'activité

L'activité de médicaments de thérapie innovante a débuté sur le CHU de Poitiers en 2019 avec un essai clinique sur le myélome (CAR-T cells). Cette nouvelle activité a entraîné en 2020-2021 l'élaboration d'un local azote sur la PUI (pouvant contenir 2 cuves à azote gazeux) et d'un espace pour décongeler ces médicaments dans l'unité du Préparatoire (muni d'un bain marie à eau). Cette nouvelle activité nécessitait de pouvoir réceptionner les produits conservés en azote gazeux, de les stocker dans les cuves à azote gazeux dédiées de la PUI, puis de les décongeler au bain marie. A partir de 2021, la pharmacie a commencé à gérer des spécialités commerciales de CAR-T cells de différents laboratoires (4 laboratoires, 5 spécialités). Ces spécialités (encore d'actualités aujourd'hui) ne concernent jusqu'ici que le service d'hématologie (hémopathies malignes type myélome, lymphome, leucémie) mais tend à s'étendre aux services d'Oncologie médicale et de Néphrologie prochainement (fin 2024).

Etat des lieux de l'activité (réceptions et décongélations) depuis 2019 jusqu'au 22/10/2024 :

	2019	2020	2021	2022	2023	2024 (jusqu'au 22/10/24)
Nombre de réceptions (total)	5	7	27	30	49	34
Nombre de réceptions commerciales	0	0	23	30	46	31
Nombre de réceptions en essais cliniques	5	7	4	0	3	3
Nombre de décongélations (total)	5	7	26	26	41	35
Nombres de décongélations commerciales	0	0	22	26	40	32
Nombre de décongélations en essais cliniques	5	7	4	0	1	3

A partir de septembre 2023, la pharmacie a fait face à une augmentation de nombre de demandes de nouveaux MTI ne suivant plus le circuit déjà établi sur le CHU (réception, stockage, décongélation, dispensation). Ces nouveaux MTI (CAR-T cells ou non) nécessitent une manipulation sur le

conditionnement primaire avant dispensation. Cette manipulation se réalise en zone à atmosphère contrôlée dédiée à l'activité selon les Bonnes Pratiques de Préparation 2023. En l'absence de locaux et équipements dédiés, cette nouvelle activité de manipulation des MTI ne peut se faire.

Parallèlement à cela, suite à l'inspection ARS d'août 2023, celle-ci a spécifié que notre autorisation de PUI sur les MTI ne serait pas renouvelée en l'état devant l'absence de locaux et équipements dédiés pour l'activité. Cette autorisation de PUI MTI est valable jusqu'à fin 2027.

Devant ce constat et en accord avec les différentes demandes des médecins de toutes les spécialités, nous avons soumis au projet d'établissement 2024-2028 un projet de locaux MTI définitifs pour répondre aux différents besoins en MTI expérimentaux et en MTI commerciaux des différentes spécialités.

Pour rappel, en attendant cette création, il a été soumis parallèlement un projet d'unité MTI « intermédiaire » pour répondre aux différents besoins et répondre à l'injonction de l'ARS sur la mise aux normes de l'activité.

Etat des lieux des MTI non réalisables sur le CHU (tableau ci-dessous) :

Effectif dédié à cette activité (au 30/10/2024) : 0,5 ETP pharmacien

Réalisable sur le CHU ?	Statut	Nom du médicament / Nom de l'essai	Nom du laboratoire / Nom du promoteur	Médecin / investigateur demandeur	Indication thérapeutique	Type de médicament / cellules / vecteurs	Classe de MTI
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	REGEN-016	PROKIDNEY	Pr SAULNIER / Pr THIERRY		Cellules rénales	MTC
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	AFM13-013	ARTIVA	Dr GUIDEZ	Lymphome	Cellules NK allogéniques	MTC
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	<i>pas de nom d'essai</i>	NOVARTIS	Pr PUYADE / Pr ROBLOT	Maladies auto- immunes	CAR-T cells (Lymphocytes T modifiés)	MTG thérapie ex vivo
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	GO44479	ROCHE	Pr TOUGERON	Adénocarcinome pancréatique	ARNm de néoantigènes	MTG thérapie in vivo non OGM
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	ADUSE	CHU Toulouse	Pr PUYADE	Sclérodermie systémique	Cellules stromales mésenchymateuses	MTC
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Commercial	HEMGENIX	CSL BEHRING	Pr PUYADE	Hémophilie B sévère et modérément sévère - AMM	Vecteur viral AAV5 - OGM 1	MTG thérapie in vivo OGM
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Commercial	ROCTAVIAN	BIOMARIN	Pr PUYADE	Hémophilie A sévère - AMM	Vecteur viral AAV5 - OGM 1	MTG thérapie in vivo OGM
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	R131L1265-HEMB-2318	REGENERON	Pr PUYADE	Hémophilie B	Vecteur viral AAV5 et CRISPR/Cas9 - OGM 2	MTG thérapie in vivo OGM
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Commercial	BREYANZI	BMS	Dr GUIDEZ	Lymphome B diffus à grandes cellules B (2ème ligne) - Accès précoce	CAR-T cells (Lymphocytes T modifiés)	MTG thérapie ex vivo
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Essai	H-200-004	HOOKIPA PHARMA'S	Dr EVRARD	Carcinome épidermoïde oropharyngé récurrent et/ou métastatique HPV16+	Vecteurs viraux - Arénavirus - virus de la chorioméningite lymphocytaire et virus Pichinde - OGM 2	MTG thérapie in vivo OGM
Bloqué en l'absence de locaux/équipements dédiés	Commercial	EBVALLO	Pierre FABRE	Dr MOYA	Maladie lymphoproliférative post-transplantation et EBV+ R/R	Lymphocytes T allogéniques spécifiques de l'EBV	MTC

2 Besoins en locaux

Les accès à l'unité devront être sécurisés par badge et il faudra prévoir une UF dédiée pour la gestion des consommations / commandes.

a) Quai de livraison et stockage azote liquide

Prévoir une zone extérieure accessible aux camions citernes pour la livraison de l'azote liquide (bonbonne extérieure à prévoir / contenance d'1 semaine de remplissage à prévoir)

Prévoir un quai de livraison pour camionnette (livraison de dry-shipper, MTI, matériels).

Câblage informatique et téléphone.

b) Salle de décartonnage / entrée personnels

Cette pièce sera accessible par le quai de livraison et donnera sur la salle de stockage. Sur un côté seront positionnés une paillasse et un passe-plat pour effectuer le décartonnage et l'entrée du matériel et des produits dans la zone de stockage. Sur l'autre côté, elle aura des porte-manteaux pour les tenues de ville, une zone avec les équipements pour le surhabillage (surchaussures, surblouses) et une poubelle pour les déchets de surhabillage.

Câblage informatique et téléphone.

c) Salle cryogénie

Doit pouvoir être dimensionnée afin de pouvoir contenir 6 cuves (dont 2 back-ups). 2 cuves seront a minima nécessaires pour débiter l'activité. Prévoir des circuits d'approvisionnement de l'azote liquide indépendants pour le remplissage des cuves. La salle cryogénie sera accessible depuis le quai de livraison d'un côté pour la réception des MTI, et donnera vers la salle de décongélation.

d) Local archives

Prévoir un local pour archiver tous les dossiers MTI (archivage de 40 ans)

e) Salle de stockage

Cette salle propre sert à stocker du matériel à température ambiante et les différentes enceintes réfrigérées de type réfrigérateur, congélateurs -20°C et -80°C qui permettront de stocker les différents MTI.

Cette zone se situe après la salle de décartonnage / entrée personnels et est en lien avec le vestiaire, le quai de livraison, les bureaux et la salle de décongélation. L'entrée du matériels / MTI se fera du passe-plat vers le stockage via un chariot roulant.

Cette salle sera de dimension suffisante pour contenir deux réfrigérateurs, deux congélateurs -20°C, deux congélateurs -80°C (chiffage estimatif), des armoires à pharmacie fermables avec volet roulant (pour le stockage des produits photosensibles) et des armoires à tiroirs ajourés (pour le stockage des produits non photosensibles) en ambiant.

Elle devra être attenante aux 2 salles de préparation et être munie de guichets transmuraux entre la salle de stockage et chacune des 2 salles de préparation pour permettre l'entrée des MTI décongelés et différents matériels/DM.

Cette salle devra être monitorée pour la température comme les enceintes réfrigérées.
Un ordinateur sera disponible pour la gestion administrative des MTI.

f) Salle de décongélation

La salle de décongélation sera accessible depuis la salle cryogénie et la salle de stockage. Elle nécessitera un plan de travail pouvant accueillir trois baignoires et d'un meuble bas pour entreposer le matériel nécessaire à la décongélation. Elle sera ventilée afin de maintenir un taux d'humidité entre 30-60%.

g) Local déchets

Ce local fermé sert au stockage des déchets de type OGM. Compte tenu du type de déchets, il s'agirait d'une pièce ventilée en dépression qui permettrait de stocker les déchets en cours d'inactivation chimique et biologique. Il doit pouvoir contenir un autoclave pour inactiver thermiquement certains MTI. Ce local sera accessible du côté sortie des préparations terminées et des déchets depuis les salles de préparation et SAS personnels.

h) Local ménage

Permettra le rangement du matériel d'entretien et des accessoires. Devra contenir un évier et un lave-sabots. Ce local doit être proche de la salle de décongélation.

i) Secteur Tertiaire

i-1) Vestiaire :

De par la spécificité de la discipline, le vestiaire sera équipé d'une entrée en zone propre non classée et de deux sorties donnant chacune sur une salle classée D (= 1^{ère} partie des doubles sas personnel).

Le vestiaire (non mixte ? Cabine/Déshabilleur ? Quelle réglementation ?) sera séparé par un banc qui délimitera une zone propre en surhabillage (par rapport aux vêtements de ville) et une zone propre pour habillage en blanc. Les casiers personnels seront dans cette 2^{ème} partie avec une douche et un WC. Les agents utilisant les vestiaires bénéficieront de casier simple nominatif. Dans cette zone, il y aura également des étagères capables de contenir les sabots du personnel, les habits blancs propres ainsi qu'un lave main et des sacs de blanchisserie pour le linge utilisé. Par rapport au nombre de personnes travaillant pour l'unité de MTI (préparateurs, pharmaciens, agents d'entretien...), des vestiaires doivent être dimensionnés pour une capacité totale d'environ 15 personnes (par rapport au nombre de personnes maximales estimées sur une projection d'activité en 2030).

i-2) Salle de repos

Doit pouvoir accueillir 8 personnes simultanément.

i-3) Bureaux

Prévoir 2 bureaux permettant d'accueillir 2 postes de travail chacun (pour les pharmaciens, internes, préparateurs en pharmacie) et des armoires de stockage pour les dossiers.

j) Zones à atmosphère contrôlée

Une cascade de pression est mise en œuvre pour permettre le confinement des vecteurs viraux ou OGM dans l'unité tout en garantissant une qualité d'environnement pour les salles de préparation.

Pour rappel :

- Une classe D = iso 8
- Une classe C = iso 7
- Une classe B = iso 5

j-1) SAS personnels

Il faut prévoir deux doubles SAS personnels d'habillage, chacun des deux double SAS donnant sur une salle de préparation différente.

La première salle de chaque double SAS personnel sera attenante au vestiaire et à la deuxième salle du double SAS. Les premières salles des SAS seront classées D et en surpression par rapport au vestiaire.

Le système de traitement d'air sera adapté au risque de dissémination OGM (Centrale de traitement d'air indépendante ou non etc). Un monitoring de la température / humidité sera réalisé. Un enregistrement Syrius des différences de pression sera réalisé entre chaque pièce classée et entre une pièce classée et non classée. Chacune des premières salles des SAS personnel sera divisée en 2 parties par un banc : la première partie (côté vestiaire) devra contenir des porte-manteaux pour des surblouses textiles, un lave-mains et une poubelle. Cette partie aura accès à un sas de déchets pour les équipements de protection individuelle (EPI) contaminés (ôtés lors de la sortie de la salle de préparation). Sur la seconde partie (côté deuxième salle du SAS personnel), il faudra une étagère de stockage des EPI, du désinfectant pour les mains et des poubelles pour les déchets contaminés et pour les emballages papier / plastique.

La deuxième salle de chaque double SAS personnel sera de dimension suffisante afin de permettre un habillage stérile. Elle sera en surpression par rapport à la première salle de chaque SAS personnel, classée C, et donnera sur une salle de préparation classée B.

j-2) Salle de préparation

Deux salles de préparation seront prévues pour manipuler l'ensemble des MTI évoqués à ce jour et en prévoyant une diversification de l'activité.

L'une des deux salles de préparation sera en surpression par rapport au double SAS personnel, et l'autre en dépression. Chacune d'entre elles sera classée B, munie d'un système de traitement d'air indépendant et monitorée sur la température / humidité. L'enregistrement de la différence de pression entre la salle de préparation et le SAS personnels sera réalisé depuis ce dernier.

Chacune des deux salles de préparation devra avoir une surface suffisante pour contenir 3 équipements de type Postes de Sécurité Microbiologique (PSM) de type IIB avec extraction extérieure ou isoteurs (dont isoteur hybride) pour sécuriser l'activité. A côté de chaque

équipement devra se trouver une table roulante permettant de poser le matériel à utiliser ainsi qu'une poubelle pour déchets contaminés et une poubelle pour le papier et le plastique. Devra également être présente une zone permettant de stocker le petit matériel nécessaire aux différentes préparations. Une zone de quarantaine équipée d'une paillasse + câblage informatique devra être présente dans chaque salle afin de réaliser le contrôle et la libération de chaque préparation.

Chaque salle de préparation comportera également : 1 guichet transmural d'entrée du matériel et du médicament ; 1 de sortie du produit fini ainsi qu'un distinct pour la sortie des déchets. Tous ces sas seront interloqués, classés C et en surpression relative de +10 Pa (+/-5 Pa) par rapport à la salle de préparation. Le guichet d'entrée sera relié à la salle de stockage, tandis que le guichet de sortie et celui déchets seront situés à l'opposé, de sorte à respecter une marche en avant.

La paroi entre la salle de préparation et la salle de stockage seront vitrées en partie.

Câblage informatique et téléphonie à prévoir dans chaque salle de préparation ainsi qu'un interphone vers les salles attenantes. Un PC type bloc opératoire devra être disponible dans chaque salle blanche pour visualiser les documents de fabrication.

Concernant l'ensemble des locaux classés :

La constitution du sol, des murs et du plafond doit pouvoir permettre un bionettoyage quotidien.

De part l'évolutivité de cette activité, une réserve foncière devra être envisagée près des zones classées, afin de permettre un agrandissement d'une salle existante ou la création d'une nouvelle (commercialisation d'un nouveau type de MTI nécessitant des contraintes spécifiques, évolution de la réglementation...). Une centrale de traitement d'air spécifique devra pouvoir être mise en place.

3 Besoins en équipements

Des équipements biomédicaux seront nécessaires pour armer l'ensemble de l'unité. Le chiffrage reste à définir en fonction des différentes avancées du projet et volumétries d'activité.

4 Besoins en personnels

Une affectation d'effectifs supplémentaires (médical, paramédical, non médical) devra être réfléchi et réalisé en fonction des différentes avancées du projet et volumétries d'activité.