**Dossier promoteur**

**Demande d’utilisation de médicaments de thérapie innovante**

**à base de lymphocytes T génétiquement modifiés**

**dits CAR-T cells autologues**

Au regard de l’article 2 de l’arrêté du 19 mai 2021 et en application des dispositions de l’article L1151-1 du code de la santé publique

Dossier à adresser à : ars-idf-planif-autorisations@ars.sante.fr, annick.morvan@ars.sante.fr

 copie : daniele.simon@ars.sante.fr

|  |  |
| --- | --- |
| **Auteur de la demande** |  |
| **Statut juridique** |  |
| **Nature et raison sociale de la personne morale** |  |
| **Adresse**  |  |
| **Représentant légal** |  |
| **N° Finess juridique** |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Site d’implantation** |  |
| **Adresse** |  |
| **Adresse mail du promoteur** |  |
| **N° Finess géographique** |  |

**Personnes en charge de l’activité au sein de l’établissement ou structure(s) liée(s) par convention(s)**

1-Responsable médical (Nom, prénom, qualification):

* Mail:
* Tél:

2- Référent administratif (Nom, prénom):

* Mail:
* Tél:

3- Pharmacien de la Pharmacie à usage intérieur (PUI) référent pour le circuit des CAR-T cells (Nom, prénom):

* Mail:
* Tél:

4- Responsable de l'Unité de thérapie cellulaire (UTC) référent pour le circuit des CAR-T cells (Nom, prénom):

* Mail:
* Tél:

**Rappel du contexte juridique et du champ d'application de la présente demande**

L’administration des CAR-T cells disposant d’une AMM n’est possible que si **l'ensemble des critères** prévus par l’arrêté du **19 mai 2021** et reproduits ci-après sont remplis par l'établissement de santé sus cité.

A noter que ces critères sont valides jusqu’au 31 décembre 2023.

Il appartient à l’ARS de contrôler le respect de ces critères (sur pièces ou sur site) et d’informer l’établissement demandeur par tout moyen écrit individuel qu’il satisfait ou non les conditions pour procéder à ces actes.

Les centres d’administration des CAR-T cells en pédiatrie doivent répondre aux mêmes exigences que les centres traitant les adultes. Ils disposent en plus de compétences et d’unités de soins pédiatriques spécialisés notamment en onco-hématologie pédiatrique, en neurologie pédiatrique, en réanimation pédiatrique ainsi qu’en radiologie pédiatrique et de personnels formés à l’accueil et aux soins des enfants.

**Pour un même établissement de santé, les demandes concernant les populations pédiatriques et adultes doivent être faites de manière distincte et seront traitées séparément.**

**La présente demande concerne *(rayer la mention inutile)*:**

*Adultes* ou *pédiatrie :*

*Estimation du nombre de cas annuels attendus :*

**I. Critères pour le prélèvement et la conservation des lymphocytes**

*Cocher la case "OUI" ou "NON" et fournir les éléments complémentaires demandés.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Critères opposables à l'établissement de santé jusqu’au 31/12/2023 (voir arrêté pour le texte original)** | **OUI**(rayer la mention inutile) | **NON** | **Commentaires/Précisions à remplir dans les cases du tableau** |
| **1.** le **prélèvement par aphérèse** des cellules à des fins thérapeutiques est réalisé dans un établissement autorisé (art. R. 1242-8 du CSP) | En propreConvention |  | *Nom et site géographique de l'unité réalisant les prélèvements par aphérèse.**Si convention avec un(e) autre établissement/structure autorisée, joindre une copie en annexe 2.* |
| **2.** la **conservation des cellules** est organisée, dans l’attente de leur prise en charge par l’établissement pharmaceutique exploitant l'AMM. | En propreConvention |  | *Si convention avec un(e) autre établissement/structure autorisée, joindre une copie en annexe 2.**Décrire les modalités pratiques de cette organisation en joignant une copie en annexe 2 de la procédure relative à la conservation des cellules qui comprendra en particulier les éléments suivants :** *Structure/service responsable de cette conservation*
* *Modalités de conservation: équipement dédié ?, surveillance des paramètres de conservation, alarmes températures, teneur en oxygène…*
* *Lieu physique de conservation*
* *Personnel impliqué, rôles et responsabilités de chacun par étape du processus*
* *Critères de qualité de conservation suivis*
* *Mode de protection des locaux (accès et sécurisation)*
 |

**II. Critères pour l'administration des CAR-T cells**

*Cocher la case "OUI" ou "NON" et fournir les éléments complémentaires demandés.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Critères opposables à l'établissement de santé jusqu’au 31/12/2023 (voir arrêté pour le texte original)** | **OUI**(rayer la mention inutile) | **NON** | **Commentaires/Précisions à remplir dans les cases du tableau** |
| **1**. dispose des autorisations pour l’activité de soins suivantes : * Traitement du cancer (art.R.6122-25 (18°) du CSP)
* Pratique thérapeutique : **chimiothérapie** ou autres traitements médicaux spécifiques du cancer (art.R.6123-87 (4°) du CSP)
 |  |  | *Décrire les autorisations octroyées à l’établissement ainsi que les données d’activité 2018, 2019, 2020* |
| **2**. dispose d’un accès, **sur son site** dans le même bâtiment ou à défaut dans des **bâtiments voisins** le cas échéant par voie de convention, aux unités autorisées suivantes (art. R. 6122-25 (8° et 15°) du CSP) * **Allogreffes** de cellules souches hématopoïétiques
* **Réanimation**
 |  |  | *Préciser pour l’activité d’allogreffes :* * *Le site géographique concerné*
* ***La distance et le temps de transfert*** *entre le service d’allogreffes de CSH par rapport au service d'onco-hématologie réalisant l’injection de CAR-T cells.*
* *Le nombre d'allogreffes de CSH réalisées (adultes vs pédiatriques) en 2018, 2019 et 2020.*
* *Préciser si votre ou l’établissement ayant l’autorisation dispose d'une accréditation JACIE pour l'allogreffe de CSH.*

*Préciser pour l’activité de réanimation :* * *Le site géographique concerné*
* *La distance et le temps de transfert entre les locaux de réanimation par rapport au service d'onco-hématologie réalisant l’injection de CAR-T cells..*
* *Préciser l’activité de la réanimation concernée (totale et en hématologie) 2018, 2019 et 2020*

*Décrire les modalités pratiques de cette organisation, notamment :** *La connaissance préalable de l'équipe de réanimation et du service réalisant les greffes, des patients recevant des CAR-T cells ;*
* *La réservation anticipée ou non de lits en réanimation et de places en greffes sur site dans, le même bâtiment ou à défaut dans des bâtiments voisins et le cas échéant par voie de convention ;*
* *Les modalités de transfert en réanimation (protocole, durée du transfert, type de transport utilisé) ;*
* *La définition et l’information aux services d’hémato-oncologie et de réanimation sur les modalités d’évaluation périodique des patients ;*
* *Les modalités de transfert en réanimation en cas d’effets indésirables (procédure, durée du transfert, type de transport utilisé) et, dans le cas d’un accès dans des bâtiments voisins, de la procédure code rouge SAMU*
 |
| **3.** dispose d'une **équipe pluridisciplinaire** pouvant organiser des réunions de concertation d’hémato-oncologie au sein de l’établissement de santé ayant pour but de confirmer l’éligibilité du patient au traitement par CAR-T cells |  |  | *Décrire la composition (qualifications des médecins) de l'équipe pluridisciplinaire impliquée dans les décisions thérapeutiques pouvant amener à l'administration de CAR-T cells.**Préciser le type, le périmètre (local, inter-établissements, régional, national…) et la fréquence des réunions de concertation organisées pour discuter des cas éligibles à ces traitements.* |
| **4.** **dispose d’une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)** autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante ou exerçait déjà cette activité avant l’entrée en vigueur du décret du 21 mai 2019 (« décret PUI »)  | En propreConvention |  | *Préciser sur le site géographique, la distance entre les locaux concernés de la PUI par rapport au service d'onco-hématologie.**Joindre en annexe 2 la procédure relative au circuit des médicaments dits CAR-T cells.**Préciser le(s) responsable(s) de(s) étapes(s) (PUI et/ou UTC).*  |
| **Option 4a.** la PUI assure la réception, la conservation et la reconstitution en vue de l’administration au patient ainsi que la dispensation des CAR-T cells |  |  | *Décrire l’autorisation donnée éventuellement à la PUI*  |
| **Option 4b.** La conservation et la reconstitution des CAR-T cells est **organisée dans les conditions prévues à l'art. R 5126-25 du CSP (donc par dérogation, dans une UTC)**  | Conventionavec UTC |  | *Préciser le site géographique de l'UTC, l'établissement de rattachement et la distance par rapport au service d'onco-hématologie.* *Joindre en annexe 2 une copie de :** *L’autorisation ANSM pour l’Unité de Thérapie Cellulaire (UTC);*
* *Le cas échéant, la convention définissant les responsabilités respectives de la PUI et de l’UTC pour l’ensemble des étapes du circuit des médicaments, en particulier la conservation et/ou la mise en forme des CAR-T cells en vue de l'administration au patient;*
* *La procédure de conservation et mise en forme des CAR-T cells en vue de leur administration au patient.*
 |
| **5.** **dispose d’équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées** à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T cells |  |  | *Préciser dans le tableau en annexe 1 les qualifications des professionnels (médicaux, pharmaceutiques, paramédicaux et techniques) concernés, la date et le lieu et le type de formations suivies (interne, par le laboratoire pharmaceutique, cours, diplôme, congrès…). Y indiquer le nombre de personnels formés de chaque catégorie professionnelle, par rapport aux effectifs concernés dans le service d'onco-hématologie, réanimation, neurologie, PUI et UTC.* |
| **6.** dispose sur place d’une **unité de soins intensifs** permettant l’accueil de patients traités par CAR-T cells et dotées d’un accès à une unité ou un secteur protégé comportant des chambres équipées d'un système de traitement et contrôle de l'air |  |  | *Préciser le service d'accueil des patients traités par CAR-T cells et le nombre de lits reconnus avec traitement d'air (reconnaissance tarifaire UM16) dont il dispose.* |
| **7.** organise ses activités cliniques pour permettre à **un neurologue** de procéder à l’évaluation initiale des patients traités par CAR-T cells et d’être présent sur place dans un délai compatible avec l’impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière des patients traités par CAR-T cells |  |  | *Préciser le site géographique du service de neurologie.* *Décrire la composition médicale du service de neurologie.**Décrire les modalités d'intervention des neurologues auprès des patients traités par CAR-T cells, notamment:**- L'évaluation préalable des patients traités par CAR-T cells* *- Leur disponibilité dans un délai compatible avec les impératifs de sécurité en cas de complications neurologiques**- Les modalités de suivi conjoint hématologue/neurologue* |
| **8.** dispose **d’un accès sur son site** à des plateaux techniques permettant la **réalisation d'imagerie par résonnance magnétique (IRM)** |  |  | *Préciser le site géographique du service de radiologie équipé d’IRM, l’établissement de rattachement, la distance par rapport au service d'onco-hématologie et la durée de trajet/mode de transport utilisé.* *Décrire le parc d'IRM (nombre de machines).* |
| **9.** dispose de **protocole pour la réalisation d’une IRM cérébrale sur site**, et organise ses activités cliniques pour permettre à un radiologue d’interpréter l'IRM cérébrale dans un délai compatible avec l'état clinique du patient |  |  | *Joindre en annexe 2 une copie du protocole d'IRM cérébrale. Décrire la disponibilité de l'IRM et des radiologues pour l'interprétation des images.* |
| **10.** dispose d’un service d’hémato-oncologie assurant l’administration de CAR-T cells dont les effectifs médicaux doivent être suffisants pour permettre une permanence médicale en toutes circonstances et organise ses activités cliniques pour permettre une **coordination immédiate et permanente** entre hémato-oncologues, réanimateurs et neurologues **formés** à l’administration de CAR-T cells et au suivi des patients. |  |  | *Préciser le site géographique du service d’hémato-oncologie, les effectifs médicaux en hémato-oncologie (nombre d'ETP de médecins, chefs de clinique, internes) susceptibles de prendre en charge des patients recevant des CAR-T cells.**Préciser les modalités de permanence médicale (24h/24, 7j/7 – garde) dans le service d'onco-hématologie où a lieu l'administration des CAR-T cells.**Préciser le nombre de transferts annuels en réanimation de patients issus du service d'onco-hématologie (toutes indications confondues).**Préciser si tous les intervenants en astreinte/garde, y compris les internes, ont reçu une formation sur la prise en charge des complications liées à ces traitements (cf. tableau en annexe 1).**Joindre en annexe 2 une copie de la procédure de prise en charge des complications médicales graves, en particulier le syndrome de relargage cytokinique (SRC), liées au traitement par CAR-T cells.* |
| **11.** dispose de **réanimateurs ayant une pratique régulière** de l’intervention auprès de patients atteints d’hémopathies malignes |  |  | *Joindre en annexe 2 la liste des réanimateurs identifiés et leur localisation**Décrire leur expérience démontrant une pratique régulière auprès de patients atteints d’hémopathies malignes (données d’activité…)* |
| **12. identifie les neurologues** et les modalités de leurs interventions pour une évaluation et une PEC des patients dans des **délais compatibles avec leur état clinique** |  |  | *Joindre en annexe 2 la liste des neurologues identifiés et localisation pour effectuer une évaluation et prise en charge des patients recevant des CAR-T cells.**Décrire la disponibilité des neurologues pour intervenir dans des délais compatibles avec les situations d’urgence et l’état clinique du patient ainsi que les protocoles d’interventions à joindre en annexe 2* |
| **13.** tient à disposition et prêts à l’emploi, les **médicaments précisés par l'AMM des CAR-T cells** |  |  | *Spécifier les médicaments complémentaires obligatoirement à disposition\*, leur lieu de stockage et, dans le cas où ils sont stockés dans le service de soins ou en réanimation, s'ils font l'objet d'un approvisionnement et contrôle réguliers par les pharmaciens de la PUI, notamment de manière anticipée avant l'administration de CAR-T cells à un patient.**\* Au 25/05/2021, il s’agit en particulier de* ***4 doses de tocilizumab*** *pour chaque patient pour la prise en charge médicamenteuse du SRC.* |

**Annexe 1: Tableau des qualifications et formations des professionnels**

**intervenant dans le circuit de l'administration des CAR-T cells**

*\*étapes du processus à mentionner : réception, conservation, manipulation, dispensation, reconstitution, transport et administration, suivi des patients, gestion des complications (SRC)*

**POUR LES SERVICES ADULTES**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Type de professionnel** | **Service** | **Etape(s) du processus\*** | **Nombre concerné** | **Nombre formé** | **Formation(s) reçue(s)** | **Date, lieu de la / des formation(s)** |
| Médecins | Onco-hémato |  |  |  |  |  |
| Internes en médecine | Onco-hémato |  |  |  |  |  |
| I.D.E. | Onco-hémato |  |  |  |  |  |
| Médecins | Réanimation |  |  |  |  |  |
| Internes en médecine | Réanimation |  |  |  |  |  |
| I.D.E. | Réanimation |  |  |  |  |  |
| Médecins | Neurologie |  |  |  |  |  |
| Internes en médecine | Neurologie |  |  |  |  |  |

**POUR LA PUI ET L'UTC**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Type de professionnel** | **Service** | **Etape(s) du processus\*** | **Nombre concerné** | **Nombre formé** | **Formation(s) reçue(s)** | **Date, lieu de la / des formation(s)** |
| Pharmaciens | PUI |  |  |  |  |  |
| Internes en pharmacie | PUI |  |  |  |  |  |
| Préparateurs en pharmacie | PUI |  |  |  |  |  |
| Médecins | UTC |  |  |  |  |  |
| Internes en médecine | UTC |  |  |  |  |  |
| Techniciens | UTC |  |  |  |  |  |

**AUTRES SERVICES EVENTUELS**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Type de professionnel** | **Service** | **Etape(s) du processus\*** | **Nombre concerné** | **Nombre formé** | **Formation(s) reçue(s)** | **Date, lieu de la / des formation(s)** |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

**POUR LES SERVICES DE PEDIATRIE**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Type de professionnel** | **Service** | **Etape(s) du processus\*** | **Nombre concerné** | **Nombre formé** | **Formation(s) reçue(s)** | **Date, lieu de la / des formation(s)** |
| Médecins onco- pédiatres  | Onco-hémato pédiatrique  |  |  |  |  |  |
| Internes en onco-hémato pédiatrie  | Onco-hémato pédiatrique |  |  |  |  |  |
| Puéricultrices  | Onco-hémato pédiatrique |  |  |  |  |  |
| I.D.E. | Onco-hémato pédiatrique |  |  |  |  |  |
| Médecins réanimateurs pédiatres  | Réa pédiatrique  |  |  |  |  |  |
| Internes en réa pédiatrique  | Réa pédiatrique |  |  |  |  |  |
| Puéricultrices | Réa pédiatrique |  |  |  |  |  |
| I.D.E. | Réa pédiatrique |  |  |  |  |  |
| Médecins neuro-pédiatres | Neuro-pédiatrieou Pédiatrie |  |  |  |  |  |
| Internes en pédiatrie ou neuro-pédiatrie | Neuro-pédiatrie ou Pédiatrie |  |  |  |  |  |

**Annexe 2: Liste des documents à fournir**

*Les documents précédés d'une \* sont facultatifs, en fonction de votre organisation locale.*

* \*Convention avec un autre établissement ou structure autorisée pour le prélèvement par aphérèse des cellules à des fins thérapeutiques (art. R. 1242-8 du CSP) ;
* \*Convention avec un autre établissement ou structure pour la conservation des cellules d'aphérèse dans l’attente de leur prise en charge par l’établissement pharmaceutique exploitant l'AMM ;
* Procédure de conservation des cellules prélevées par aphérèse, dans l’attente de leur prise en charge par l’établissement pharmaceutique exploitant l'AMM ;
* Procédure spécifique au circuit des médicaments dits CAR-T cells ;
* \*Autorisation ANSM pour l’Unité de Thérapie Cellulaire (si impliquée dans la conservation ou la mise en forme avant administration au patient) ;
* \*Autorisation PUI pour une activité de reconstitution de MTI ;
* \*Convention avec un autre établissement ou structure définissant les responsabilités respectives de la PUI et de l’UTC pour l’ensemble des étapes du circuit du médicament en particulier la conservation ou la mise en forme en vue de l'administration au patient; Pour les établissements multisites, communiquer une procédure décrivant les responsabilités à chaque étape du circuit des CAR-T cells ;
* Procédure de conservation et mise en forme des CAR-T cells en vue de leur administration au patient ;
* Protocole d'IRM cérébrale ;
* Procédure de prise en charge des complications médicales graves (SRC) liées au traitement des CAR-T cells ;
* Liste des réanimateurs identifiés et leur localisation ;
* Liste des neurologues identifiés et localisation pour effectuer une évaluation et prise en charge des patients recevant des CAR-T cells ;
* Protocoles d’interventions des neurologues ;
* Protocole de transfert en réanimation.

*Il est également possible de joindre tout autre document justificatif que vous jugerez utile.*