

MODALITÉS DE DISPENSATION D'UN MÉDICAMENT DÉRIVÉ DE CONCENTRÉ DE GLOBULES ROUGES EN ESSAI CLINIQUE.



C. Loue¹, M. Duclos¹, PY. Renard¹, I. Maréchal², N. Donnadiou¹, R. Varin¹

¹ Pharmacie, Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex
² Service épidémiologie santé publique, Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex



Contexte

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) représente environ 30% des cancers de l'enfant et 20 % des leucémies de l'adulte. Aujourd'hui, les patients atteints de LAL sont systématiquement traités par asparaginase.

3 molécules d'asparaginase sont disponibles en France:

- 1) asparaginase : Kidrolase® (AMM)
- 2) crisantaspase : Erwinase® (ATUc)
- 3) pegaspargase : Oncaspar® (ATUc)

→ En cas d'hypersensibilité : **L-asparaginase intra-érythrocytaire (Essai clinique)**

ERY-ASP® ou GRASPA® :

- ✓ Asparaginase intra-érythrocytaire
- ✓ Médicament de thérapie cellulaire
- ✓ Concentré de globules rouges (CGR) homologues encapsulant l'asparaginase
- ✓ Asparaginase masquée au système immunitaire → évite toute réaction d'hypersensibilité



OBJECTIF : Décrire les modalités de dispensation en essais cliniques de l'asparaginase intra-érythrocytaire.

Méthodologie

Etude exploratoire, de promotion industrielle, de phase 1, en ouvert, non randomisée, multicentrique.

1. Mise en place pharmaceutique par le promoteur, pour un patient inclus en hématologie-oncologie
2. Travail collaboratif avec l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale sur le circuit de cet essai : prescription, dispensation et administration
3. Formation de l'équipe des essais cliniques, en lien avec l'établissement français du sang (EFS), sur les problématiques nouvelles de médicaments dérivés de produits sanguins labiles (PSL).
4. Rédaction des modalités de dispensation permettant de définir les échanges entre le laboratoire, l'EFS, le service et la pharmacie à usage intérieur.

Résultats

• ERY-ASP® est un Médicament de Thérapie Innovante préparé Ponctuellement pour un Patient donnée (MTI-PP)⁽¹⁾.

• L'équipe des essais cliniques (pharmaciens, internes et préparateurs) a bénéficié d'une formation par le médecin responsable de la biovigilance, à propos des éléments à vérifier lors de la dispensation :

1. Groupages sanguins

Exemple : **A** positif **D+** **C+** **E-** **c-** **e+** **K-**

- **Système ABO** : groupes **A, B, AB et O**

	Antigène (Ag) sur le GR <small>Éprouve de Beth Vincent</small>	Anticorps (Ac) dans le sérum <small>Éprouve de Simonin</small>
Groupe A	Ag A	Ac anti-B
Groupe B	Ag B	Ac anti-A
Groupe AB	Ag A + Ag B	Aucun Ac
Groupe O	Aucun Ag	Ac anti-A + Ac anti-B

- **Système rhésus**

Cinq Ag ont un intérêt transfusionnel :
D C c E e (+ si présent, - si absent)
 rhésus positif ou négatif (si Ag D présent ou non)

- **Système Kell**

Composé de deux Ag : **K (KEL 1, dominant)** et **k (KEL 2)**.

2. Recherche d'Ac Irréguliers (RAI)

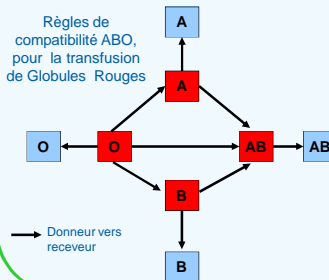
Recherche d'une Allo-Immunsation
 ⇒ dépistage + identification des Ac anti-érythrocytes autres que A et B

RAI valide si < 72heures

RAI (+) en cas de transfusion, de greffe d'organe et de grossesse
 Si RAI (+) : compatibilisation au laboratoire

3. Compatibilité

Ne jamais apporter d'Ag absent chez le malade.
 En cas de transfusion de CGR non ABO compatible
 → accident gravissime



4. Dossier transfusionnel

- Il contient :
- la copie de l'information écrite (patient & médecin)
 - la fiche transfusionnelle,
 - la carte de groupe sanguin validée ou sa copie,
 - la prescription médicale signée,
 - la fiche de distribution nominative,
 - les résultats de la RAI,
 - la fiche d'incident transfusionnel (cas échéant)



Ex. **Carte de groupe sanguin** avec 2 groupages (ABO RH-D avec phénotype Rhésus et Kell)

Ex. Résultats de RAI

• Rédaction de l'ordonnance et des modalités puis communiquées au service → Réussite de l'administration chez ce premier patient inclus

- 1. Prescription** → par le médecin, CHU
- 2. Commande du produit** → par la pharmacie (EC), CHU auprès du laboratoire
- 3. Fabrication (encapsulation)** → par le laboratoire à partir d'une poche de CGR commandée auprès de l'EFS
- 4. Réception et dispensation** → par pharmacie (EC), CHU
 - Livraison de la poche à la PUI
 - Réception, contrôles et dispensation
- 5. Administration et suivi** → par le service et la pharmacie (EC), CHU Rouen
 - Avant transfusion :
 - obligation de vérification de concordance des documents
 - contrôle ultime ABO pré-transfusionnel pour les CGR
 - Administration dans le service avec une traçabilité dans le dossier transfusionnel papier du patient (selon le respect des bonnes pratiques transfusionnelles)
 - Suivi selon un double circuit pharmacovigilance et biovigilance.



Conclusion

L'avenir des MTI-PP et la requalification récente du plasma-SD (Solvant Détergent) en médicament dérivé du sang rendent nécessaire le développement de démarches multidisciplinaires afin d'assurer la dispensation de ces médicaments par du personnel pharmaceutique formé et compétent permettant une prise en charge sécuritaire du patient.

Références bibliographiques :
 (1) directive 2001/20/CE