



Cellules CAR-T : une innovation de rupture

Élodie Mestivier

► To cite this version:

Élodie Mestivier. Cellules CAR-T : une innovation de rupture. Sciences pharmaceutiques. 2019.
dumas-02308277

HAL Id: dumas-02308277

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02308277>

Submitted on 8 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE OPTION PHARMACIE
HOSPITALIÈRE ET RECHERCHE

Soutenu le 20 Septembre 2019

Par Mme Mestivier Elodie
Né(e) le 10 Septembre 1991 à Roubaix

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

CELLULES CAR-T : UNE INNOVATION DE RUPTURE

----oOo----

JURY :

Président : Pr Stéphane Honoré

Membres : Dr Christine Debeuret

Dr Nicole François

Dr Hélène Peyrière

Membre invité : Dr Maëlle Malka

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré, Président du Jury :

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez trouver ici mon profond respect et toute ma reconnaissance

A Madame le Docteur Christine Debeuret, Directrice de thèse,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour m'avoir proposé ce sujet si intéressant et pour le temps que vous y avez consacré. Merci de m'avoir accompagnée et enrichie tout le long de mon stage. C'est avec plaisir que j'ai partagé ce travail avec vous.

A Madame le Docteur Nicole François, membre du jury :

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury. Merci pour toutes les connaissances transmises au cours de ce stage. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de mon estime.

A Madame le Docteur Hélène Peyrière, membre du jury :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame le Docteur Maëlle Malka, membre du jury :

Merci d'avoir eu cette idée, et de faire partie de mon jury. Ta présence me ravit, j'espère que mon travail t'aura intéressée.

A toutes les équipes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A ma famille, à mes amis, à Robin, mille mercis. Cette thèse vous est dédiée.

Table des matières

Remerciements	8
Table des matières	9
Liste des abréviations	12
Introduction	15
Partie 1 : Les cellules CAR-T.....	16
1. Le système immunitaire	16
1.1. La réponse immunitaire	16
1.2. Echappement au système immunitaire.....	18
2. Cellules CAR-T.....	19
2.1. Constitution d'une cellule CAR-T.....	19
2.2. Historique des cellules CAR-T	22
2.2.1. Cellules CAR-T de 1ère génération.....	23
2.2.2. Cellules CAR-T de 2 ^{ème} génération	23
2.2.3. Cellules CAR-T de 3 ^{ème} génération	24
2.2.4. Cellules CAR-T de 4 ^{ème} génération	24
2.3. Production des cellules CAR-T autologues	25
2.3.1. Leucaphérèse	25
2.3.2. Transduction ex-vivo	26
2.3.3. Expansion des lymphocytes et cryoconservation	28
2.3.4. Echec de fabrication.....	29
3. Indications thérapeutiques actuelles des cellules CAR-T	29
3.1. Antigène cible : le CD19.....	29
3.2. Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B	29
3.2.1. Pathologie	29
3.2.2. Prise en charge.....	30
3.2.2.1. Première ligne de traitement.....	30
3.2.2.2. Radiothérapie.....	31
3.2.2.3. Résultats.....	31
3.2.2.4. Première rechute	31
3.2.2.5. Maladie réfractaire	32
3.2.3. Place des cellules CAR-T dans cette indication	32
3.2.4. Données d'efficacité du tisagenlecleucel dans le traitement de la LAL type B.....	32
3.3. Lymphome diffus à grandes cellules B	34

3.3.1.	Pathologie	34
3.3.1.1.	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	35
3.3.2.	Prise en charge	35
3.3.3.	Place des cellules CAR-T dans cette indication	35
3.3.3.1.	Données d'efficacité des cellules CAR-T dans le traitement du LDGCB.....	36
4.	Toxicités.....	39
4.1.	Généralités	39
4.2.	Syndrome de relargage des cytokines.....	40
4.2.1.	Prise en charge	41
4.2.2.	Données de tolérance	44
4.3.	Neurotoxicité.....	46
4.3.1.	Prise en charge	47
4.3.2.	Données de tolérance	49
4.4.	Autres effets indésirables.....	50
4.4.1.	Hypogammaglobulinémie	50
4.4.2.	Cytopénies.....	50
4.4.3.	Infections.....	50
4.4.4.	Syndrome de lyse tumorale	50
4.5.	Surveillance des risques	51
5.	Perspectives	51
5.1.	Hémopathies malignes à cellules B	51
5.1.1.	Leucémie lymphoïde chronique.....	52
5.1.2.	Nouvelles cibles.....	52
5.2.	Leucémie aigüe myéloblastique	53
5.2.1.	CD33	53
5.2.2.	CD123.....	54
5.2.3.	NKG2DL	54
5.3.	Myélome multiple	54
5.4.	Tumeurs solides.....	54
5.5.	Cellules CAR-T multispécifiques	56
5.6.	Cellules CAR-T allogéniques	57
Partie 2 : Une innovation de rupture		59
1.	Sur le plan réglementaire	59
1.1.	Cadre réglementaire.....	59
1.1.1.	Médicament de Thérapie Innovante.....	59
1.1.2.	Cas des cellules CAR-T.....	61

1.1.3.	Programme PRIME	61
1.2.	Qualification des établissements de santé	62
1.2.1.	Par le titulaire de l'AMM	62
1.2.2.	Déclaration à l'Agence Régionale de Santé	64
2.	Sur le plan économique	68
2.1.	Historique	68
2.2.	Prix et avis d'efficacité des médicaments CAR-T commercialisés	69
2.3.	Prise en charge par l'Assurance Maladie	72
2.4.	Investissement financier des hôpitaux	78
2.5.	Rôle du service des achats	78
3.	Sur le circuit logistique du médicament	79
3.1.	Identitovigilance	79
3.2.	Production des médicaments CAR-T	79
3.3.	Réception et stockage	80
3.4.	Chimiothérapie de conditionnement	82
3.5.	Décongélation et administration	83
3.6.	Suivi du patient	83
4.	Etat des lieux en France	84
4.1.	Contexte	84
4.2.	Matériel et méthode	84
4.3.	Résultats	88
	Discussion.....	96
	Conclusion générale.....	98
	Index des figures.....	99
	Index des tableaux.....	101
	Annexe 1 : Dossier de déclaration à l'ARS (PACA)	102
	Références bibliographiques	111

Liste des abréviations

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ARN :	Acide Ribonucléique
AGEPS :	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AM :	Assurance Maladie
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS :	Agence Régionale de Santé
ASH :	American Society of Hematology
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH :	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AXI-CEL :	Axicabtagene Ciloleucel
BCMA :	B Cell Maturation Antigen
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAR :	Récepteur Chimérique Antigénique
CAT :	Committee for Advanced Therapies
CD :	Cluster de Différenciation
CEESP :	Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CH :	Centre Hospitalier
CHMP :	Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité des médicaments à usage humain
CHRU :	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC :	Comité de Lutte Contre le Cancer
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
CRES :	CAR-T Related Encephalopathy Syndrom
CRP :	Protéine C Réactive
CSP :	Code de la Santé Publique

CT :	Commission de la Transparence
EFS :	Etablissement Français du Sang
EGFR :	Récepteur de l'Epidermal Growth Factor
EMA :	European Medicines Agency / Agence européenne des médicaments
ES :	Etablissement de santé
FDA :	Food and Drug Administration
FICHCOMP :	Fichier Complémentaire
GCSH :	Grefe de Cellules Souches Hématopoïétiques
GHS :	Groupe Homogène de Séjour
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCB :	Haut Conseil des Biotechnologies
HLA :	Human Leucocyte Antigen
IgG :	Immunoglobuline G
IL :	Interleukine
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
JACIE :	Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation
LAL :	Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM :	Leucémie Aigüe Myéloblastique
LDGCB :	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
LH :	Lymphome Hodgkinien
LLC :	Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH :	Lymphome Non Hodgkinien
MCI :	Molécules de Costimulation Inhibitrices
MCO :	Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie
MTI :	Médicament de Thérapie Innovante
MTI-PP :	Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement
NKG2DL :	Natural Killer Group 2D Ligand
OEB :	Office Européen des Brevets
OGM :	Organisme Génétiquement Modifié
PASS :	Post-Authorisation Safety Study
PEBL :	Protein Expression Blocker

PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRIME :	PRiority Medicine
PSM :	Poste de Sécurité Microbiologique
PTC :	Produit de Thérapie Cellulaire
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
QALY :	Quality-Adjusted Life Year
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
scFv :	Single-Chain Variable Fragment / Fragment variable à chaîne unique
SMR :	Service Médical Rendu
SRC :	Syndrome de Relargage des Cytokines
TCR :	Récepteur des Cellules T
TRUCKs :	T-cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing
UCD :	Unité Commune de Dispensation
UE :	Union Européenne
UTC :	Unité de Thérapie Cellulaire

Introduction

L'incidence du cancer ne cesse d'augmenter. Il est une cause majeure de décès dans le monde. En France, le taux de mortalité par cancer est toutefois en diminution et la survie de certains cancers s'améliore, notamment grâce à un diagnostic plus précoce et au développement de traitements plus efficaces, dont les mécanismes d'actions sont davantage ciblés (1).

Au cours des dernières années, un des principaux axes de développement des thérapies anticancéreuses portait sur l'immunothérapie, qui consiste à utiliser le système immunitaire du patient pour lutter contre les cellules cancéreuses. La prise en charge du cancer a fortement évolué avec l'arrivée des médicaments d'immunothérapie spécifique, en particulier les inhibiteurs des points de contrôle.

Dernièrement, c'est plus précisément la prise en charge des cancers hématologiques qui a été bouleversée par la mise sur le marché d'une autre immunothérapie spécifique introduisant la notion de thérapie personnalisée : les CAR-T cells ou cellules CAR-T.

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer à leur surface un Récepteur Antigénique Chimérique (CAR). Le CAR assure le remplacement des fonctions principales du Récepteur physiologique des Cellules T (TCR), y compris la reconnaissance d'un antigène de surface, l'activation et la costimulation des cellules T (2). L'objectif est de reconnaître spécifiquement puis d'éliminer les cellules cancéreuses porteuses de l'antigène cible (3).

Dans une première partie seront abordés le contexte clinique des cellules CAR-T : le développement, les indications thérapeutiques, les toxicités, les essais cliniques en cours et les perspectives futures. Une seconde partie sera consacrée aux aspects réglementaires, économiques et logistiques des cellules CAR-T en tant qu'innovation de rupture dans le domaine de la santé ; ainsi qu'à un état des lieux des établissements hospitaliers qualifiés ou en cours de qualification par les industriels que nous avons réalisé en juillet 2019.

Partie 1 : Les cellules CAR-T

1. Le système immunitaire

Notre organisme possède deux mécanismes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée, dite naturelle, est une réponse immédiate qui repose en partie sur la phagocytose et la destruction des éléments étrangers par les granulocytes neutrophiles, les monocytes / macrophages, et les cellules dendritiques. Ces cellules sont des Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA). Elles permettent la mise en place de la réponse immunitaire adaptative, plus tardive mais spécifique de l'antigène, et assurée par les lymphocytes B et T (4).

1.1. La réponse immunitaire

Dans un premier temps, les CPA phagocytent l'antigène et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. Cet antigène est alors dégradé en peptides qui seront présentés aux lymphocytes T par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) I ou II, exprimées à la surface des CPA. Ces peptides sont reconnus par le TCR situé sur la membrane des lymphocytes T Cluster de Différenciation 4 (CD4) et T CD8 naïfs. L'interaction entre le CMH et le TCR constitue le premier signal d'activation (4).

L'activation complète des lymphocytes T requiert un second signal, dépendant de l'interaction entre les molécules de costimulation et les récepteurs accessoires du lymphocyte T. Ces deux interactions sont stabilisées par des molécules d'adhérence présentes à la surface des deux cellules (*figure 1*) (4) (5).

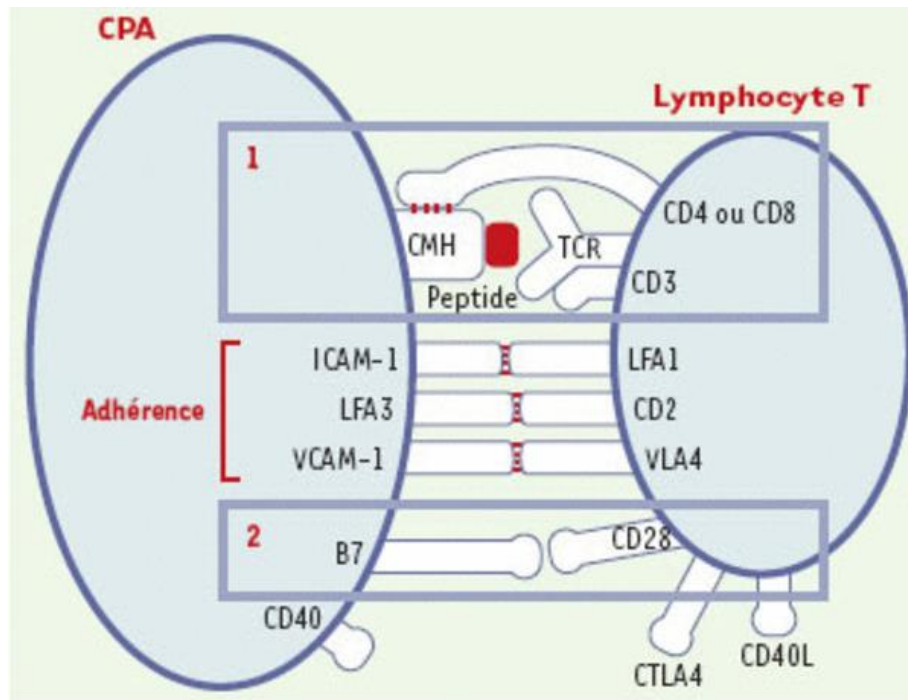


Figure 1 : Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA)

Dans un second temps, les lymphocytes T CD4 activés sécrètent, entre autres, de l'Interleukine (IL)-2 nécessaire à leur expansion clonale. L'IL-2 stimule également la différenciation des lymphocytes T CD8 en lymphocytes T cytotoxiques et leur prolifération (figure 2).

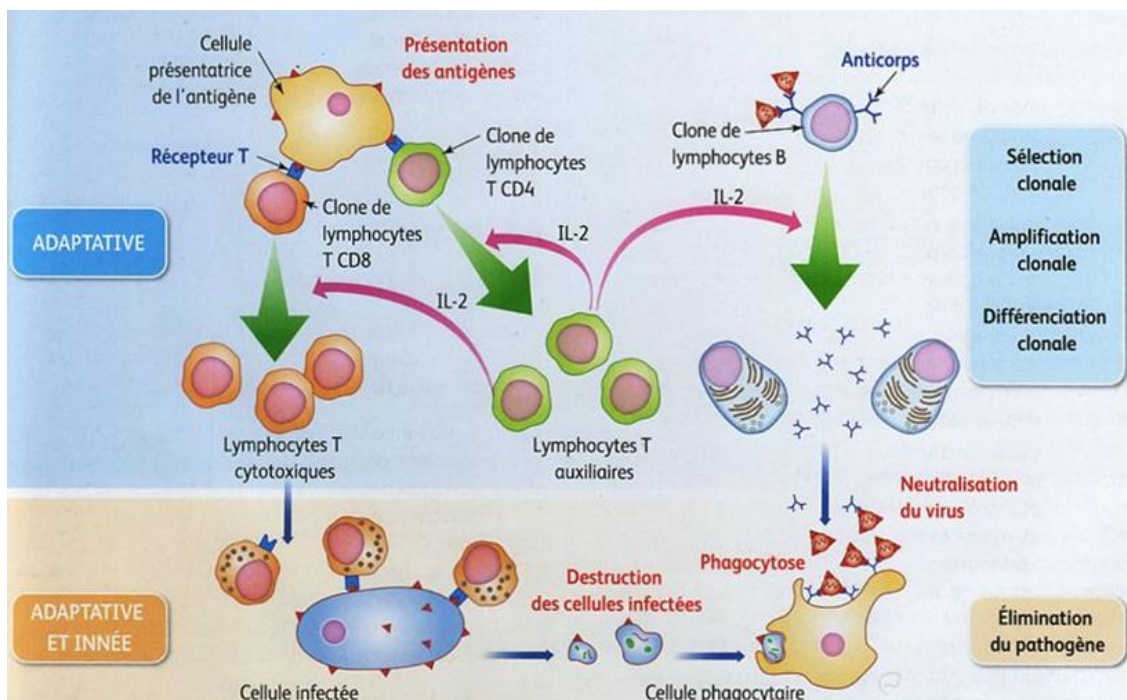


Figure 2 : Immunité adaptative

D'autre part, certaines tumeurs n'expriment pas de molécules de costimulation à leur surface. L'absence de ce 2^{ème} signal d'activation entraîne l'anergie des lymphocytes T (5).

Il existe d'autres mécanismes d'échappement au système immunitaire, notamment celui des « immune checkpoints » ou points de contrôle immunitaires. Ce sont des Molécules de Co-stimulation Inhibitrices (MCI), des protéines telles que PD-1, CTLA-4 ou Tim-3 dont le rôle est de réguler négativement l'activation des lymphocytes T et leur permettre un retour en phase de quiescence après élimination de l'antigène. La cellule cancéreuse surexprime à sa surface des ligands, dont l'interaction avec les MCI conduit à l'inhibition des lymphocytes T (4).

C'est dans ce contexte que les cellules CAR-T ont été développées et représentent une première innovation de rupture par rapport aux médicaments « traditionnels ». Ces lymphocytes T génétiquement modifiés présentent l'avantage majeur d'activer les lymphocytes T du patient indépendamment du CMH, contrairement au TCR, et d'induire une cytotoxicité tumorale efficace (3)

2. Cellules CAR-T

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T prélevés chez un patient puis génétiquement modifiés ex-vivo par transduction virale pour exprimer un CAR ciblant un antigène spécifique avant d'être réinjectés au patient par perfusion intraveineuse. Ce CAR permet une reconnaissance spécifique de l'antigène cible et la destruction des cellules cancéreuses qui l'expriment à leur surface.

2.1. Constitution d'une cellule CAR-T

Un CAR est constitué de 3 domaines distincts : un domaine extracellulaire, relié par une région charnière à un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire (*figure 4*) (6) (7) (8).

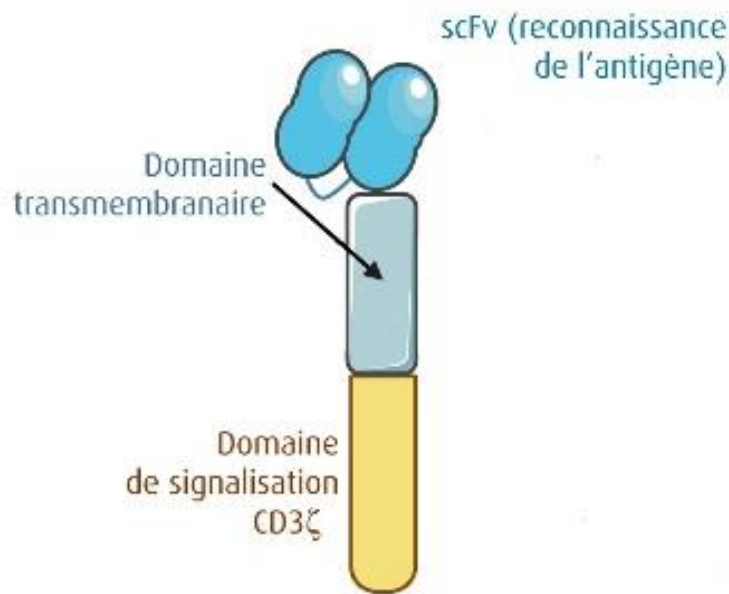


Figure 4 : Construction d'un CAR (6)

- Le domaine extracellulaire ou domaine de reconnaissance de l'antigène est un fragment variable à chaîne unique (scFv ou Single-Chain Variable Fragment en anglais) dérivé d'un anticorps murin. Il est composé des régions variables de la chaîne lourde et de la chaîne légère d'une immunoglobuline, liées entre elles par une séquence de liaison (linker) (figure 5)
- La zone charnière est une séquence dérivée d'une sous classe d'Immunoglobuline de type G (IgG1, IgG4), d'une immunoglobuline de type D ou du CD 28. Elle a une influence sur la fonction du CAR et sur la flexibilité du scFv.
- Le domaine intracellulaire est responsable de la transduction du signal qui permet d'activer les lymphocytes T. Il est composé de la chaîne zêta ou ζ du CD3 (CD3-zeta), issue du TCR (figure 6), et d'une molécule de costimulation (CD28 ou 4-1BB).
- Le domaine transmembranaire assure quant à lui la stabilité du CAR.

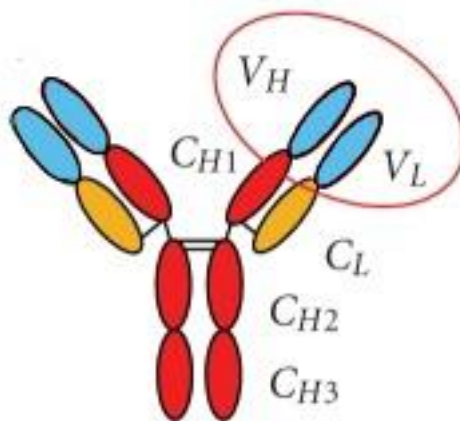


Figure 5 : Composition du scFv du domaine extracellulaire du CAR(9)

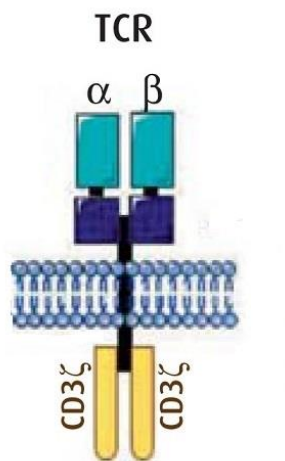


Figure 6 : Structure d'un TCR(6)

Le CAR, de la même manière que le TCR, est activé lorsque l'antigène cible se lie au domaine de reconnaissance de l'antigène, à la différence que son activation ne dépend pas du CMH ou Human Leucocyte Antigen (HLA) (figure 7). Cette liaison entraîne une cascade de phosphorylations par tyrosine kinase et aboutit à l'activation des voies de signalisation permettant l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Ces derniers libèrent alors deux types d'enzymes, la perforine et les granzymes, et induisent l'apoptose de la cellule cible (10).

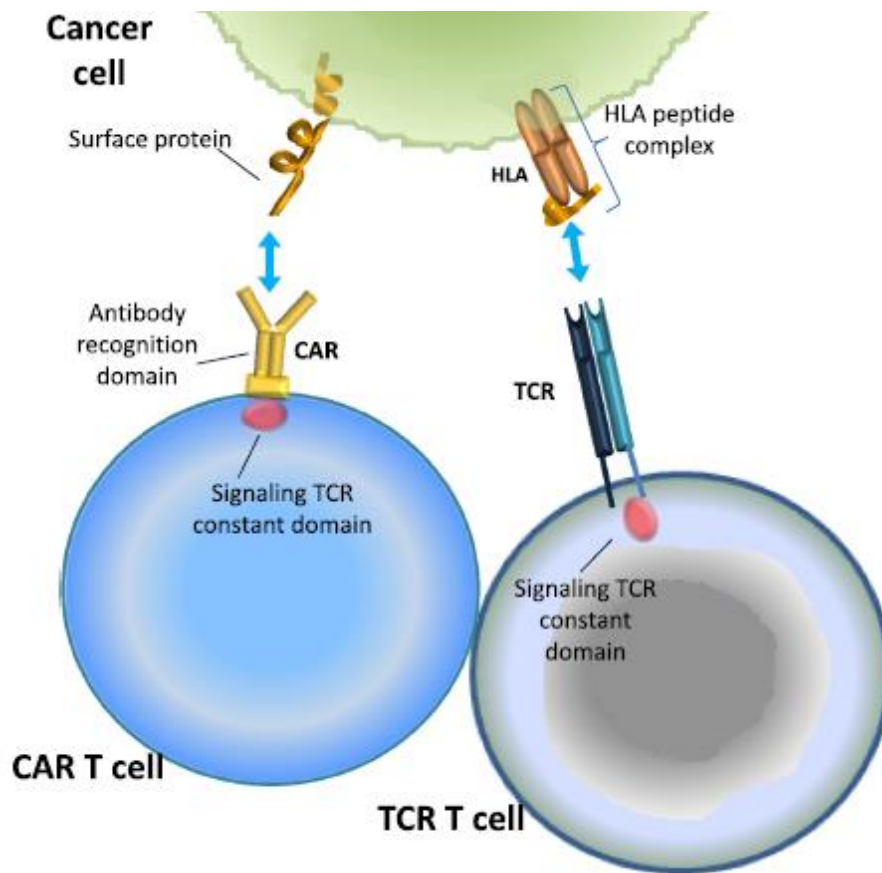


Figure 7 : Reconnaissance d'une cellule cancéreuse par un CAR ou un TCR (11)

2.2. Historique des cellules CAR-T

La notion de récepteur antigénique chimérique remonte au début des années 90 avec les T-bodies, premières cellules CAR-T (12) (13). Le développement du domaine intracellulaire du CAR a par la suite abouti à plusieurs générations de cellules CAR-T (figure 8).

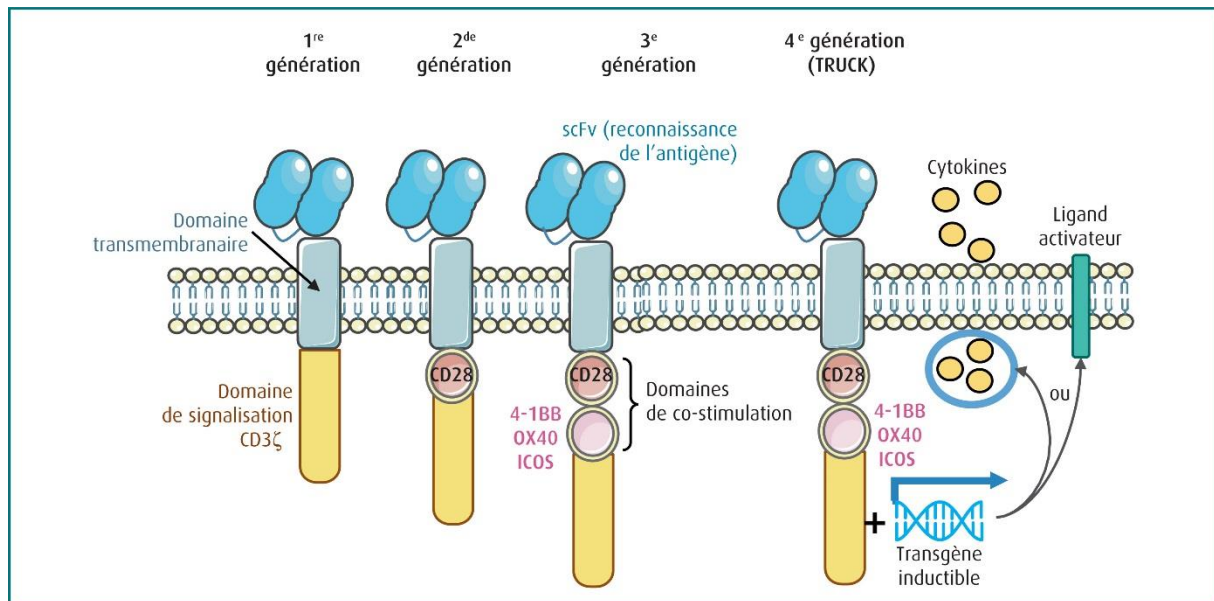


Figure 8 : Les différentes générations de CAR (6)

2.2.1. Cellules CAR-T de 1ère génération

A l'origine, le domaine intracellulaire du CAR ne possédait qu'un seul signal d'activation des lymphocytes T, le CD3-zeta. La cytotoxicité de ces cellules CAR-T de 1^{ère} génération est efficace, mais elles ne parviennent pas à produire suffisamment d'IL-2. La co-administration d'IL-2 était donc nécessaire. De plus leur persistance, leur expansion in vivo et leur activité étaient très limitées (7).

2.2.2. Cellules CAR-T de 2^{ème} génération

L'ajout d'un domaine de costimulation intracellulaire aboutit aux cellules CAR-T de 2^{ème} génération. Des études ont montré que l'association des 2 signaux issus de CD3-zeta et de la molécule de costimulation favorise la sécrétion d'interleukine-2 et permet ainsi une activation complète du lymphocyte T, ce qui le prévient de l'apoptose. La réplication et la persistance de ces cellules sont donc meilleures (3).

Deux molécules de costimulation sont aujourd'hui approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) : CD28 et 4-1BB (14) (15) (16).

In vitro, les cellules CAR-T avec CD28 et 4-1BB induisent une efficacité cytotoxique comparable. In vivo cependant, CD28 entraînerait une expansion des lymphocytes T plus rapide, ce qui permet un contrôle précoce de la tumeur ; 4-1BB permettrait quant à lui le

développement des lymphocytes T mémoires (CD4) donc une meilleure persistance des lymphocytes T modifiés mais ce mécanisme est plus lent (17). Le choix de la molécule de costimulation n'est donc pas anodin.

A ce jour deux CAR-T de 2^{ème} génération possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France : le tisagenlecleucel (Kymriah®) et l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), respectivement dotés de 4-1BB et de CD28. Le premier est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aigue chez les enfants et jeunes adultes réfractaires ou en rechute (après greffe ou après au moins 2 rechutes) et le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B chez les patients adultes réfractaires ou en rechute après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. Le second est indiqué chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaires ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (18) (19).

2.2.3. Cellules CAR-T de 3^{ème} génération

Les cellules CAR-T de 3^{ème} génération combinent plusieurs domaines de costimulation, comme CD3-zeta/CD28/OX40 ou CD3-zeta/CD28/4-1BB. Elles favorisent la production de cytokines et augmentent l'inhibition de la croissance tumorale chez la souris (8).

Elles sont actuellement en cours d'étude précliniques (20).

2.2.4. Cellules CAR-T de 4^{ème} génération

Les cellules CAR-T de 4^{ème} génération, dernières en date, sont des cellules dites TRUCKs (T-cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing). Elles possèdent en plus du CAR un transgène inductible qui code pour une cytokine ou un ligand activateur pouvant influencer la réponse des cellules T. L'exemple le plus prometteur est la production d'IL-12 au niveau du tissu tumoral par les cellules CAR-T, qui permettrait de moduler l'environnement immunologique, notamment dans les tumeurs solides, et de recruter des cellules immunitaires afin de lutter contre les cellules tumorales non reconnues par les cellules CAR-T (21).

Un concept similaire utilisant des lymphocytes infiltrants tumoraux modifiés pour libérer de l'IL-12 a été testé chez l'homme. Ces lymphocytes étaient d'une meilleure efficacité dans le traitement du mélanome mais ont entraîné des effets systémiques sévères (22).

2.3. Production des cellules CAR-T autologues

Le circuit de production des cellules CAR-T est complexe et se divise en plusieurs étapes, illustrées par la *figure 9* et détaillées ci-après.

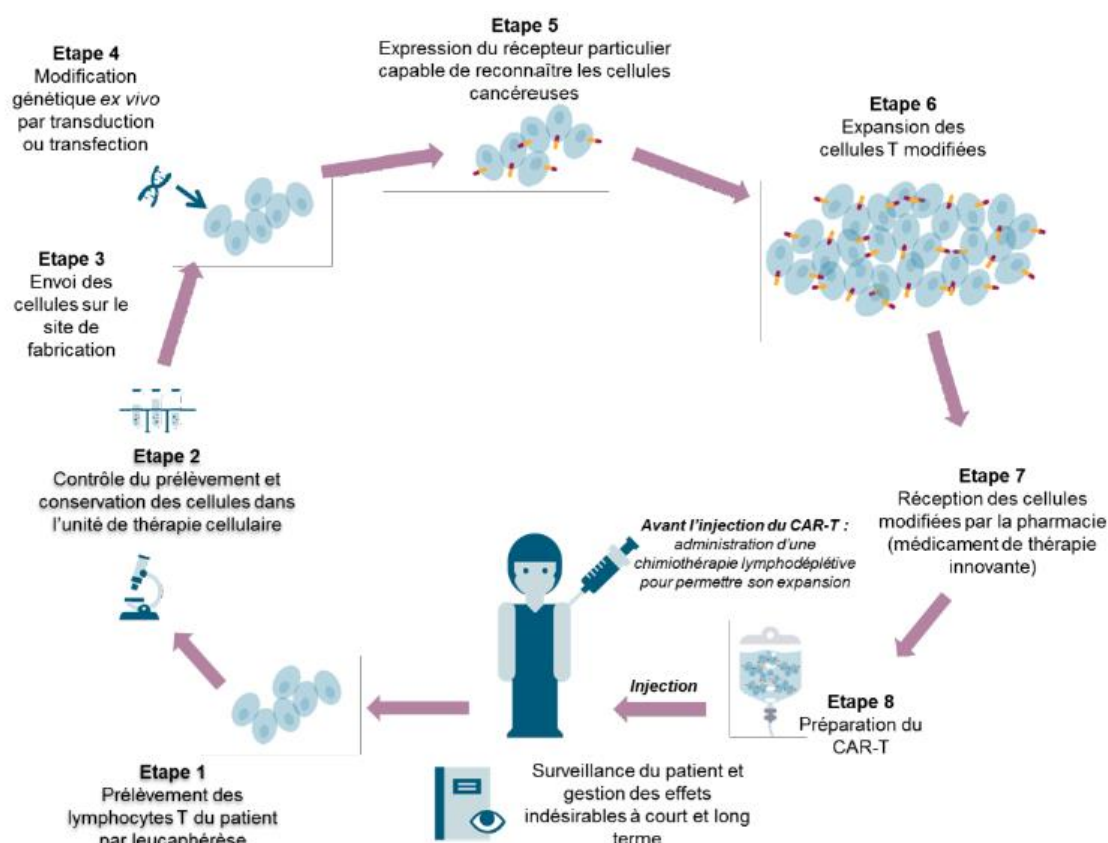


Figure 9 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues (23)

2.3.1. Leucaphérèse

Les cellules mononuclées du sang périphérique du patient sont prélevées par leucaphérèse dans une unité de cytophérèse d'un hôpital ou d'un Etablissement Français du Sang (EFS).

Pour cela, la numération lymphocytaire du patient doit être suffisante, supérieure à 500 lymphocytes par microlitre (mm^3) (24). Une durée de 2 à 3h est nécessaire pour extraire un nombre suffisant de cellules.

Aucune chimiothérapie ou immunothérapie ne doit être administrée au patient dans un délai d'au moins 2 semaines avant de procéder à cette étape (24).

Le produit de leucaphérèse est ensuite transféré sur un site de production agréé aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Un lavage permet d'éliminer les cellules résiduelles et anticoagulants. Les lymphocytes sont séparés des autres leucocytes par élutriation centrifuge à contre-courant. Cette méthode permet de trier les cellules selon leur taille et leur densité (*figure 10*) (25). Les lymphocytes T sont alors isolés et activés par le biais de billes magnétiques recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CD3 et anti-CD28 (24).

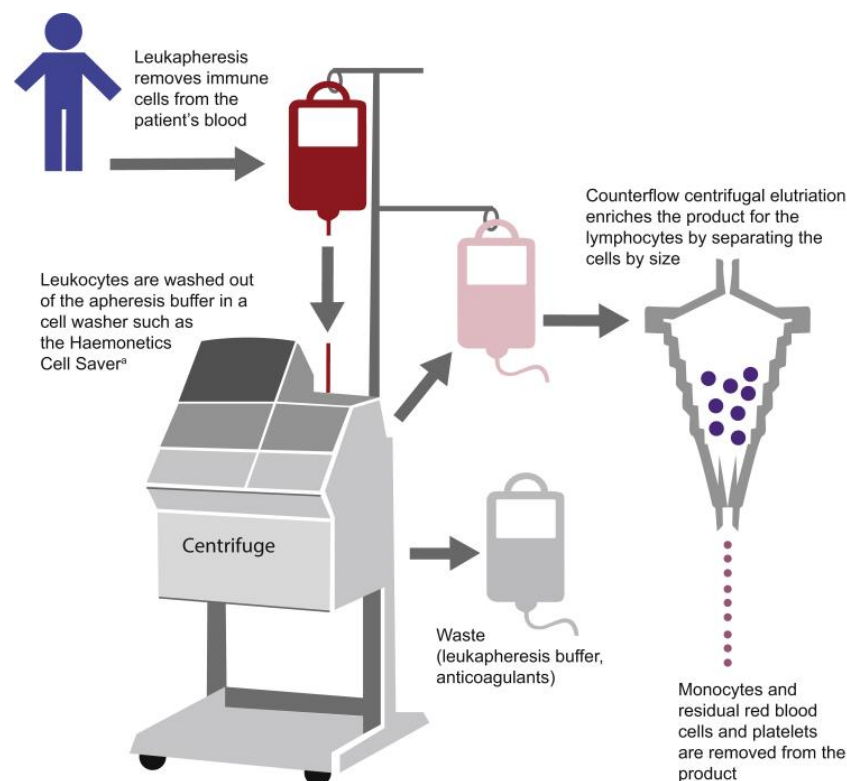


Figure 10 : Leucaphérèse et isolation des lymphocytes T (25)

2.3.2. Transduction ex-vivo

Les lymphocytes T sont incubés avec des vecteurs viraux codants pour le CAR. En entrant dans la cellule, ces vecteurs permettent l'introduction de l'Acide Ribonucléique (ARN) du gène CAR, copié par la suite en Acide Désoxyribonucléique (ADN) par la transcriptase inverse et intégré de manière permanente dans le génome de la cellule. Le CAR est ainsi transcrit, traduit puis exprimé à la surface des lymphocytes ainsi modifiés (25) (*figure 11*). Après plusieurs jours, les vecteurs viraux sont éliminés de la culture par dilution et/ou échange de milieu (19).

Les vecteurs viraux utilisés sont des gamma-rétrovirus ou des lentivirus. Ils peuvent être produits en grande quantité puis congelés à -80°C avec une durée de stabilité d'environ 4 ans (24). Leur production est néanmoins coûteuse. De plus, des incertitudes existent quant à l'intégration d'un vecteur ADN à proximité d'un oncogène dans le génome de la cellule. L'utilisation de lentivirus pourrait entraîner un risque moins important de mutagénèse comparé au rétrovirus car son site d'intégration est éloigné du promoteur de la cellule (24). Aucun cas d'oncogénicité attribuable à l'utilisation de ces vecteurs viraux dans la production des cellules CAR-T n'a été rapporté à ce jour mais leur utilisation nécessite un suivi à long terme (24).

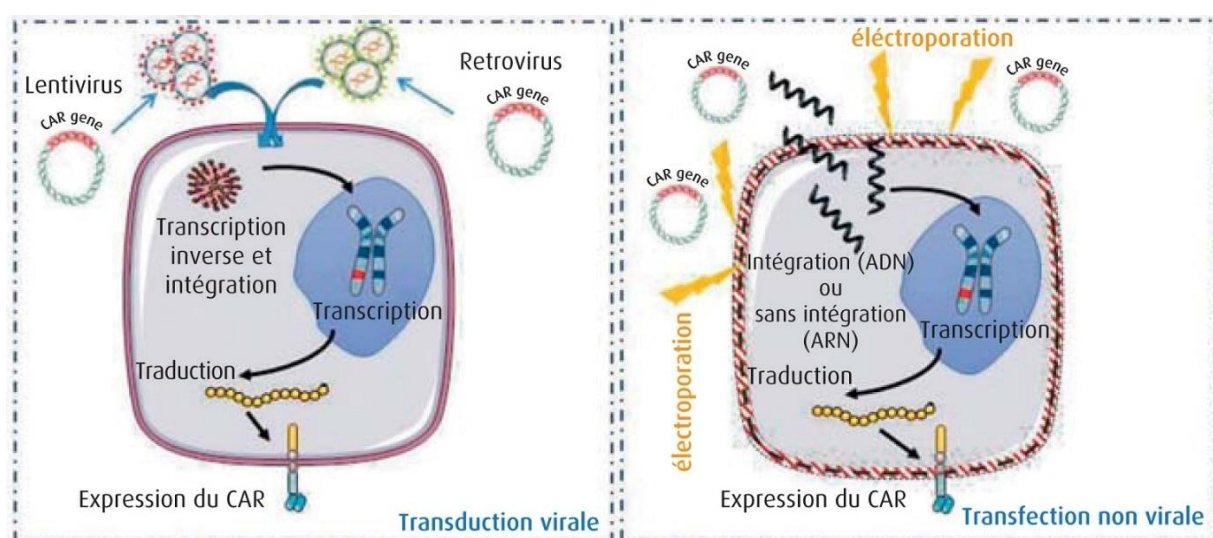


Figure 11 : Transduction virale ou transfection non virale (6)

D'autres méthodes de transfert non virales ont été testées, notamment la transfection transitoire d'ARN messager codant pour le CAR, mais plusieurs perfusions de cellules CAR-T sont alors nécessaires (25).

Une autre approche consiste à utiliser l'électroporation pour introduire des plasmides, ADN à double brin doté de répllication autonome, dans la cellule (figure 11). La production de ces plasmides est relativement peu coûteuse et ne pose pas de problème d'immunogénicité (26).

La fréquence d'intégration du transgène est néanmoins faible avec cette méthode, d'où l'utilisation du système transposon/transposase « Sleeping Beauty », qui permet d'augmenter le taux d'intégration du transgène. Le transposon est une séquence d'ADN qui peut changer de localisation dans le génome sous l'action d'une enzyme, la transposase. Le Sleeping Beauty est

conçu pour intégrer avec précision et de manière durable des séquences d'ADN définies (27) (28).

A ce jour, quatre essais cliniques étudiant l'administration de cellules CAR-T produites grâce à cette méthode sont en cours (26).

2.3.3. Expansion des lymphocytes et cryoconservation

La culture de ces lymphocytes modifiés est réalisée dans un bioréacteur stérile. A la fin de cette étape, les billes ayant permis l'isolement et l'activation des lymphocytes T sont retirées par séparation magnétique et les cellules sont concentrées puis lavées (25).

Le produit étant constitué de cellules humaines vivantes, il doit être cryogénisé pour assurer la viabilité cellulaire durant le transport et le stockage au centre de traitement avant administration au patient. Des contrôles qualités pour évaluer la sécurité et l'efficacité du produit sont indispensables tout au long du processus.

Le produit fini se présente sous forme de dispersion cellulaire dans une poche de perfusion (*figure 12*). Pour parer à l'éventualité d'un problème sur une poche (perte, casse...), deux poches sont produites pour chaque patient, à la condition que la quantité de cellules produites soit suffisante. La poche est ensuite administrée par perfusion intraveineuse au patient, après une chimiothérapie de lymphodéplétion.



Figure 12 : Conditionnement : Exemple d'une poche de Kymriah®

La durée moyenne de ces étapes est de 8 à 12 jours (24).

2.3.4. Echec de fabrication

Le procédé de fabrication étant complexe, des échecs de fabrication du produit peuvent parfois se produire. Cela peut être dû à une mauvaise croissance cellulaire, à un problème technique ou à l'état du patient et de ses lymphocytes. A l'issue des essais cliniques, le taux d'échec de fabrication de Kymriah® est de 7% (n = 165) pour les patients traités pour un lymphome et de 7,6% (n = 92) pour ceux traités pour une leucémie aigüe ; celui de Yescarta® est inférieur à 1% (n = 110) (15) (16) (14).

3. Indications thérapeutiques actuelles des cellules CAR-T

3.1. Antigène cible : le CD19

La cible idéale pour une cellule CAR-T serait un antigène exprimé exclusivement à la surface des cellules tumorales, mais de tels antigènes sont difficile à trouver (3).

Le CD19 est une protéine exprimée uniquement à la surface des lymphocytes B, et ce tout au long de leur développement (3). De plus, l'aplasie des cellules B est une toxicité qui peut être corrigée par l'administration intraveineuse ou sous-cutanée d'immunoglobulines polyvalentes (24). Il représente de ce fait une cible d'intérêt dans le traitement des cancers hématologiques à cellules B comme la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie aigüe lymphoblastique, les Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) etc (3).

Il s'agit de l'antigène cible le plus étudié, en particulier avec les nouvelles thérapies par cellules CAR-T. A ce jour deux hémopathies à cellules B peuvent être prises en charge par des cellules CAR-T : la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) de type B et le Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB).

3.2. Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B

3.2.1. Pathologie

La LAL est une hémopathie maligne qui se caractérise par la prolifération clonale d'un précurseur d'une cellule B ou d'une cellule T, bloqué à un stade précoce de différenciation. Ces cellules clonales, appelées blastes, envahissent peu à peu la moelle osseuse et entraînent une insuffisance médullaire (29).

Il s'agit d'une maladie rare (environ 810 nouveaux cas en 2012 en France) principalement retrouvée chez l'enfant et chez l'adulte âgé de plus de 50 ans. Elle représente néanmoins le cancer le plus fréquent chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (30).

On distingue deux types de LAL, selon la lignée d'appartenance des blastes (29) :

- les LAL de type B, qui représentent environ 85% des cas,
- les LAL de type T, environ 15% des cas.

3.2.2. Prise en charge

Non traitée, la LAL entraîne des complications hémorragiques et/ou infectieuses qui conduisent au décès du patient en quelques semaines. Il est primordial de débiter le traitement le plus rapidement possible (29).

3.2.2.1. Première ligne de traitement

La prise en charge initiale d'une LAL de type B repose essentiellement sur une polychimiothérapie. Elle se divise en 3 phases (30).

○ Phase d'induction

La phase d'induction consiste à administrer une polychimiothérapie intensive, avec pour objectif une rémission complète. Une rémission complète se définit par un taux de blastes inférieur à 5% et un hémogramme normal. Le protocole de chimiothérapie n'est pas standardisé, il dépend du type de leucémie et des facteurs pronostiques du patient. Les molécules les plus courantes sont la vincristine, une anthracycline (doxorubicine ou daunorubicine) et un corticostéroïde (prednisone ou dexaméthasone). La chimiothérapie induit une aplasie médullaire d'au moins 2 semaines. Cette première phase dure environ 4 à 6 semaines.

○ Phase de consolidation

L'objectif de cette phase de consolidation est de diminuer le nombre de blastes restants après la phase d'induction et ainsi prévenir le risque de rechute. Pour cela plusieurs cycles d'une polychimiothérapie, généralement différente de celle utilisée en phase d'induction, sont administrés durant 6 à 9 mois.

Durant cette phase, en fonction des caractéristiques de la maladie et de l'âge du patient, une Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (GCSH) allogénique peut être proposée.

En cas de translocation entre les chromosomes 9 et 22 appelée Chromosome Philadelphie, un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase anti BCR-ABL doit être associé à la polychimiothérapie durant les phases d'induction et de consolidation.

○ Phase d'entretien

La phase d'entretien correspond à l'administration de chimiothérapies moins intenses et par voie orale de préférence. Elle dure environ 2 ans.

3.2.2.2. Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée dans deux cas : prévenir ou traiter la propagation des cellules leucémiques au système nerveux central, ou irradier le corps en préparation d'une GCSH.

3.2.2.3. Résultats

Une rémission complète est observée chez 90 à 95% des patients après une première ligne de traitement ; 5 à 10% des patients décèdent d'événements indésirables provoqués par les traitements ou sont réfractaires à la chimiothérapie.

La première ligne de traitement permet un taux élevé de guérison, définie par l'observation d'une rémission complète pendant 5 ans (31) (32) :

- 90% chez les enfants diagnostiqués entre 1 et 10 ans ;
- 80% chez les patients diagnostiqués entre 10 et 20 ans ;
- environ 70% chez les patients diagnostiqués entre 20 et 25 ans.

3.2.2.4. Première rechute

Une rechute surviendra chez 15 à 20% des patients, le plus souvent dans les deux premières années de rémission. La probabilité d'une nouvelle rémission est faible. Il n'y a pas de traitement standardisé. Les options thérapeutiques sont les suivantes (33) :

- une GCSH allogénique ; cette option concerne uniquement les patients éligibles et qui ont obtenu une rémission complète après administration d'une nouvelle chimiothérapie d'induction,
- un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase anti-BCR-ABL chez les patients porteurs du Chromosome Philadelphie,

- un traitement par inotuzumab ozogamicine, chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression du CD22,
- un traitement par blinatumomab (Blincyto®), anticorps monoclonal bispécifique ciblant les récepteurs CD19 et CD3, chez les enfants à partir de 1 an en rechute après une GCSH ou à partir de la 2ème rechute,
- des soins palliatifs.

3.2.2.5. Maladie réfractaire

Certains patients ne répondent pas à la chimiothérapie, leur pronostic vital est défavorable. Si toutefois une rémission complète est obtenue après administration d'une deuxième chimiothérapie d'induction, une GCSH allogénique est effectuée chez les patients éligibles (33).

3.2.3. Place des cellules CAR-T dans cette indication

Les chances de guérison sont très faibles chez les patients concernés par une 2^{ème} rechute ou réfractaire à la chimiothérapie. Les thérapies par cellules CAR-T représentent une nouvelle opportunité de traitement (34).

3.2.4. Données d'efficacité du tisagenlecleucel dans le traitement de la LAL type B

○ Données issues des essais cliniques

L'essai ELIANA est un essai clinique de phase II multicentrique non randomisé destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité du tisagenlecleucel (Kymriah®) dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aigue chez les enfants et jeunes adultes réfractaires ou en rechute.

Vingt-cinq centres ont participé à cette étude dans 11 pays (en France : Hôpital Saint Louis et Hôpital Robert Debré).

Le tisagenlecleucel est un médicament à base de cellules CAR-T. Il a été administré par perfusion intraveineuse à 79 patients. La durée médiane de suivi après la perfusion est de 13,1 mois [2,1 ; 23,5] (15). Le premier patient a été inclus en avril 2015. L'analyse de suivi s'est

terminée 3 ans après. L'objectif principal de l'étude était de mettre en évidence un pourcentage de rémission complète de plus de 20%, 3 mois après l'injection.

A 3 mois de l'injection du tisagenlecleucel, le taux de rémission global est de 81% (IC 95%, 71 à 89). Le taux de rémission global est défini ici comme le meilleur taux de réponse global, que ce soit une rémission complète ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète, dans les 3 mois. Pour 45 patients (60%) il s'agit d'une rémission complète, pour les 16 autres patients (21%) d'une rémission complète avec récupération hématologique incomplète. La durée médiane de rémission n'a pas été atteinte (15). Tous avaient une maladie résiduelle négative, dont 58 (95%) à J28. En tenant compte des patients inclus dans l'étude mais qui n'ont pas reçu du tisagenlecleucel, le taux global de rémission de cette cohorte de 92 patients est de 66% (IC 95%, 56 à 76).

Parmi les 61 patients en rémission complète, le taux de survie sans rechute est de 80% (IC 95%, 65 à 89) à 6 mois et 59% (IC 95%, 41 à 73) à 12 mois. Vingt-deux patients ont présenté une rechute, dont 2 patients avec une rémission non maintenue à J28 et de fait considérés comme n'ayant pas répondu au traitement. Sur ces 22 patients, 15 sont en rechute avec des cellules leucémiques CD19- (dont 3 avec également des blastes CD19+), 1 est en rechute CD19+ et les 6 derniers ont un statut CD19 inconnu (15).

A 6 mois, le taux de survie sans évènement est de 73% (IC 95%, 60 à 82) ; à 12 mois il est de 50% (IC 95%, 35 à 64). La médiane de survie sans évènement n'a pas été atteinte.

Parmi les 75 patients traités par tisagenlecleucel, le taux de survie globale est de 90% (IC 95%, 81 à 95) à 6 mois et de 76% (IC 95%, 63 à 86) à 12 mois.

A date limite des données, la durée médiane de persistance du tisagenlecleucel dans le sang est de 168 jours (20 ; 617) chez 60 patients avec une rémission d'au moins 28 jours.

Le 28 août 2018 Kymriah® a obtenu une AMM européenne pour le traitement des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la 2e rechute ou plus. La Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a par la suite évalué sa prise en charge dans cette indication : le Service Médical Rendu (SMR) par Kymriah® est important et il apporte une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) modérée (ASMR III) (33).

○ Données de vie réelle

Les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Novartis indiquent que, du 25/07/2018 au 25/12/2018, 6 patients au total ont reçu une perfusion de tisagenlecleucel pour traitement d'une LAL B. Des données de réponses hématologiques pour ont été reçues pour deux des six patients.

Le premier patient était en réponse partielle entre J1-J10 ainsi qu'à S2 et en réponse complète à S4. Le second patient ne présentait pas de réponse à M2 et était en situation de maladie réfractaire à M4 (35).

3.3. Lymphome diffus à grandes cellules B

3.3.1. Pathologie

Les lymphomes sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes (36).

Il existe deux types de lymphomes :

- les Lymphomes Hodgkiniens (LH) ;
- les LNH.

Les LNH sont les lymphomes les plus fréquents. Pour 85% d'entre eux, il s'agit d'une prolifération de cellules lymphoïdes de lignée B (36). Ils représentent 3% des cancers et peuvent survenir à n'importe quel âge, enfant ou adulte, avec un pic d'incidence après 65 ans (37).

Deux formes sont distinguées parmi les LNH :

- les formes agressives (de haut grade de malignité) : elles représentent 50 à 60% des LNH et se caractérisent par une symptomatologie franche et d'installation rapide ; leur pronostic est mauvais si la prise en charge n'est pas immédiate. En revanche une guérison est fréquente en cas de prise en charge rapide ;
- les formes indolentes (de bas grade de malignité) : elles représentent 40 à 50% des LNH et se caractérisent par des symptômes discrets qui se développent sur plusieurs mois voire plusieurs années ; elles nécessitent initialement une surveillance avant mise en place d'un traitement ; les rechutes sont fréquentes après obtention d'une rémission ; un lymphome de type indolent peut évoluer en lymphome de type agressif (15 à 40% des cas).

L'agressivité clinique est corrélée au diagnostic histologique du lymphome. Pour les LNH agressifs, le LDGCB est la forme histologique la plus fréquente (environ 60%), avec une survie relative de 50% à 5 ans. Pour les LNH indolents, il s'agit du lymphome folliculaire de type B (environ 80%), avec une survie relative de 76% à 5 ans (37).

3.3.1.1. Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B est apparenté aux LDGCB mais il a été reconnu comme une entité clinique et biologique distincte des autres sous-groupes de LDGCB dans la classification OMS 2008 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde (38). Il se développe dans le thymus ou dans les ganglions lymphatiques situés dans le médiastin, au centre du thorax. Il s'agit d'une pathologie rare, qui affecte le plus souvent les personnes âgées entre 30 et 40 ans, avec une légère prédominance chez la femme (39).

L'indication de Yescarta est étendue au lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (19).

3.3.2. Prise en charge

Le LDGCB et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B sont des lymphomes de forme agressive, qui nécessitent donc une prise en charge rapide (36).

Le traitement de référence repose sur l'administration d'une polychimiothérapie (CHOP) et du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20. Il nécessite 6 à 8 cycles, toutes les 2 à 4 semaines. Le protocole CHOP associe 4 molécules (dont 3 cytotoxiques) : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone (37).

Lorsqu'une rémission est atteinte, un traitement d'entretien par rituximab est en général mis en place pendant une durée maximale de 2 ans en l'absence de progression de la maladie. Chez les patients dont le pronostic est mauvais, une GCSH est indiquée (37).

3.3.3. Place des cellules CAR-T dans cette indication

Une prise en charge rapide aboutit le plus souvent à une guérison des patients. Toutefois le pronostic est moins bon en cas de rechute, voire péjoratif en cas de maladie réfractaire (40).

3.3.3.1. Données d'efficacité des cellules CAR-T dans le traitement du LDGCB

a) Tisagenlecleucel (Kymriah®)

○ Données issues des essais cliniques :

L'essai JULIET est un essai clinique de phase II multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du tisagenlecleucel dans le traitement du LDGCB chez les patients adultes réfractaires ou en rechute. L'essai comporte 2 cohortes de patients différentes en fonction du lieu de production du tisagenlecleucel : une cohorte principale pour les patients traités avec un produit fabriqué aux Etats-Unis et une cohorte A pour ceux traités avec un produit fabriqué en Europe (16). Vingt-sept centres dans 10 pays ont participé à cette étude (en France : Centre Hospitalier Lyon Sud).

L'analyse des données d'efficacité de cet essai porte uniquement sur les patients de la cohorte principale. L'administration du tisagenlecleucel a été effectuée chez 111 patients. La durée médiane de suivi après la perfusion est de 13,9 mois [0,1 ; 26]. Le premier patient a été inclus fin juillet 2015.

Le taux de meilleure réponse globale est de 51,6% (IC 95%, 41 à 62) avec une réponse complète pour 39,8% des patients et une réponse partielle pour 11,8% des patients. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte, des réponses durables allant jusqu'à 18,4 mois ont été observées.

Le taux de réponse globale est de 38% à 3 mois de suivi et de 33% à 6 mois. Le taux de réponse complète est quant à lui de 32% à 3 mois et de 29% à 6 mois.

Sur les 37 patients présentant une réponse complète, 4 ont une maladie stable et 12 une réponse partielle un mois après la perfusion de tisagenlecleucel qui a abouti à une réponse complète dans un délai médian de 2 mois [1 ; 17].

Chez 13 patients (54%) ayant présenté une réponse partielle, une évolution vers une réponse complète a été observée.

La survie médiane sans progression n'a pas été atteinte pour les patients en rémission complète. Le taux estimé de survie sans progression à 12 mois chez les patients qui sont en rémission complète ou partielle à 3 mois est de 83%. La survie globale médiane est de 12 mois (IC 95%,

7 à non évalué). La probabilité estimée de survie à 12 mois est de 49% (IC 95%, 39 à 59) pour tous les patients et de 90% (IC 95%, 74 à 96) pour les patients avec une réponse complète.

En tenant compte des patients inclus dans l'étude mais qui n'ont pas reçu du tisagenlecleucel, le taux de réponse globale de cette cohorte de 165 patients est de 34% (IC 95%, 27 à 42), la survie globale médiane est de 8,3 mois (IC 95%, 5,8 à 11,7) et la probabilité estimée de survie à 12 mois est de 40% (IC 95%, 32 à 49) (16).

Kymriah® a obtenu une AMM européenne pour le traitement de 3e ligne ou plus du LDGCB réfractaire ou en rechute, simultanément à celle obtenue pour le traitement de LAL. La CT de la HAS a évalué sa prise en charge dans cette indication : le SMR par Kymriah® est important et il apporte une ASMR mineure (ASMR IV) (41).

- Données de vie réelle

Les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Novartis indiquent que, du 25/07/2018 au 25/12/2018, 3 patients au total ont reçu une perfusion de tisagenlecleucel pour traitement d'un LDGCB. Aucune donnée de suivi n'a été rapportée par les centres prescripteurs (35).

b) Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

- Données issues des essais cliniques :

L'essai clinique de phase II ZUMA-1 a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'axicabtagene ciloleucel (axi-cel) chez les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B réfractaires ou en rechute. Axi-cel est un autre médicament à base de cellules CAR-T. Au total, 101 patients ont reçu une perfusion d'axi-cel, 77 pour le traitement d'un lymphome diffus à grandes cellules B et 24 pour le traitement d'un lymphome primitif médiastinal à cellules B ou lymphome folliculaire transformé. La durée médiane de suivi est de 15,1 mois avec l'analyse actualisée (42). Cet essai a été mené dans 24 centres dont 23 aux USA et 1 en Israël. Le premier patient a été inclus en avril 2015.

Analyse primaire

Une analyse primaire des résultats a été réalisée sur les 92 patients (101 initialement) ayant reçu leur perfusion d'axi-cel au moins 6 mois auparavant. Après un suivi de minimum 6 mois, le taux de réponse objective est de 82% (IC 95%, 72 à 89) et le taux de réponse complète est de 52%.

Au moment de l'analyse primaire, 44 patients étaient encore en rémission et 1 patient était en maladie stable. En revanche 52 patients ont présenté une progression de la maladie, 3 patients sont décédés à la suite d'effets indésirables survenus durant le traitement et 1 autre patient a débuté une autre thérapie. Parmi les patients ayant présenté en premier lieu une réponse partielle au traitement puis une progression de la maladie, 9 ont reçu une nouvelle perfusion d'axi-cel : 2 patients ont présenté une réponse complète et 3 patients une réponse partielle.

Sur l'ensemble des patients traités (101), le taux de réponse objective est de 82% (IC 95%, 73 à 89), avec un taux de réponse complète de 54%. Le délai médian de réponse est de 1 mois [0,8 ; 6] et la durée médiane de réponse de 8,1 mois (IC 95%, 3,3 à non estimé).

Analyse actualisée

Une seconde analyse a été réalisée lorsque les 108 patients des phases I et II de l'essai étaient suivis depuis au moins un an. Le taux de réponse objective est de 82%, avec un taux de réponse complète de 58%. Parmi les patients n'ayant pas présenté une réponse complète un mois après la perfusion, 23 patients (11 avec une réponse partielle et 12 avec une maladie stable) ont présenté par la suite une réponse complète en l'absence de toute autre thérapie dans les 15 mois suivant l'injection.

A date limite des données, 42% des patients sont encore en rémission, donc 40% en rémission complète. Trois des 7 patients traités par axi-cel en phase I présentent encore une réponse complète 2 ans après l'injection. Parmi les 11 patients ayant connu une progression de la maladie, 3 (27%) ont développé des cellules leucémiques CD19-.

La durée médiane de réponse est de 11,1 mois (IC 95%, 3,9 à non évalué). La durée médiane de survie sans progression est de 5,8 mois (IC 95%, 3,3 à non évalué) avec un taux de survie sans progression de 49% (IC 95%, 39 à 58) à 6 mois, de 44% (IC 95%, 34 à 53) à 12 mois et de 41% (IC 95%, 31 à 50) à 15 mois. Le taux de survie global est de 78% (IC 95%, 69 à 85) à 6 mois, de 59% (IC 95%, 49 à 68) à 12 mois et de 52% (IC 95%, 41 à 62) à 18 mois. La survie globale médiane n'a pas été atteinte. Au total, 56% des patients sont encore en vie au moment de l'analyse.

Yescarta® a obtenu une AMM européenne pour le traitement de 3^e ligne ou plus du LDGCB ou du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute. La CT de la HAS a évalué sa prise en charge dans cette indication : le SMR par Yescarta® est important et il apporte une ASMR modérée (ASMR III) (40).

○ Données de vie réelle :

Les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Gilead indiquent que, du 30/07/2018 au 31/12/2018, 16 patients au total ont reçu une perfusion d'axi-cel pour traitement d'un LDGCB. Au 31 décembre 2018, aucune donnée de suivi des patients traités n'avait été envoyée par les centres prescripteurs. Le laboratoire Gilead a cependant obtenu des informations par courrier électronique et par téléphone indiquant que le premier patient d'un centre à Paris, inclus dans la période du 30/07/2018 au 30/09/2018, a obtenu une réponse complète 4 semaines après l'administration de Yescarta® (43).

Présentées au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) en décembre 2018, trois études incluant respectivement 274, 104 et 30 patients atteints principalement de LDGCB et traités par axi-cel rapportent des résultats proches de ceux observés durant les essais cliniques. Les patients traités, âgés de 60 ans en moyenne, ont été lourdement prétraités et leur état était plus grave, au regard de critères cliniques ou biologiques, si l'on compare aux patients inclus dans les essais cliniques. Ces études dévoilent taux de réponse globale de l'ordre de 80 % à J30 et supérieure à 50 %-60 % à J100 et un taux de réponse complète autour de 40 %-50 % à J100 (44).

4. Toxicités

4.1. Généralités

L'administration de cellules CAR-T entraîne de nombreux effets indésirables, les principaux étant le Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) et une neurotoxicité.

Ces effets indésirables sont le plus souvent réversibles. Toutefois certains cas sévères ont nécessité des soins intensifs et une thérapie immunosuppressive (45). Plusieurs décès consécutifs à un SRC ou à une toxicité neurologique ont été rapportés lors des essais cliniques (46).

Compte tenu des nombreux essais en cours dans diverses indications, de plus en plus de patients seront amenés à être traités par des cellules CAR-T. C'est pourquoi, la connaissance, la prévention et la gestion des différentes toxicités associées à ce traitement demeurent indispensables.

4.2. Syndrome de relargage des cytokines

Le SRC est l'évènement indésirable le plus fréquent après injection de cellules CAR-T (47). Il se manifeste lorsqu'un nombre important de lymphocytes et/ou de cellules myéloïdes sont activés et libèrent des cytokines inflammatoires (interleukine-6, interféron gamma, tumor necrosis factor, interleukine-2, interleukine-8 et interleukine-10) (47).

Ce syndrome a auparavant été décrit après administration d'anticorps monoclonaux, d'IL-2 ou encore du blinatumomab (Blinicyto®), anticorps monoclonal bispécifique ciblant les récepteurs CD19 et CD3 (48) (49) (50).

Les symptômes cliniques les plus caractéristiques d'un SRC sont fièvre, nausée, anorexie, tachycardie et/ou hypotension, dysfonctionnement cardiaque, insuffisance rénale et insuffisance hépatique (47). Ce syndrome peut survenir de quelques heures à quelques jours après l'injection de cellules CAR-T. La fièvre est en général le premier symptôme à apparaître (46). Le SRC peut cependant conduire à de nombreuses toxicités (*figure 13*).

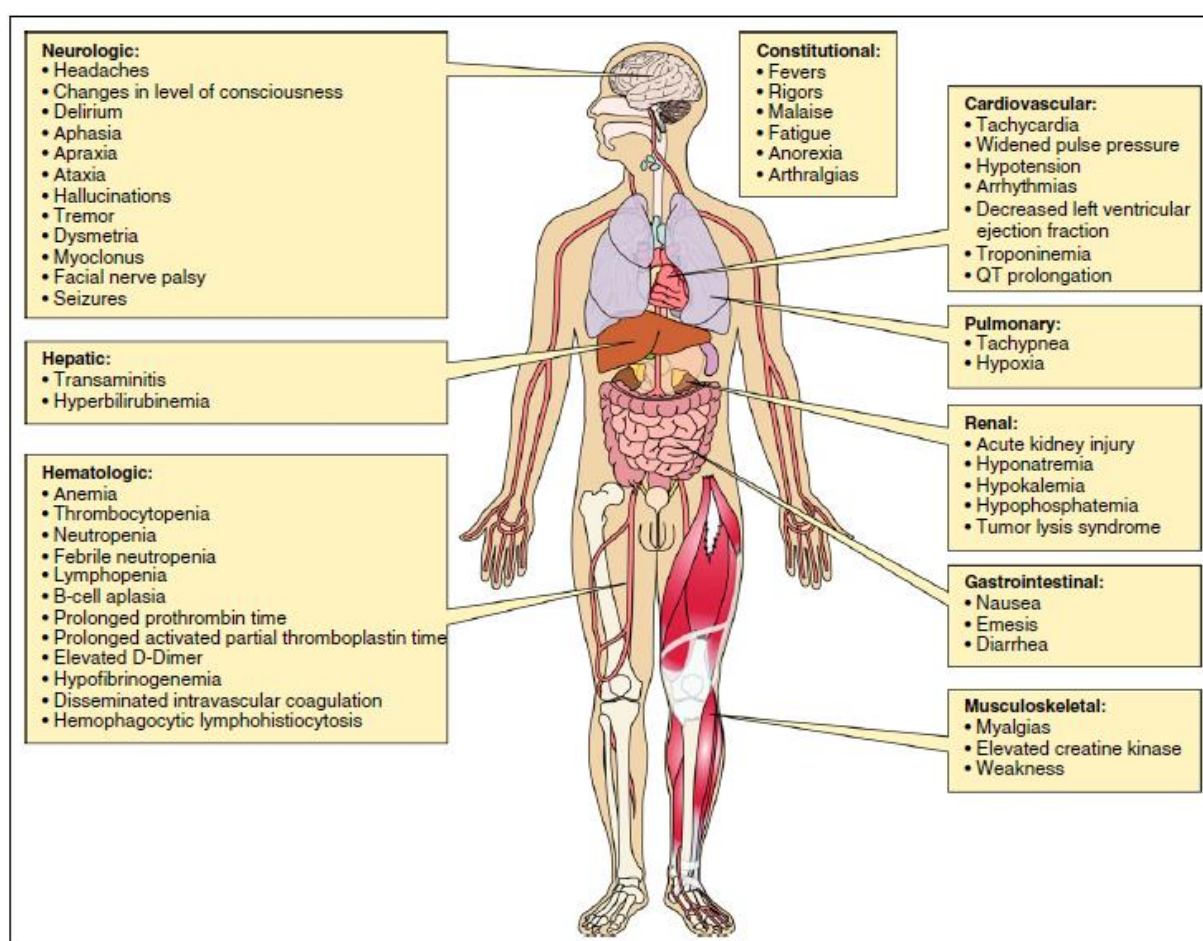


Figure 13 : Toxicités du SRC (51).

L'efficacité des cellules CAR-T n'est pas déterminée par la gravité de la maladie ou par l'apparition d'un SRC. Certains patients présentent un SRC mais ne répondent pas au traitement, et inversement (52).

Les essais cliniques menés par l'Université de Pennsylvanie et par le Children's Hospital of Philadelphia suggèrent que la gravité du SRC est reliée à un taux élevé en IL-6 (53). Des algorithmes prédictifs sont progressivement élaborés, dans le but d'identifier les patients qui sont les plus à risques (54).

4.2.1. Prise en charge

La prise en charge du SRC dépend de sa sévérité et repose sur l'administration de traitements symptomatiques et/ou spécifiques tels que le tocilizumab. Au cours des essais cliniques, plusieurs approches ont été testées, conduisant à l'élaboration de recommandations détaillées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de Yescarta® et Kymriah® (*tableaux 1 et 2*).

Sévérité du syndrome de relargage des cytokines	Prise en charge
<u>Syndrome prodromique</u> : Fièvre peu élevée, fatigue, anorexie	Surveillance continue ; exclure une infection ; administrer des antibiotiques selon les recommandations locales en cas de neutropénie ; fournir un traitement symptomatique.
<u>Syndrome de relargage des cytokines nécessitant une légère intervention</u> – un ou plusieurs des symptômes suivants : - Fièvre élevée - Hypoxie - Légère hypotension	Administer des antipyrétiques, de l'oxygène, des solutés de remplissage et/ou des vasopresseurs à faible dose si nécessaire.
<u>Syndrome de relargage des cytokines nécessitant une intervention modérée à agressive</u> – un ou plusieurs des symptômes suivants : - Instabilité hémodynamique malgré les solutés de remplissage intraveineux et le traitement vasopresseur - Aggravation de la détresse respiratoire, comprenant des infiltrats pulmonaires, augmentation des besoins en oxygène y compris oxygène à haut débit et/ou besoin d'une ventilation mécanique - Détérioration clinique rapide	• Administrer un traitement vasopresseur à forte dose ou plusieurs traitements vasopresseurs, de l'oxygène, une ventilation mécanique et/ou d'autres soins de supports si nécessaire. • Administrer tocilizumab. - Patient pesant moins de 30 kg : 12 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d'1 heure - Patient pesant ≥ 30 kg : 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d'1 heure (dose maximale 800 mg) Répéter le tocilizumab selon les besoins avec un intervalle minimum de 8 heures s'il n'y a pas d'amélioration clinique. En l'absence de réponse à la deuxième dose de tocilizumab, envisagez une troisième dose de tocilizumab ou poursuivez avec les mesures alternatives de traitement des syndromes de relargage des cytokines. Se limiter à 4 doses de tocilizumab maximum. • En l'absence d'amélioration dans les 12 à 18 heures suivant la première dose de tocilizumab, ou en cas d'aggravation à tout moment, administrer 2 mg/kg de méthylprednisolone comme dose initiale, puis 2 mg/kg par jour jusqu'à ce que les traitements vasopresseurs et l'oxygène à haut débit ne soient plus nécessaires, puis diminuer.

Tableau 1 : Algorithme de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines (18)

Grade du SRC (47)	Tocilizumab	Corticoïdes
<u>Grade 1</u> Les symptômes requièrent uniquement un traitement symptomatique (par ex. fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise).	N/A	N/A
<u>Grade 2</u> Les symptômes nécessitent et répondent à une intervention modérée. Besoin d'oxygène $FiO_2 < 40\%$ ou hypotension répondant à la réhydratation ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de Grade 2 (voir tableau 3).	Administrer du tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 8 heures (sans dépasser 800 mg). Répéter le tocilizumab toutes les 8 heures selon le besoin en cas de non réponse à une réhydratation par voie veineuse ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total maximum de 4 doses si aucune amélioration clinique des signes et symptômes de SRC n'est observée.	Gérer comme un Grade 3 si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab.
<u>Grade 3</u> Les symptômes nécessitent et répondent à une intervention virulente. Besoin d'oxygène $FiO_2 \geq 40\%$ ou hypotension nécessitant des vasopresseurs à haute dose ou multiples ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4.	Prise en charge identique à celles du Grade 2.	Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex. 10 mg IV toutes les 6 heures). Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'évènement retombe à un Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement sur 3 jours. En l'absence d'amélioration, prise en charge identique au Grade 4 (ci-dessus).
<u>Grade 4</u> Symptômes engageant le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire continue ou épuration extra-rénale (hémodiafiltration continue veino-veineuse) (CVVHD) ou toxicité d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).	Prise en charge identique à celle du Grade 2.	Administrer 1000 mg par jour, de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; si amélioration, gérer comme ci-dessus. Envisager d'autres immunosuppresseurs si l'état du patient ne s'améliore pas ou s'aggrave.

Tableau 2 : Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge (19) (47)

○ Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active (55).

Cet anticorps s'est montré très efficace dans le traitement du SRC (56). Il est ainsi devenu le traitement de première ligne du SRC au cours des essais cliniques. En janvier 2019, il a par ailleurs fait l'objet d'une extension d'indication dans le traitement du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par cellules CAR-T chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

La posologie recommandée est de 8 mg/kg chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg et de 12 mg/kg chez les patients dont le poids est inférieur à 30 kg. Il est administré par perfusion intraveineuse de 60 minutes. L'administration peut être renouvelée jusqu'à 3 fois si nécessaire, en respectant un intervalle d'au moins 8h entre chaque dose (57).

○ Corticoïdes

Les corticoïdes systémiques sont également efficaces dans la prise en charge du SRC. Lors des essais, il a été rapporté lors de leur utilisation chez certains patients atteints d'une leucémie lymphoblastique aigüe une inhibition de la persistance des cellules CAR-T (51). Ils ont donc été par la suite utilisés en cas d'échec au tocilizumab ou dans les cas sévères de SRC en association au tocilizumab. Par la suite, il a été montré que les cellules CAR-T poursuivent leur expansion et persistent après administration des corticoïdes, mais leur utilisation reste malgré tout limitée.

D'autres médicaments immunosuppresseurs ont été utilisés lors des essais cliniques comme le siltuximab, l'etanercept, l'infliximab ou encore l'anakinra, mais peu de données sont disponibles. Aucune de ces molécules n'a été démontrée supérieure en terme d'efficacité par rapport aux autres (58) (59).

4.2.2. Données de tolérance

○ Issues des essais cliniques :

- Essai ELIANA : un SRC est survenu chez 58 patients (77%), avec un délai médian d'apparition de 3 jours [1 ; 22] et une durée médiane de 8 jours [1 ; 36] ; parmi ces 58

patients, 35 ont dû être admis au service de soins intensifs avec une durée médiane de séjour de 7 jours [1 ; 34] et 28 ont été traités par tocilizumab.

- Essai JULIET : un SRC est survenu chez 64 patients (58%) avec un délai médian d'apparition de 3 jours et une durée médiane de 7 jours [2 ; 30] ; il s'agissait pour 24 de ces patients (22%) d'un SRC de grade 3 ou 4, avec un délai médian d'apparition de 4 jours [2 ; 8] ; une résolution de 97% des cas a pu être observée durant la période de suivi ; le tocilizumab a été administré chez 14% des patients, une dose pour 5% des patients et deux doses pour 9% des patients ; sur les 64 patients atteints d'un SRC, 24% ont dû être admis au service des soins intensifs.
- Essai ZUMA-1 : un SRC est apparu chez 94 patients (93%), dont 37% de grade 1, 44% de grade 2 et 13% de grade 3 ou plus ; le délai médian d'apparition est de 2 jours [1 ; 12] et la durée médiane jusqu'à résolution du SRC est de 8 jours ; les symptômes les plus courants chez les patients présentant un SRC de grade 3 ou plus sont fièvre (11%), hypoxie (9%) et hypotension (9%).

- En vie réelle

Selon les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Gilead, 3 déclarations d'effets indésirables ont été reçues depuis le 30/07/2018 (16 patients traités) (43) :

- un cas grave de SRC évalué en grade 1 par le médecin, sans critère de gravité et survenu le lendemain de la perfusion de Yescarta® ; le patient s'est rétabli dans les 8 jours, après administration de paracétamol et de tazocilline ; le laboratoire Gilead a réévalué ce cas en non grave ;
- un cas non grave de SRC de grade 1 survenu 9 jours après la perfusion de Yescarta® ; l'évolution a été spontanément favorable ;
- un cas non grave de SRC de grade 1 survenu 11 jours après la perfusion de Yescarta® ; le patient s'est rétabli dans les 48 heures sans traitement correcteur.

Selon les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Novartis, 4 cas de SRC ont été rapportés sur 9 patients traités (35) :

- un cas de SRC de grade 4 dans les heures suivant la perfusion, dans un contexte de sepsis avec fièvre et hypotension réfractaire au remplissage, ayant nécessitant une prise en charge en soins intensifs ; traitement spécifique par tocilizumab, anakinra et des corticoïdes associé au remplissage vasculaire, à l'introduction d'un

vasopresseur (noradrénaline), et à la poursuite d'une antibiothérapie probabiliste ; à noter une progression de la maladie juste avant l'administration de KYMRIAH® et d'évolution fulgurante ; défaillance multi viscérale réfractaire et décès de la patiente 9 jours après la perfusion ;

- un cas de SRC de grade 4 avec fièvre à 40° survenu le lendemain de l'injection nécessitant un remplissage vasculaire, un traitement vasopresseur ainsi que l'administration de tocilizumab et de corticoïdes ; le SRC a duré 16 jours, l'état du patient s'est amélioré progressivement ;
- deux cas de SRC de grade 2 et 3 survenus dans les 24 heures post injection et traités par tocilizumab.

Les études présentées au congrès de l'ASH en décembre 2018 et précédemment citées rapportent après injection d'axi-cel une incidence globale du SRC supérieure à 80% avec une survenue rapide, dans les 24 à 72h après la perfusion des cellules CAR-T. Environ deux tiers des patients nécessitent un traitement par tocilizumab bien que les cas de SRC de grade supérieur ou égal à 3 sont rares (<15%). Un taux plus élevé de lymphocytes, d'IL-6 et d'angiopoïétine2 est associé à un risque accru de SRC grave, de même qu'une ferritinémie supérieure à 5000 ng/l (44).

4.3. Neurotoxicité

La neurotoxicité induite par l'administration de cellules CAR-T, également appelée CAR T-Related Encephalopathy Syndrome (CRES), est responsable de symptômes variés tels que céphalées, confusion, troubles de la conscience, hallucinations, dysphasie, ataxie, apraxie, paralysie du nerf facial, tremblements, dysmétrie et convulsions (56). Plusieurs décès ont été rapportés suite à la survenue d'un œdème cérébral (60) (61).

Ces effets indésirables neurologiques peuvent survenir simultanément, indépendamment ou en l'absence d'un SRC (1). Leur délai d'apparition est variable, de 24h à 4 semaines après l'injection des cellules CAR-T (62).

Les mécanismes à l'origine de cette toxicité neurologique ne sont pas bien décrits. Au cours des essais, la présence de cellules CAR-T dans le liquide cérébro-spinal de certains patients atteints de neurotoxicité (63) (56), ainsi que des taux élevés d'IL-6 (47), ont été mis en évidence. Cette neurotoxicité pourrait être due à l'augmentation des cytokines inflammatoires et la rupture de la barrière hémato-encéphalique (64).

4.3.1. Prise en charge

De même que pour la prise en charge du SRC, des recommandations de prise en charge de la neurotoxicité des cellules CAR-T ont pu être établies à partir des essais cliniques et figurent aujourd'hui dans le RCP de Yescarta® (tableau 3).

Les corticoïdes systémiques sont le traitement de référence en cas de toxicité neurologique. Le tocilizumab n'est pas utilisé, excepté en cas de SRC associé, du fait de son haut poids moléculaire, altérant sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. De plus son utilisation chez un nombre restreint de patient n'a pas démontré d'efficacité clinique sur les symptômes neurologiques (47).

Détermination du grade	SRC associé	Pas de SRC associé
<u>Grade 2</u>	Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2. En l'absence d'amélioration dans les 24 heures après le début du traitement par tocilizumab, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures si le patient ne reçoit pas déjà un autre corticoïde. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement sur 3 jours.	Administer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement sur 3 jours.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
<u>Grade 3</u>	Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2. De plus, administrer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et répéter l'administration toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement sur 3 jours.	Administer 10 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à ce que l'événement soit de Grade ≤ 1 , puis diminuer progressivement sur 3 jours.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	
<u>Grade 4</u>	Administer le tocilizumab selon les recommandations présentées dans le Tableau 1 pour la prise en charge du SRC de Grade 2. Administrer de la méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse avec la première dose de tocilizumab et continuer la méthylprednisolone 1000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 2 jours de plus ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus.	Administer 1000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus.
	Envisager l'administration d'anticonvulsivants, non-sédatifs (par ex., lévétiracétam) pour la prévention des convulsions.	

Tableau 3 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge (19)

4.3.2. Données de tolérance

○ Issues des essais cliniques

- Essai ELIANA : des effets indésirables neurologiques ont été observés chez 30 patients (40%) dans les 8 semaines suivant l'injection dont 10 patients (13%) avec des effets de grade 3. Chez les 10 patients 50% des effets se sont résolus dans les 10 jours et 75% dans les 18 jours suivant l'injection. Une encéphalite est survenue chez un patient, entraînant son décès.
- Essai JULIET : sur une période de 8 semaines après l'injection de tisagenlecleucel, 23 patients (21%) ont présenté des effets indésirables neurologiques avec un délai médian d'apparition de 6 jours (1 ; 17] ; leur durée médiane était de 14 jours ; des effets de grade 3 ou 4 ont été observés chez 13 patients (12%) et ont nécessité l'administration de glucocorticoïdes avec une résolution durant la période de suivi pour une majeure partie.
- Essai ZUMA-1: des effets indésirables neurologiques sont survenus chez 65 patients (64%), dont 28% de grade 3 ou plus ; les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont : encéphalopathie (21%), état confusionnel (9%), aphasie (7%) et somnolence (7%) ; le délai médian d'apparition est de 5 jours (1 ; 17] et le temps de résolution médian de 17 jours après la perfusion.

○ En vie réelle

Selon les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Gilead, sur les 16 patients traités par Yescarta®, un cas de neurotoxicité de grade 1 a été rapporté chez un patient, avec céphalées et photophobie respectivement 9 et 12 jours après la perfusion. L'évolution a été spontanément favorable. Ce patient avait également présenté un SRC (43).

Selon les rapports périodiques de synthèse du laboratoire Novartis concernant les 9 patients traités par Kymriah®, les 2 patients avec un SRC de grade 4 décrits précédemment ont également présenté un CRES. Il s'agissait pour l'un d'entre eux d'un CRES de grade 3 d'apparition progressive à partir du 4ème jour après l'injection, ayant commencé par des accès d'agitation, des mouvements cloniques, corrigé par l'administration de 1 mg de Clonazepam.

Deux autres CRES ont également été rapportés, survenus 6 et 9 jours après l'injection de Kymriah®. Un des patients a reçu des corticostéroïdes, du ruxolitinib et des antiépileptiques pour traiter le CRES (35).

Les études de l'ASH rapportent une neurotoxicité observée dans 40 % à 60 % des cas avec 10 % à 30 % de grade 3. Près de 30 % des patients séjournent en unité de soins intensifs. Des décès toxiques sont survenus dans moins de 5 % des cas. Un taux élevé de Protéine C Réactive (CRP) est associé à un risque de neurotoxicité plus important, de même qu'une ferritinémie supérieure à 5 000 ng/l (44).

4.4. Autres effets indésirables

4.4.1. Hypogammaglobulinémie

L'administration de cellules CAR-T dirigées contre le CD19 provoque à court ou à long terme à une aplasie des lymphocytes B et par conséquent à une hypogammaglobulinémie. Cet effet reflète la persistance fonctionnelle des cellules CAR-T et donc de l'efficacité du traitement (63).

Une aplasie des cellules B à court terme ne requiert pas de traitement. En revanche à long terme un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes est nécessaire, en particulier chez l'enfant (46).

4.4.2. Cytopénies

Des effets indésirables hématologiques tels qu'une neutropénie, fébrile ou non, une anémie et/ou une thrombopénie peuvent survenir après perfusion des cellules CAR-T. Ces cytopénies peuvent être prolongées, c'est-à-dire toujours présentes 30 jours après la perfusion. Bien que la chimiothérapie de lymphodéplétion puisse contribuer à leur développement, ces effets ont également été rapportés en l'absence d'un conditionnement par chimiothérapie (51) (18) (19).

4.4.3. Infections

De par leur maladie sous-jacente, l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion suivie d'une perfusion de cellules CAR-T, les patients sont plus sensibles aux infections virales, bactériennes ou fongiques invasives (45).

4.4.4. Syndrome de lyse tumorale

Au cours des essais cliniques un syndrome de lyse tumorale, parfois sévère, s'est produit chez certains patients. Ce syndrome est la conséquence d'une destruction brutale et massive des cellules cancéreuses, libérant leurs composants dans la circulation sanguine en quantités

supérieures à la capacité d'excrétion rénale. En prévention, les patients avec un taux d'acide urique élevé et/ou une charge tumorale élevée doivent recevoir de l'allopurinol, ou autre prophylaxie, avant la perfusion des cellules CAR-T. Une surveillance des signes caractéristiques de ce syndrome est requise comme pour les autres effets secondaires décrits précédemment (19) (18).

4.5. Surveillance des risques

Comme décrit dans les RCP de Yescarta® et de Kymriah®, une surveillance des risques doit être réalisée après injection de cellules CAR-T. Les patients devront ainsi être suivis quotidiennement pendant 10 jours afin de détecter de potentiels signes et symptômes de SRC, d'effets neurologiques et d'autres toxicités. De ce fait, les médecins devront envisager une hospitalisation soit pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion soit en cas d'apparition des premiers signes ou symptômes d'un SRC et/ou d'effets neurologiques.

A l'issue de cette période de 10 jours, le patient devra faire l'objet d'un suivi dont les modalités sont laissées à la discrétion du médecin.

Enfin, les patients auront pour consigne de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

5. Perspectives

Plus de 200 essais cliniques étudiant l'utilisation de cellules CAR-T sont en cours (65). Ils ont pour objectifs principaux d'augmenter la durée de réponse au traitement par cellules CAR-T, de cibler d'autres cancers et de prévenir et contrôler les effets indésirables majeurs.

5.1. Hémopathies malignes à cellules B

Les thérapies par cellules CAR-T ont montré une certaine efficacité dans le traitement des hémopathies malignes à cellules B, notamment la LAL B, le lymphome diffus à grandes cellules B ou encore la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). Il existe cependant un risque de rechute due à la perte de l'antigène cible, avec l'apparition de cellules leucémiques CD19-. De nouvelles cibles sont donc en développement.

5.1.1. Leucémie lymphoïde chronique

La LLC représente également une cible des cellules CAR-T anti-CD19 puisqu'il s'agit d'une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération monoclonale d'un lymphocyte B anormal. Elle constitue la plus fréquente mais aussi la moins sévère des leucémies chez l'adulte (66).

Un premier essai clinique pilote s'est déroulé en 2011. Trois patients atteints d'une LLC résistante ont reçu un traitement par cellules CAR-T anti-CD19. Deux réponses complètes et une réponse partielle ont été observées. D'autres études sont en cours (67), notamment une étude sur l'association des cellules CAR-T anti-CD19 avec l'ibrutinib, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton déjà utilisé dans le traitement de la LLC (68) (69).

5.1.2. Nouvelles cibles

○ LAL type B

Le CD22 est une protéine exprimée sur une grande partie des lymphocytes B, du stade pré-B au stade mature. Il n'est plus exprimé sur les cellules plasmatiques. Les cellules leucémiques étant des cellules bloquées à un stade précoce de maturation, il est une cible potentielle des cellules CAR-T (70) (71).

Des cellules CAR-T spécifiquement dirigées contre le CD22 sont à l'étude chez l'enfant dans le traitement d'une LAL B réfractaire ou en rechute. Dans un essai clinique de phase I, 21 patients ont été inclus (enfants et adultes), dont 17 déjà traités par des cellules CAR-T anti-CD19. Les résultats sont prometteurs. Sur 15 patients ayant reçu une dose de cellules CAR-T anti-CD22 supérieure à 1×10^6 cellules/kg, 11 ont présenté une rémission complète. La durée médiane de rémission est de 6 mois. Les cas de rechutes sont liés à une diminution de densité d'expression du CD22 (72).

○ Lymphome B

Le CD20 est un marqueur présent à la surface des lymphocytes B du stade pré B au lymphocyte B mature. Des cellules CAR-T de 1^{ère} génération anti-CD20 sont en phase d'essai précoce. Une étude rapporte son utilisation chez 7 patients atteints d'un lymphome folliculaire ou du manteau avec des réponses obtenues chez 2 d'entre eux (73).

○ LAL à cellules T

Dans le cadre d'une leucémie aigüe lymphoblastique à cellules T, les antigènes cibles pourraient être le CD5 et le CD7. Une aplasie des cellules T n'est cependant pas tolérable, contrairement à une aplasie des cellules B. De plus, utiliser des lymphocytes T génétiquement modifiés pour cibler les lymphocytes T exprimant l'antigène cible mènerait à la destruction des lymphocytes T modifiés initialement injectés (74).

Des études in vitro et précliniques ont montré que cette « lutte fratricide » était transitoire et que les lymphocytes T modifiés dirigés contre le CD5 réussissaient par la suite à se multiplier. Dans des modèles murins de xénogreffe, ces cellules CAR-T sont capables de reconnaître et de détruire des cellules T malignes, et de contrôler la progression de la maladie. Leur efficacité est cependant limitée en raison de la perte du CD5 à la surface des cellules cibles. Un essai clinique de phase I est en cours aux Etats-Unis (74).

Plusieurs méthodes sont utilisées en étude préclinique pour diminuer la « lutte fratricide » (75):

- bloquer l'expression du CD7 sur les lymphocytes modifiés à l'aide d'un Protein Expression BLocker (PEBL) ;
- créer une rupture du gène CD7 au sein de lymphocytes T exprimant le CAR sans compromettre leurs fonctions cytotoxiques.

5.2. Leucémie aigüe myéloblastique

La Leucémie Aigüe Myéloblastique (LAM) se distingue de la LAL par la prolifération de blastes issus de la lignée myéloïde (29).

Cibler le CD33, le CD123 et/ou le Natural Killer Group 2D Ligand (NKG2DL) pourrait être une stratégie de traitement de cette hémopathie.

5.2.1. CD33

Le CD33 est un antigène exprimé à la surface des progéniteurs myéloïdes, ainsi que des blastes myéloïdes dans 87% des cas (70).

Des cellules CAR-T anti-CD33 utilisées dans des modèles précliniques murins ont entraîné la destruction de toutes les cellules leucémiques myéloïdes humaines. En revanche une myélotoxicité sévère est observée en raison de l'atteinte simultanée de progéniteurs myéloïdes sains (76). L'utilisation d'un ARN messager comme méthode de transduction ex vivo des

lymphocytes T avec une expression transitoire du CAR anti-CD33 est en développement. Elle permettrait d'éviter une myélotoxicité à long terme et d'obtenir une réponse suffisante pour une GCSH allogénique.

5.2.2. CD123

Le CD123 est un marqueur intéressant de la LAM, présent dans 78% des cas. Il est également exprimé à la surface des progéniteurs et des cellules matures myéloïdes (70). Des cellules CAR-T bispécifiques anti-CD33 et anti-CD123 dont l'expression est transitoire ont montré une efficacité in vivo dans des modèles précliniques (77).

5.2.3. NKG2DL

Dans plus de deux tiers des LAM, le NKG2DL est exprimé à la surface des cellules leucémiques (70). Il présente l'avantage d'être spécifique des cellules tumorales, étant peu ou pas exprimé sur les cellules saines. Des cellules CAR-T anti-NKG2DL ont permis à un patient en rechute d'obtenir une rémission (78).

5.3. Myélome multiple

Le myélome multiple est un cancer de la moelle osseuse caractérisé par l'accumulation de plasmocytes clonaux tumoraux. Il est incurable, toute rémission obtenue étant suivie d'une rechute nécessitant une nouvelle chimiothérapie. Le décès survient généralement après 1 à 6 rechutes, avec une survie médiane de 8 à 10 ans (79).

Une cible potentielle des cellules CAR-T a été identifiée : le B Cell Maturation Antigen (BCMA) (80) . Un produit à base de cellules CAR-T anti-BCMA, le bb2121, est en cours d'essai pour le traitement du myélome multiple réfractaire ou en rechute et devrait prochainement obtenir une AMM. Quoique prometteur en termes d'efficacité, le taux de rechute après injection de ce nouveau traitement reste élevé (81) (82). D'autres cibles potentielles sont en cours d'exploration (83).

5.4. Tumeurs solides

Au vu de l'efficacité des cellules CAR-T dans le traitement de certaines hémopathies malignes, leur utilisation dans le cas de tumeurs solides représente un espoir considérable. Il existe aujourd'hui de nombreux essais cliniques précoces de cellules CAR-T dirigées contre des

antigènes tumoraux. Les résultats sont variables. Cibler la mésothéline (cancer de l'ovaire) et l'Antigène Carcino-Embryonnaire ou protéine CEA (tumeurs hépatiques et digestives) n'a pas permis d'observer de réponse objective, uniquement des stabilisations de la maladie (84) (85) (86). En revanche cibler le Récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor Receptor ou EGFR) exprimé dans les cancers des voies biliaires et du poumon non à petites cellules, l'antigène membranaire prostatique spécifique (Prostate-Specific Membrane Antigen ou PSMA ou l'antigène glucidique GD2 exprimé dans les neuroblastomes, a permis d'observer chez certains patients une rémission partielle voire une rémission complète (87) (88) (89) (90). Un essai a récemment rapporté une rémission complète chez un patient atteint d'un glioblastome après injections intracrâniennes répétées de cellules CAR-T dirigées contre IL-13R α . L'apparition de nouvelles tumeurs chez ce patient a cependant été observée après maintien en rémission durant 7,5 mois (91).

Malgré des résultats encourageants, l'efficacité des cellules CAR-T dans le traitement des tumeurs solides est limitée. Plusieurs facteurs sont en cause (92) :

- l'absence de spécificité des antigènes tumoraux qui sont également exprimés sur des tissus sains, entraînant un risque important de toxicité ;
- la perte d'expression de l'antigène cible par les cellules tumorales, entraînant une résistance ;
- la présence d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur : des lymphocytes T régulateurs, des cellules myéloïdes suppressives, des macrophages et la sécrétion de certaines cytokines réduisent l'activité des cellules CAR-T sur le site tumoral ;
- la difficulté des cellules CAR-T à pénétrer dans les tumeurs solides.

Des stratégies d'amélioration sont en cours de développement : association avec un inhibiteur du checkpoint ou avec un virus oncolytique, ajout de récepteur aux chimiokines, administration intra-tumorale des cellules CAR-T etc (92) (93).

5.5. Cellules CAR-T multispécifiques

Des cellules CAR-T multispécifiques se sont développées afin d'augmenter la reconnaissance spécifique des cellules tumorales et de réduire la toxicité sur les cellules saines. Elles permettent également de palier au risque de rechute due à la perte de l'antigène cible. Elles peuvent être de 2 types (70) :

- le CAR de la cellule T contient 2 domaines de liaison distincts, dits « en tandem » (TanCAR) (*figure 14*) ;
- la cellule T contient 2 CAR (dual-CAR) (*figure 15*).

Pour les tanCAR, les deux domaines de reconnaissance en tandem possèdent des spécificités antigéniques différentes (6).

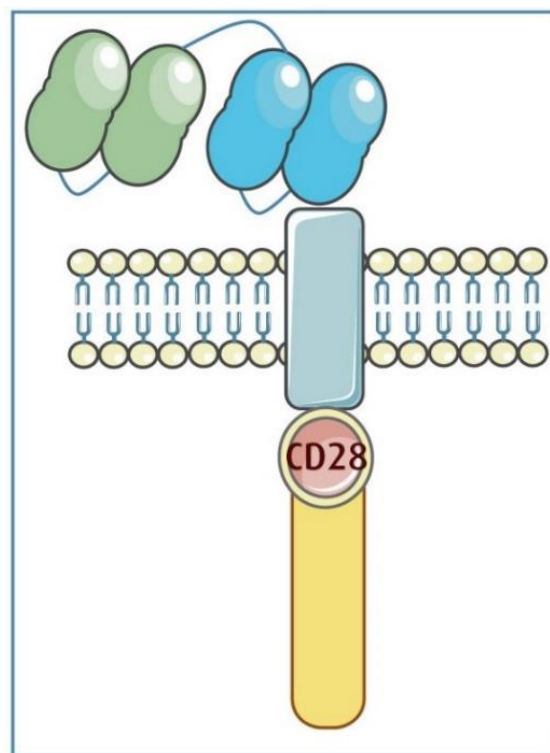


Figure 14 : Schéma représentatif d'un tan-CAR (6)

Dans le cas des dual-CAR, la liaison du lymphocyte T au premier antigène cible entraîne un signal d'activation de la transcription d'un gène qui code pour un 2^{ème} CAR qui cible un deuxième antigène spécifique de la cellule tumorale (94).

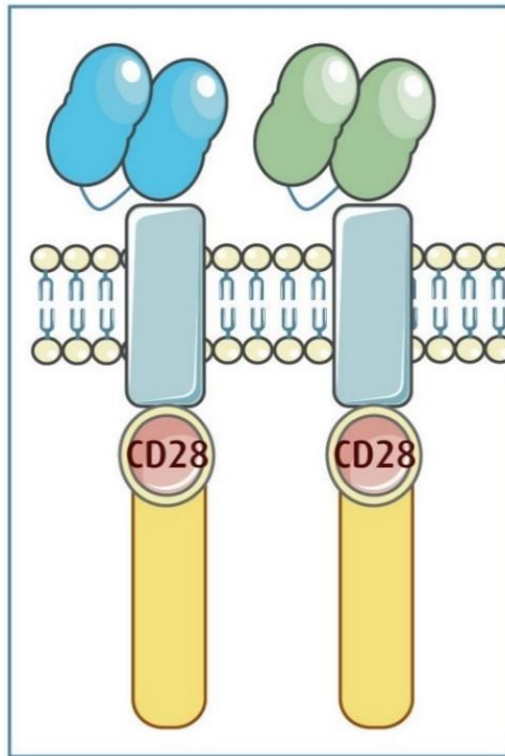


Figure 15 : Schéma représentatif d'un dual-CAR (6)

Dans les deux cas, c'est la reconnaissance spécifique des deux antigènes qui induit l'activation des cellules CAR-T. Le risque de rechute après injection de cellules CAR-T anti-CD19 serait dû à l'extinction des cellules CD19+ cibles et/ou la sélection positive de sous-clones CD19-déjà présents avant l'injection des cellules CAR-T. Les dual-CAR et tanCAR ciblant deux antigènes différents, ils permettraient ainsi d'éviter l'échappement tumoral dû à la perte de l'expression d'un antigène cible.

Deux cellules CAR-T bispécifiques sont actuellement en cours d'essais cliniques (95) :

- cellules CAR-T anti-CD19 et anti-CD20.
- cellules CAR-T anti-CD19 et anti-CD22.

5.6. Cellules CAR-T allogéniques

Les cellules CAR-T autologues présentent comme inconvénients une production longue et coûteuse, associée à une possibilité d'échec de fabrication. L'alternative idéale serait de produire des cellules CAR-T allogéniques, dites universelles, issues de donneurs sains. Leur fabrication est cependant complexe. Elle nécessite l'inactivation des TCR des lymphocytes, via

différentes techniques d'édition génomique (CRISPR, TALEN, ARCUS...), afin d'éviter un rejet de ces cellules par le patient (96). Plusieurs produits à base de cellules CAR-T allogéniques sont en cours d'étude clinique : UCART019 (NCT03166878), UCART123 (NCT03190278), UCART22 et UCARTCS1 (65).

Partie 2 : Une innovation de rupture

Les cellules CAR-T représentent une véritable innovation de rupture en santé, de par leur efficacité, leur statut réglementaire, leur prix ou encore leur circuit pharmaceutique complexe. Ces différents points seront détaillés dans cette partie.

1. Sur le plan réglementaire

1.1. Cadre réglementaire

La directive européenne 2003/63/CE introduit une nouvelle catégorie de médicaments biologiques : les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) (97). Par la suite, le règlement européen 1394/2007/CE, entré en vigueur le 30 décembre 2018, confirme le statut de médicament aux produits de thérapie génique, cellulaire, de l'ingénierie tissulaire et des produits combinant dispositifs médicaux et cellules ou tissus (98). Le don, l'obtention et le contrôle du tissu ou des cellules utilisés pour la fabrication des MTI restent soumis aux normes de qualité et de sécurité émises par la directive 2004/23/CE (99).

Devant l'essor de ces nouvelles thérapies, ce règlement européen vise à faciliter et stimuler la recherche et à assurer un accès au marché de tous les Etats-Membres de l'Union Européenne (UE). Ainsi, la procédure d'AMM est centralisée et un comité des thérapies innovantes a été créé à l'European Medicine Agency (EMA) pour améliorer l'évaluation de ces produits : le Committee for Advanced Therapies (CAT).

1.1.1. Médicament de Thérapie Innovante

Deux critères permettent de distinguer un MTI d'un Produit de Thérapie Cellulaire (PTC) (100):

- une modification « substantielle » réalisée au cours de la production des cellules,
- les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Si l'un de ces critères est applicable, le produit est considéré comme un MTI.

On entend par modification substantielle une « modification des propriétés biologiques initiales des cellules ou tissus ». Les manipulations suivantes ne sont pas considérées comme telles : le découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, vitrification. A noter qu'une succession de modifications, chacune non substantielle peut amener à un procédé de fabrication qui modifie les propriétés de cellules / tissus et ainsi constituer une modification substantielle.

Le MTI est, comme décrit précédemment, réglementé au niveau européen contrairement au PTC, réglementé au niveau national sur la base de la directive européenne 2004/23/CE. Le statut d'un produit peut évoluer suite à une modification du procédé de fabrication ou à un changement d'indication.

On distingue 4 classes de MTI :

- médicaments de thérapie génique
- médicaments de thérapie cellulaire somatique
- médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire
- médicaments combinés de thérapie innovante (association d'un MTI et d'un dispositif médical).

Le règlement européen 1394/2007/CE intègre également le Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement (MTI-PP). Un MTI-PP est un MTI fabriqué de façon ponctuelle selon des normes de qualité spécifiques et utilisé au sein d'un même Etat Membre, dans un hôpital, sous la responsabilité d'un médecin pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. Le statut de MTI-PP est applicable aux quatre classes de MTI citées précédemment.

En 2011, la loi française n° 2011-302 a intégré dans le Code de la Santé Publique (CSP) ce nouveau type de produits créé par le règlement européenne en tant qu'exemption hospitalière. Ces médicaments sont soumis au cadre réglementaire national et font l'objet d'une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Leurs conditions de fabrication doivent être conformes aux BPF. Les MTI-PP peuvent être produits dans tout établissement conforme aux BPF et qui possède le statut d'établissement pharmaceutique, mais aussi par des structures au sein des établissements de santé. Il peut s'agir, par exemple, de la fabrication d'un produit orphelin par un établissement en l'absence

d'alternative industrielle. Dans ce contexte, de nouvelles structures sont en développement en France, des plateformes de fabrication de MTI.

1.1.2. Cas des cellules CAR-T

Un produit est considéré comme médicament de thérapie génique s'il remplit les deux conditions suivantes (100):

- la substance active 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 ;
- l'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.

L'effet thérapeutique des cellules CAR-T résulte de l'insertion dans le génome des lymphocytes d'une séquence d'ADN recombinant, codant pour le CAR. Par conséquent, les cellules CAR-T entrent dans la catégorie des médicaments de thérapie génique et les produits Yescarta® et Kymriah® ont tous deux officiellement reçu la désignation de MTI (40) (33).

Les deux médicaments CAR-T sont également désignés comme « médicament orphelin », médicament utilisé dans le traitement de maladies rares, dans leurs indications respectives (101).

Le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) a rendu un avis sur Yescarta® et Kymriah® et leur statut d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM), compte-tenu de la modification rétrovirale des lymphocytes T. Le comité scientifique du HCB considère que le risque de dissémination du produit dans l'environnement et le risque qu'il présente pour la santé publique sont négligeables. Aucune mesure de confinement des patients traités n'est donc exigée (102) (103).

1.1.3. Programme PRIME

Le programme européen PRIority MEDicine (PRIME) de l'EMA créé en 2016 favorise le développement de thérapies innovantes. Il permet la mise en place d'une procédure d'AMM accélérée pour les médicaments dits prioritaires qui présentent un effet thérapeutique important dans une pathologie grave où la prise en charge actuelle est insuffisante (104)

Ainsi, les médicaments inclus dans ce programme disposent :

- d'un suivi continu personnalisé et continu du Comité de médicaments à usage humain (CHMP) ou du CAT,
- de recommandations des commissions impliquées dans l'obtention de l'AMM concernant le plan de développement et la stratégie réglementaire conseillée,
- des avis scientifiques permettant d'apporter des réponses aux interrogations sur les principaux axes de développement,
- d'une évaluation accélérée lors de la demande d'AMM (maximum 150 jours contre 210 lors d'une procédure classique).

En 2018, le tisagenlecleucel et l'axi-cel ont été les premiers médicaments à bénéficier de ce programme (105).

1.2. Qualification des établissements de santé

Depuis la mise sur le marché des deux produits CAR-T Kymriah® et Yescarta®, les établissements de santé français qui souhaitent dispenser et administrer ces médicaments doivent être spécifiquement qualifiés par le titulaire de l'AMM, Novartis et Gilead respectivement, et se déclarer auprès de leur Agence Régionale de Santé (ARS).

1.2.1. Par le titulaire de l'AMM

La qualification d'un établissement de santé a pour objectif de garantir la qualité de la prise en charge et la sécurité des patients traités par des cellules CAR-T.

Pour cela, le titulaire de l'AMM évalue les conditions d'utilisation du produit au sein du centre (infrastructures, équipements, réception, dispensation et administration du produit etc) et s'assure de la mise en place d'un système qualité et réalise des audits : rédaction de procédures, documents de traçabilité, liste du personnel qualifié, rôle de chacun etc. Cette qualification du centre par le titulaire lui-même est tout à fait notable dans la mesure où elle donne une pré-autorisation d'activité au futur centre.

Comme indiqué dans les RCP de Kymriah® et de Yescarta® (18) (19), le titulaire de l'AMM ne délivre le produit qu'aux centres hospitaliers qualifiés et uniquement si les professionnels de santé amenés à prescrire, dispenser et administrer celui-ci ont suivi un programme d'éducation. Il doit également s'assurer de la présence sur site, à disposition immédiate, des 4 doses de tocilizumab nécessaires pour chaque patient en cas de traitement d'un SRC.

Le programme d'éducation, dont le contenu et le format doivent être validés par l'Autorité nationale compétente, a pour objectifs de :

- faciliter l'identification et la prise en charge du SRC et les effets indésirables neurologiques graves ;
- garantir une prise en charge adéquate du SRC et des effets indésirables neurologiques graves ;
- faciliter la mise à disposition de toutes les informations pertinentes aux patients ;
- s'assurer que les effets indésirables sont signalés de manière adéquate et appropriée ;
- s'assurer que des instructions détaillées concernant la procédure de décongélation ont été fournies ;
- avant de traiter tout patient, s'assurer que 4 doses de tocilizumab par patient sont disponibles dans le centre.

Il s'adresse également aux patients afin de les informer sur :

- les risques de SRC et d'effets indésirables neurologiques graves ;
- la nécessité de signaler immédiatement tout symptôme à leur médecin traitant ;
- la nécessité de rester à proximité de l'endroit où le médicament a été administré pendant au moins 4 semaines après sa perfusion ;
- la nécessité de porter sur soi en permanence la Carte d'Alerte Patient.

La qualification d'un centre par le laboratoire repose essentiellement sur le standard JACIE (Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation). Le programme JACIE est un programme d'accréditation européen qui concerne la GCSH. Il est adapté du programme américain FACT (103).

Les premiers centres à être qualifiés sont ceux qui étaient auparavant impliqués dans les essais cliniques étudiant les cellules CAR-T : les hôpitaux parisiens Saint-Louis et Robert-Debré, et les hospices civils de Lyon, hôpital Lyon sud. Il est à noter que cette qualification par les firmes elles-mêmes leur a permis de maîtriser le cadencement de la production dans l'attente de l'ouverture de sites de fabrication en Europe.

Enfin, le fabricant est dans l'obligation de mettre en place des mesures de surveillance post-autorisation. Il doit ainsi conduire et soumettre une étude de recueil de données issues d'un registre de maladie pour les patients atteints de LAL ou de LDGCB. Il s'agit d'une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS). L'objectif de cette étude est d'évaluer

de manière plus approfondie la sécurité, y compris la sécurité à long terme, chez les patients traités par axi-cel ou tisagenlecleucel. Pour cela des rapports périodiques actualisés de sécurité, annuels et intermédiaires (tous les 5 ans), devront être fournis. Le rapport final des résultats de l'étude est prévu pour décembre 2038.

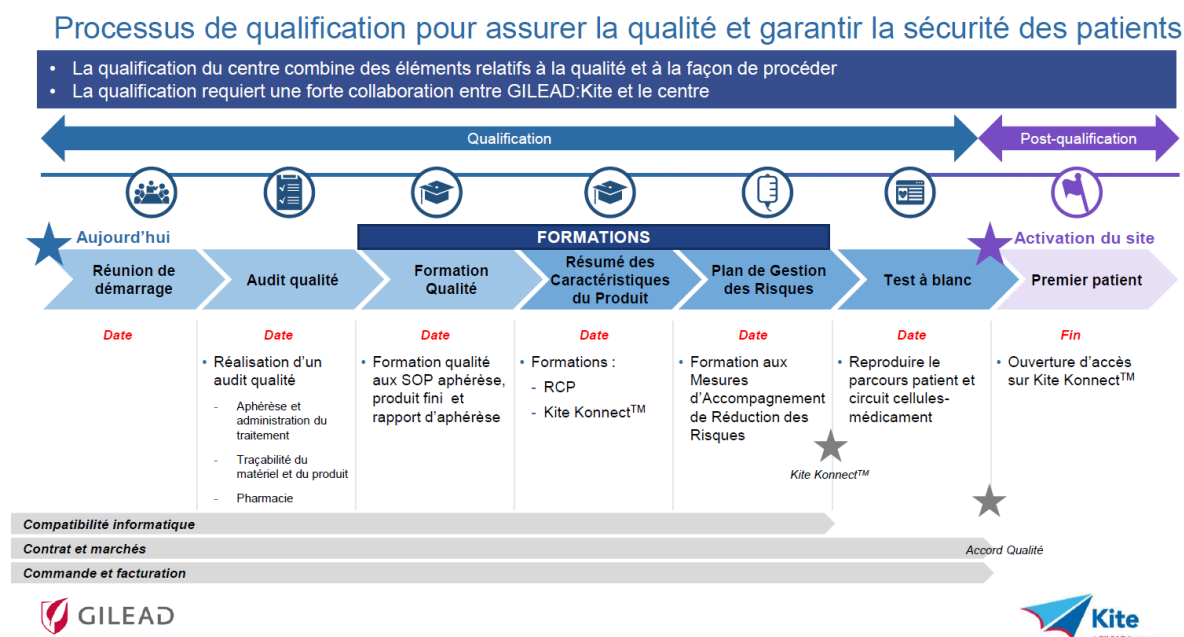


Figure 16 : Processus de qualification d'un centre par le laboratoire Gilead

1.2.2. Déclaration à l'Agence Régionale de Santé

L'arrêté du 28 mars 2019, publié au Journal Officiel le 10 avril 2019, limite l'utilisation des médicaments CAR-T aux établissements de santé répondant à un ensemble de critères, valides jusqu'au 31 décembre 2021, et met en place un régime de déclaration de cette activité à l'ARS (106).

Selon l'article 1^{er} de cet arrêté modifié par l'arrêté du 08 août 2019, les établissements concernés doivent (107):

- pour le prélèvement des lymphocytes :
 - être autorisés à prélever des cellules à des fins thérapeutiques conformément aux articles R. 1248 et suivants du code de la santé publique ; le stockage des cellules prélevées est organisé dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'autorisation de mise sur le marché,

- être autorisés pour les activités de soins mentionnées aux 8°, 15° et 18° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique : greffes de cellules hématopoïétiques, réanimation, traitement du cancer.
- pour l'administration des produits CAR-T :
 - disposer d'une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser des réunions de concertation d'hémo-oncologie en son sein afin de confirmer l'éligibilité du patient au traitement par cellules CAR-T ;
 - disposer d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante ou exerçant déjà cette activité avant l'entrée en vigueur du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux PUI ; celle-ci assure notamment la réception, la conservation, la reconstitution en vue de l'administration au patient ainsi que la dispensation des cellules CAR-T ; le cas échéant, elle peut organiser, sur la base d'une convention, avec un établissement ou organisme autorisé conformément aux dispositions des articles L. 1243-2, L. 4211-9-1 ou L. 4211-9-2, la conservation, la reconstitution ou la mise sous forme appropriée conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine nécessaires à la dispensation de ces médicaments ; la convention signée est transmise à l'ARS ;
 - disposer d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des cellules CAR-T ;
 - disposer sur place d'une unité de soins intensifs permettant l'accueil des patients traités par cellules CAR-T ; cette unité de soins intensifs doit être dotée d'un accès à une unité ou un secteur protégé comportant des chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de l'air ;
 - organiser ses activités cliniques pour permettre une accessibilité sur place et permanente à une activité de réanimation médicale ;
 - organiser ses activités cliniques pour permettre à un neurologue de procéder à l'évaluation initiale des patients traités par cellules CAR-T et d'être présent sur place

dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière de ces patients ;

- disposer d'un accès sur son site à des plateaux techniques permettant la réalisation d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ;
- disposer de protocole pour la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique cérébrale sur site ; l'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre à un radiologue d'interpréter l'IRM dans un délai compatible avec l'état clinique du patient ;
- organiser ses activités cliniques pour permettre une coordination immédiate et permanente entre hémato-oncologues, réanimateurs et neurologues formés à l'administration de cellules CAR-T et au suivi des patients traités par cellules CAR-T. ; les effectifs médicaux du service d'hémo-oncologie doivent être suffisants pour permettre une permanence médicale en toutes circonstances ; les réanimateurs doivent avoir une pratique régulière de l'intervention auprès de patients atteints d'hémopathies malignes ; les modalités d'évaluation périodique des patients, et de leur transfert sans délai vers l'unité de réanimation en cas de survenue d'évènement indésirable sont définies et connues des services d'hémo-oncologie et de réanimation ; l'établissement de santé identifie les neurologues et les modalités de leurs interventions pour une évaluation et une prise en charge des patients dans des délais compatibles avec leur état clinique ;
- tenir à disposition et prêts à l'emploi, les médicaments précisés par l'autorisation de mise sur le marché des cellules CAR-T.

Un nouveau décret relatif aux PUI a récemment été publié au journal officiel : le décret n°2019-489 du 21 mai 2019. Il modifie entre autres le régime d'autorisation des activités et liste celles comportant des risques particuliers dont l'autorisation est délivrée pour 5 ans. La reconstitution de spécialités pharmaceutiques telles que les MTI fait partie de cette liste. Le guide des BPF, qui intègre désormais les MTI, précise que l'étape de décongélation d'un MTI constitue une activité de reconstitution. Ainsi toute PUI exerçant une activité de reconstitution des cellules CAR-T devra être titulaire d'une autorisation mentionnant expressément cette activité ou

organiser cette activité avec un établissement ou organisme autorisé, sur la base d'une convention, comme le stipule l'arrêté du 28 mars 2019 modifié ci-dessus.

Les établissements de santé qui administrent des cellules CAR-T dans des indications pédiatriques doivent répondre aux critères cités précédemment dans le respect des dispositions en vigueur pour les prises en charge pédiatriques. Ils disposent de compétences et d'unités de soins pédiatriques spécialisées 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.

L'article 3 de cet arrêté indique que la prise en charge par l'Assurance Maladie (AM) est conditionnée:

- à la transmission, pour l'ensemble des patients éligibles, des données exhaustives dont les variables sont définies par les autorités compétentes ;
- au respect par les établissements de santé concernés des indications, des conditions et modalités de prescription, d'utilisation et d'information définies par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ou, à défaut, par celles définies par la Haute Autorité de santé.

Ainsi, les établissements de santé qui réalisent l'activité de prélèvement et/ou d'administration relative aux cellules CAR-T doivent au préalable se déclarer auprès de l'ARS territorialement compétente. Il s'agit d'un régime de déclaration, par conséquent cet établissement peut débuter l'exercice de cette activité sans délai. Toutefois, à défaut de déclaration en temps utiles, il s'expose au risque d'une absence de prise en charge du coût des traitements par l'AM.

Pour cela un dossier vérifiant tous les critères définis à l'article 1^{er} de l'arrêté devra être déposé (*annexe 1*). Pour un même établissement de santé, les demandes concernant les populations pédiatriques et adultes doivent être faites de manière distincte et seront traitées séparément. L'ARS assurera l'ensemble des contrôles relatifs au respect de la réglementation et procèdera à une visite de conformité de l'établissement de santé idéalement dans le mois suivant la réception du dossier de déclaration. La partie médicale est validée par le médecin référent oncologie et le médecin référent des greffes et des tissus de l'ARS ; la partie pharmaceutique est validée par le pharmacien référent de l'ARS.

La déclaration à l'ARS est indépendante de la qualification de l'établissement de santé par le(s) titulaire(s) de l'AMM. A ce jour, il n'est pas prévu de procédure de qualification des centres par les autorités sanitaires.

2. Sur le plan économique

En France, les dépenses de santé relatives aux traitements médicamenteux contre le cancer ne cessent d'augmenter. Cette hausse est le résultat de l'augmentation du nombre de patients traités, compte-tenu du vieillissement de la population, d'une meilleure prise en charge de ces patients ainsi que de l'émergence de thérapies innovantes de plus en plus coûteuses, notamment les médicaments CAR-T.

2.1. Historique

L'EMA a rendu en juin 2018 un avis positif pour l'AMM des deux médicaments CAR-T actuellement commercialisés. L'ANSM a par la suite délivré une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour chacun afin d'accélérer leur mise à disposition pour les patients français, dans l'attente de leur AMM européenne. Des ATU nominatives étaient d'ores et déjà accordées depuis début 2018 à la spécialité Kymriah®, nommée CTL019 durant les essais cliniques.

Une ATU nominative est demandée par le médecin prescripteur pour un patient nommément désigné et qui ne peut pas participer à une recherche biomédicale tandis qu'une ATU de cohorte est sollicitée par le laboratoire et est accordée à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats des essais cliniques menés afin d'obtenir une AMM. Dans le cadre d'une ATU, les médicaments sont pris en charge à 100% par l'AM. Ils sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, à titre gracieux ou contre une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire. Après octroi de l'AMM, la date de fin d'ATU de cohorte du médicament est fixée et celui-ci bénéficie du dispositif post-ATU, à condition que ce dernier dépose une demande d'inscription sur les listes ouvrant droit à leur prise en charge auprès du ministre chargé de la sécurité sociale dans le mois suivant l'octroi de l'AMM. Ce dispositif assure la prise en charge du médicament par l'AM au montant de l'indemnité fixée par le laboratoire

Durant leur mise à disposition sous ATU, les deux médicaments CAR-T ont été fournis aux hôpitaux à titre gracieux par les laboratoires. Ils ont obtenu une AMM européenne le 23 août 2018.

2.2. Prix et avis d'efficience des médicaments CAR-T commercialisés

Les prix de Yescarta® et Kymriah® revendiqués par les laboratoires sont très élevés, plus de 300 000€ par poche, et leur impact sur les dépenses de l'AM sera sans doute significatif. Ces deux produits ont donc fait l'objet d'une analyse de leur efficience par la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Cette dernière a émis de nombreuses réserves sur les médicaments CAR-T compte tenu du coût très élevé et des incertitudes concernant le prix pour obtenir un bénéfice clinique. De plus, ces produits ont un impact organisationnel important : les éventuels déplacements et/ou hébergements du patient à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant plusieurs semaines sont à prendre en compte.

Des données d'utilisation en vie réelle sont donc attendues sur l'ensemble des patients éligibles à ces médicaments et ceux effectivement traités en France : taux de réponse complète, survie sans évènement, survie globale, tolérance, traitements ultérieurs et qualité de vie.

a) Yescarta®

Selon l'avis de la CEEESP (108) :

- le produit Yescarta® est associé à un Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) de 114 509 € par année de vie pondérée à la qualité (QALY ou Quality-Adjusted Life Year), comparativement aux protocoles de chimiothérapies retenus d'après l'analyse de référence retenue, selon les hypothèses et choix méthodologiques retenus et au prix revendiqué par Gilead en considérant un horizon temporel de 20 ans ;
- le surcoût lié à la prise en charge de ce produit peut être estimé de façon certaine mais présente une forte incertitude en termes de gains de santé ; en effet, en fonction des choix méthodologiques retenus pour l'extrapolation de la survie de Yescarta®, le RDCR peut s'élever jusqu'à 372 081€/ QALY.

Cependant, beaucoup d'incertitudes subsistent et ne peuvent être quantifiées dans la modélisation proposée en l'absence de donnée disponible. Ces éléments conditionneront l'efficacité de Yescarta® dans son utilisation en pratique. Ces incertitudes portent sur :

- le profil des patients éligibles et qui seront effectivement traités et de la transposabilité des résultats de la population de l'essai clinique ZUMA-1, dont les critères d'inclusion étaient très sélectifs ;
- les potentiels retraitements par Yescarta® et traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs), non modélisés dans l'analyse présentée puisque l'hypothèse d'une guérison est retenue, mais qui ont pu être observés dans l'essai ZUMA-1 (près de 10 % des patients) ;
- le profil de tolérance à long terme, compte tenu du suivi relativement court dans l'essai ; en particulier la survenue d'une aplasie des cellules B chez les patients traités (11% des patients dans l'essai ZUMA-1), entraînant une hypogammaglobulinémie pouvant nécessiter un traitement substitutif par immunoglobulines sur une durée moyenne de traitement non connue ; faute d'information, une hypothèse de 12 mois de traitement a été posée pour les coûts de traitement qui ont été estimés à 2 564,55€ par mois ;
- l'impact organisationnel :
 - sur les inégalités sociales et territoriales (accès aux centres, hébergement y compris pour les familles/aidants...) tant en termes de qualité de vie que de reste à charge,
 - sur l'organisation hospitalière liée à l'administration et au suivi spécifique : les résultats de la présente évaluation reposent sur des hypothèses de coûts et d'équivalence avec des Groupes Homogènes de Malades (GHM) existants qui pourraient ne pas être vérifiées si une organisation hospitalière spécifique à l'administration et au suivi de ces thérapies devait être mise en place,
- la capacité de traitement d'une file active de patients, c'est-à-dire un maintien des délais de fabrication et de mise à disposition permettant de garantir un taux de patients initiant le traitement (leucaphérèse) et recevant effectivement l'administration de Yescarta® à environ 30 jours plus tard ;

- l'impact budgétaire, non public, qui est la conséquence d'un faible effectif de patients traités et en quasi-totalité imputable au prix considérablement élevé du Yescarta® revendiqué par Gilead,
- la proportion non négligeable de poches produites mais finalement non administrées aux patients ; dans son modèle, l'industriel fait l'hypothèse que l'ensemble des poches, y compris celles non administrées, sont facturées.

Le prix unitaire de Yescarta® publié au journal officiel du 13 juillet 2019 a été fixé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) à 327 000€ (*figure 17*). Ce médicament bénéficiait auparavant du dispositif post-ATU à un prix unitaire de 350 000€.

JORF n°0161 du 13 juillet 2019 texte n° 120				
Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale				
NOR: SSAS1920043V ELI: Non disponible				
En application, de la convention entre le comité économique des produits de santé et la société GILEAD SCIENCES et du I de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale , le tarif de responsabilité et le prix limite de vente pour la spécialité ci-après sont :				
Code UCD	Libellé	Laboratoire exploitant	Tarif de responsabilité HT par UCD (en €)	Prix de vente HT par UCD aux établissements de santé (en €)
34008 944 045 6 9	YESCARTA 0,4-2X100MN CELL POC	GILEAD SCIENCES	327 000,000	327 000,000

Figure 17 : (109)

b) Kymriah®

Pour les deux indications AMM de Kymriah®, la CEESP est d'avis que (110) (111):

- les évaluations médico-économiques soumises par l'industriel ne permettent pas de renseigner l'efficacité du tisagenlecleucel versus les chimiothérapies de sauvetage dans les indications de l'AMM :
 - o pour l'indication LAL B : compte tenu des réserves majeures émises sur l'utilisation des comparaisons deux à deux, la méthode de sélection des

fonctions de survie et le recours à deux experts anonymes, le RDCR estimé par l'industriel est invalidé ;

- pour l'indication LDGCB : compte tenu des réserves majeures émises sur l'estimation des données de survie du tisagenlecleucel, le RDCR du tisagenlecleucel versus les chimiothérapies de sauvetage ne peut pas être évalué ;
- aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel ; celle-ci aurait été utile pour documenter l'impact financier attendu ainsi que l'impact organisationnel de l'introduction de Kymriah® sur le marché pour l'AM au regard de la taille de la population cible de l'AMM et du prix très élevé demandé.

La CEESP émet les mêmes réserves que pour le produit Yescarta® détaillées ci-dessus au sujet du profil des patients éligibles et de ceux qui seront effectivement traités, des potentiels retraitements et des traitements ultérieurs (y compris pour les patients répondeurs), de la capacité de traitement d'une file active de patients et enfin de la proportion non négligeable de poches produites mais finalement non administrées aux patients.

Actuellement, le médicament Kymriah® bénéficie toujours du dispositif post-ATU avec un prix unitaire provisoire de 320 000€.

En juillet 2019, le médicament Kymriah® a fait l'objet d'une opposition au brevet devant l'Office Européen des Brevets (OEB) par les associations Médecins du Monde et Public Eye pour défaut d'activité inventive. Leur démarche vise à dénoncer les prix excessifs de ces nouveaux médicaments, protégés par un brevet qui empêche toute concurrence, et alerter sur les risques que cela pourrait engendrer sur l'accès aux soins (112).

2.3. Prise en charge par l'Assurance Maladie

a) Contexte

Depuis 2004, les établissements de santé, qu'ils soient publics ou privés, sont financés par la tarification à l'activité (T2A). Cette dernière repose sur la mesure de l'activité produite, qui aboutit à une estimation des recettes et détermine ainsi les ressources allouées aux établissements.

Il existe différents champs d'activité hospitalière : Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie (MCO) ; Hospitalisation A Domicile (HAD), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) et psychiatrie. Nous nous intéresserons ici au champ MCO.

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permet le recueil systématique de données médico-administratives sur un Résumé de Séjour Standardisé (RSS). Tout séjour hospitalier dans le secteur MCO d'un établissement de santé fait donc l'objet d'un RSS, constitué d'un ou de plusieurs Résumés d'Unité Médicale (RUM). Chaque RSS est classé, par un algorithme de classification, dans un unique GHM auquel est associé un (ou plusieurs) Groupe(s) Homogène(s) de Séjour (GHS). Le RSS du séjour est lié à un Fichier Complémentaire (FICHCOMP) par le numéro administratif du séjour patient. Ce FICHCOMP contient les éventuelles consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus associées au séjour. Les RSS sont ensuite anonymisés (Résumé de Sortie Anonyme) avant leur télétransmission sécurisée sur la plateforme e-PMSI. Celle-ci permet aux établissements de consulter le résultat de l'analyse de ces données, présenté sous forme de tableau qu'il leur faudra ensuite valider. Ces tableaux sont transmis aux services de tutelles (ARS, AM) et alimentent une base nationale de données du PMSI en MCO.

Le prix de chaque activité de MCO est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé via le mécanisme de ces GHS/GHM. Ainsi l'établissement de santé reçoit de l'AM un paiement forfaitaire global pour chaque GHS.

Enfin, les médicaments onéreux et les dispositifs médicaux implantables sont inscrits sur une liste fixée par arrêté ministériel : la liste en sus. Ils bénéficient d'une prise en charge par l'AM en sus des GHS. Ce dispositif vise à favoriser l'accès aux traitements innovants et coûteux.

a) Cas des médicaments CAR-T

En 2018, en l'absence de GHM et d'actes dédiés à la prise en charge des patients ayant un reçu un traitement CAR-T, les séjours de ces patients seront codés rétrospectivement et par assimilation afin que le groupage conduise au GHM « Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4 » (113).

En 2019, pour chaque séjour d'un patient traité par un médicament CAR-T, un surcoût est pris en compte. Pour cela tous les séjours à partir du 1^{er} mars 2019 doivent être codés en conséquence selon le guide méthodologique MCO 2019 et classés selon la fonction groupage selon la pathologie traitée. Chacun des séjours est donc valorisé à la hauteur du niveau de sévérité dont il relève. (114) Le RSS du séjour est accompagné du FICHCOMP ou

FICHCOMP-ATU, selon les cas. En effet, le médicament Yescarta® ne bénéficie plus du dispositif post-ATU, il est inscrit sur la liste en sus depuis le 8 juillet 2019 et est donc pris en charge par l'AM en sus des prestations d'hospitalisations.

Dans ce FICHCOMP ou FICHOMP-ATU, les médicaments CAR-T doivent être identifiés par leur code Unité Commune de Dispensation (UCD) (Kymriah® : 9439938, Yescarta® : 9439921). Ainsi un complément forfaitaire d'une valeur de 15 000€ s'ajoute à la valorisation GHS et permet de couvrir le surcoute associé au séjour du patient. Il s'applique uniquement aux spécialités Kymriah® et Yescarta® dans le respect de leurs indications AMM. En 2019 ce complément ne sera versé qu'aux établissements autorisés à prescrire et dispenser ces médicaments et dans la limite de la population cible de 400 patients (115).

Etape	Yescarta	Code GHM	GHS Libellé	GHS Prix
1	Prélèvement-Aphérèse	28Z16Z	Aphérèses sanguines, en séances	1 228,05 €
2	Transport International	Postes de couts spécifiques à <u>Axci-Cel</u> non considérés dans l'administration des CAR-T		
3	Modification/Expansion des lymphocytes T			
4	Transport International			
5	Stockage dans l'établissement hospitalier	« S009 Stockage » BHN 178 Référentiel des actes de biologie hors nomenclature		
6	Conditionnement par chimiothérapie+ Injection des cellules CART	17M151	Lymphomes et autres affections malignes <u>lymphoïdes</u> niveau1	1 810,82 €
		17M152	Lymphomes et autres affections malignes <u>lymphoïdes</u> niveau2	4 787,56 €
		17M153	Lymphomes et autres affections malignes <u>lymphoïdes</u> niveau3	8 234,75 €
		17M154	Lymphomes et autres affections malignes <u>lymphoïdes</u> niveau4	14 206,03 €
7	Séjours soins intensifs	REA	Supplément de soins intensifs	402,51 €/Jour
8	Séjours réanimation	REA	Supplément de réanimation	804,7 €/Jour
9	Biologie			
10	Imagerie			
11	Complément forfaitaire		Couvrir le surcoute associé au séjour/dans la limite de la population cible de 400 patients. (avis CT HAS 12/12/18)	15 000 €

Figure 18 : Consignes de codage pour les établissements ayant recours à des traitements de type cellules CAR-T : exemple du Yescarta® dans le cadre d'un LDGCB

De plus, les arrêtés du 30 avril et du 8 juillet 2019 subordonnent la prise en charge par l'AM de ces deux médicaments au recueil et à la transmission par les établissements concernés de certaines informations relatives à leur prescription. La transmission de ces informations devra être réalisée pour tout traitement initié à partir du 27 mai 2019.

Pour faciliter le recueil de ces informations, le logiciel CarTCells a été développé par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Il est destiné au service qui réalise la prise en charge du patient (figure 19) (115).

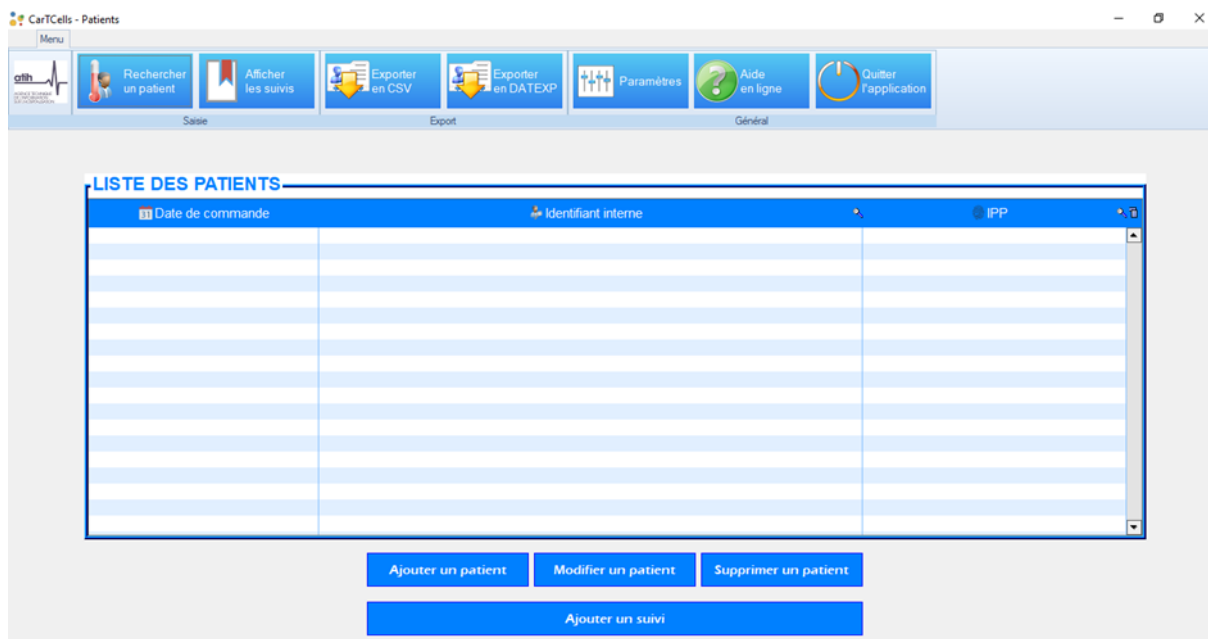


Figure 19 : Logiciel CarTCells développé par l'ATIH

Les informations à recueillir et transmettre sont détaillées ci-dessous :

- données à renseigner au moment de la commande du médicament (*figure 20*) :

Dénomination Commune Internationale et nom de spécialité tels qu'inscrits au Journal Officiel, code UCD, libellé UCD, laboratoire, centre d'origine identique du centre cellules CAR-T (OUI/NON), identifiant permanent du patient, nom de la spécialité prescrite, indication thérapeutique (lymphome non-hodgkinien ; leucémie aigüe lymphoblastique ; autre), nombre de lignes de traitement reçues avant indication cellules CAR-T (1 ; 2 ; 3 ; aucune ; inconnu) , patients ayant déjà reçu une GCSH (OUI/NON), date de commande au fournisseur, échelle de statut de performance-ECOG ou score de Karnofsky pour les enfants au moment de la commande.

Figure 20 : Données à renseigner au moment de la commande du médicament

- données à renseigner au moment où l'injection des cellules CAR-T a eu lieu et au plus tard 6 mois après la commande du médicament (figure 21) :

Traitement injecté au patient (OUI/NON ; préciser le motif de l'absence d'injection), dose de cellules CAR-T administrées (nombre de cellules), recours à un traitement de contrôle de la maladie (OUI/NON), échelle de statut de performance-ECOG ou score de Karnofsky pour les enfants au moment de l'injection, statut de la maladie avant la lymphodéplétion (pour les lymphomes : en rémission complète, en réponse partielle, stable, en rechute, en progression, ou en statut inconnu ; pour les LAL : réfractaire, en rémission complète moléculaire, en rémission complète hématologique, en rémission incomplète, ou en rechute), traitement administré au patient (tocilizumab : OUI/NON ; si oui : nombre de milligrammes prescrit, traitement préventif ou curatif).

Figure 21 : Données à renseigner au moment où l'injection des cellules CAR-T a eu lieu et au plus tard 6 mois après la commande du médicament

- Données de suivi à recueillir à 28 jours, 100 jours, 6 mois puis tous les 6 mois après l'injection (figure 22)

Date du contact (date à laquelle ces données ont été collectées), décès (OUI/NON ; si OUI : date du décès, décès lié à la toxicité des cellules CAR-T : OUI/NON), obtention d'une rémission (complète : OUI/ NON ; partielle : OUI/NON), progression de la maladie (OUI/NON), survenue d'effet indésirable ou de complication (figure 23), traitement prescrit au patient (immunoglobulines, tocilizumab, siltuximab).

Figure 22 : Données de suivi à recueillir à 28 jours, 100 jours, 6 mois puis tous les 6 mois après l'injection

Effets indésirables ou complications

☐ Transfert en réanimation

Syndrome de relargage des cytokines

Neurotoxicité

Cytopénies retardées

Indiquer si au-delà des 30 jours suivants l'injection d'un des médicaments définis au I de la présente annexe, il ya eu :

Neutropénie ou thrombocytopénie de grade 3/4 Anémie de grade 3/4

Œdème cérébral

Toxicité d'organe

Syndrome de lyse tumorale

AVC hémorragique

Aplasie médullaire

Hypogammaglobulinémie

Mutagénèse insertionnelle

Infection de grade 3-4

Cancer secondaire

Apparition de maladie auto-immune

☐ Autre effet indésirable ou complication

Figure 23 : Données de suivi à recueillir : effets indésirables ou complications.

Les données recueillies devront être validées par l'ARS correspondante via un tableau type OVALIDE (Outil de VALIdation des Données des Etablissements de santé).

2.4. Investissement financier des hôpitaux

Dans le cadre d'une réorganisation des PUI pour s'adapter au circuit complexe des médicaments CAR-T, celles-ci peuvent être amenées à investir dans de nouveaux locaux ainsi que dans de nouveaux équipements. Cela représente un coût financier non négligeable pour les PUI.

2.5. Rôle du service des achats

Les Etablissements Publics de Santé Français sont soumis aux règles du Code de la Commande Publique. Les médicaments CAR-T sont des médicaments onéreux qui doivent faire l'objet de procédures d'achats formalisées : appel d'offres ou marchés négociés. Une mise en concurrence des titulaires pourrait être envisagée pour les indications communes de façon à obtenir des tarifs inférieurs au tarif négocié entre le CEPS et le laboratoire. S'agissant de spécialités récentes disposant de particularités, la procédure utilisée est celle d'un marché négocié. L'acheteur doit être particulièrement vigilant sur la prévision des risques de facturation non couverts par l'AM. En effet, il est indispensable d'évaluer les responsabilités financières de l'établissement dans certaines situations où la poche ne peut être administré au patient alors qu'elle a été commandée

: raisons médicales ou décès du patient, défaut, dommage ou perte de poche... Dans ce cadre, une annexe à l'acte d'engagement doit figurer dans le contrat et doit être connue de tous les acteurs intervenant dans le circuit (prescripteurs, utilisateurs...).

3. Sur le circuit logistique du médicament

Le circuit logistique des médicaments CAR-T est complexe et constitue un réel enjeu pour la pharmacie hospitalière. Il est en effet nécessaire pour les PUI de se réorganiser afin de mettre en place ce nouveau circuit pharmaceutique, d'investir dans de nouveaux locaux et/ou équipements et de former le personnel concerné.

3.1. Identitovigilance

Les cellules CAR-T étant destinées à un unique patient identifié, l'intégralité du circuit exige une identitovigilance. Il s'agit d'un système de surveillance et de gestion des risques liés à l'identification des patients. Compte-tenu de l'essor probable des cellules CAR-T au cours des prochaines années, il est primordial d'établir des mesures d'identitovigilance afin de s'assurer que le traitement sera administré au bon patient.

3.2. Production des médicaments CAR-T

A ce jour, les lieux de production de Kymriah® et de Yescarta® se situent uniquement aux Etats-Unis, ce qui allonge le délai entre l'aphérèse et la réception du produit fini à la pharmacie du site.

Selon les derniers rapports périodiques de synthèse de Novartis et de Gilead publiés sur le site de l'ANSM, ce délai était de 30 jours en moyenne (n=17) pour Yescarta® au 31 décembre 2018, de 46,86 jours (n=7 dont 1 patient en attente d'administration du traitement) dans l'indication LAL et de 39,33 jours (n=12 dont 10 patients en attente d'administration du traitement) dans l'indication LDGCB pour Kymriah® (35) (43).

Afin de diminuer le temps de production, de nouveaux sites devraient prochainement ouvrir en Europe. Le laboratoire Novartis a récemment acquis le site de bioproduction CELLOfCURE situé aux Ulis, dans l'Essonne, ouvrant la possibilité d'un nouveau lieu de production de Kymriah® en France.

L'exportation du produit de leucaphérèse de la France vers le site de production aux Etats-Unis nécessite une autorisation d'exportation accordée par l'ANSM (116).

Les exigences des deux laboratoires diffèrent sur certains points. Ainsi pour Novartis le produit de leucaphérèse doit être congelé avant d'être exporté, contrairement à Gilead où le produit doit être envoyé à l'état frais.

3.3. Réception et stockage

Comme expliqué précédemment, la modification génétique des cellules CAR-T leur procure le statut de médicament ; de ce fait la réception, le stockage et la dispensation du produit sont sous la responsabilité d'un pharmacien hospitalier exerçant dans une PUI.

Le produit fini est cryogénisé et doit être conservé à de -120°C à -150°C selon le laboratoire dans sa cassette de protection (*figure 24*) (18) (19). Il est ainsi réacheminé vers le centre français dans un dry-shipper (*figure 25*). Le dry-shipper est un récipient cryogénique utilisé pour le transport sécurisé de matériel biologique à la température de l'azote liquide (-150°C). La matière poreuse de la paroi interne permet l'absorption de l'azote liquide pour éviter toute projection lors de l'ouverture du récipient. Il est également équipé d'un enregistreur de données afin de contrôler l'absence d'excursion de température à la réception du produit.

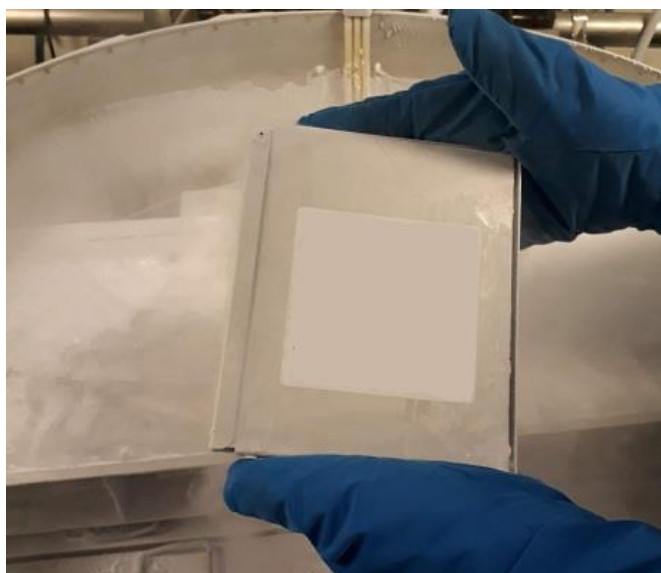


Figure 24 : Cassette de protection de la poche



Figure 25 : Transport en Dry-shipper

Cependant, le dry-shipper ne permet pas un stockage à long terme, la conservation des produits biologiques à température de l'azote étant effective jusqu'à ce que l'azote liquide absorbé par la paroi soit évaporé, soit quelques jours. Par ailleurs il doit être stocké dans un local ventilé et sécurisé. L'évaporation de l'azote liquide, et ce même dans une bonbonne isotherme, provoque une diminution de la proportion de dioxygène dans l'air ambiant d'un espace confiné, conduisant à un risque d'anoxie. L'installation d'oxymètres, reliés à une alarme sonore et visuelle, est donc vivement recommandée.

Au-delà de quelques jours, le stockage du produit fini requiert la présence de cuves cryogénisées sur site, ce qui est rarement le cas. La PUI peut soit investir dans l'installation d'une salle cryogénisée sécurisée, soit établir une convention de partenariat avec une Unité de Thérapie Cellulaire (UTC) ou un EFS et validée par l'ARS (116). A noter que dans le cas de Kymriah®, le stockage de la poche peut s'effectuer dans un congélateur sécurisé à -150°C avec suivi de température lié à une alarme. A l'origine, le RCP de Kymriah® ne mentionnait pas cette possibilité et recommandait uniquement un stockage à une température inférieure à -120°C dans un conteneur pour conservation cryogénique (type vase Dewar) dans la phase vapeur de l'azote liquide. Dans le cadre d'une qualification d'un Centre Hospitalier (CH) en

France par le laboratoire Novartis, cette option supplémentaire été validée par ce dernier et le RCP de Kymriah® a été modifié en conséquence.

Le stockage du produit dans un dry-shipper ou dans une cuve cryogénisée à la PUI nécessite la formation du personnel concerné.

3.4. Chimiothérapie de conditionnement

Une chimiothérapie de lymphodéplétion doit être administrée au patient avant l'injection du médicament CAR-T. Il a en effet été démontré durant les essais cliniques qu'une lymphodéplétion favorise l'expansion et la persistance des cellules CAR-T après injection et améliore ainsi le résultat clinique (45) (95).

Le schéma recommandé diffère selon le produit et l'indication :

- Yescarta® : cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse et de fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse les 5^{ème}, 4^{ème} et 3^{ème} jours avant la perfusion de Yescarta® (19).
- Kymriah® :
 - LAL : fludarabine 30 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 4 jours et cyclophosphamide 500 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 2 jours en commençant avec la première dose de fludarabine ;
 - LDGCB : fludarabine 25 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours et cyclophosphamide 250 mg/m² par voie intraveineuse par jour pendant 3 jours

Il est recommandé d'injecter Kymriah® dans un délai de 2 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie (18).

La chimiothérapie lymphodéplétive n'est toutefois pas indispensable si le taux de globules blancs du patient est inférieur à 1000 cellules par microlitre (mm³) une semaine avant la perfusion de Kymriah® ou Yescarta® (18) (19).

Elle ne doit être effectuée qu'après réception du médicament CAR-T sur site et vérification de son intégrité (absence de déchirure, d'entaille etc). Une collaboration étroite entre le laboratoire, la PUI, le service en charge du patient et, le cas échéant, l'UTC ou l'EFS est donc primordiale.

3.5. Décongélation et administration

Avant injection au patient, le médicament CAR-T doit être décongelé à 37°C puis conservé à température ambiante. Pour cela un dispositif médical sans eau ou un bain-marie, avec utilisation d'une sonde calibrée, peuvent être utilisés. La poche à perfusion doit être placée à l'intérieur d'une seconde poche stérile durant le processus afin de protéger les embouts/ports de connexion de toute contamination et d'éviter tout déversement dans l'éventualité peu probable où le sac se percerait. La décongélation dure 3 à 5 minutes environ, jusqu'à ce que la poche de perfusion ne contienne plus de glace visible.

Après décongélation, la durée de conservation de Kymriah® est relativement courte, le produit doit être administré au patient dans les 30 minutes. Celle de Yescarta® est de 3h, la perfusion doit cependant commencer dans les 30 minutes suivant la fin de la décongélation et la durée totale de la perfusion ne doit pas dépasser 30 minutes. Cette étape peut avoir lieu au lit du patient, à la PUI ou à l'EFS/UTC partenaire. La décongélation et la perfusion de Kymriah doivent être coordonnées et le circuit organisé en conséquence afin que le produit soit décongelé sur un lieu suffisamment proche du service en charge du patient. Cette étape nécessite de la prudence, la poche congelée étant particulièrement fragile (18) (19).

Une prémédication avant la perfusion du médicament CAR-T est recommandée afin de réduire le risque potentiel de réaction aigüe à la perfusion. Pour cela il convient d'administrer du paracétamol (500 à 1000 mg par voie orale selon le RCP de Yescarta®) et de la diphenhydramine (12 à 25 mg selon le RCP de Yescarta®), ou un autre antihistaminique H1, par voie orale ou intraveineuse dans les 60 minutes précédant l'injection. L'administration de corticoïdes est déconseillée, sauf en cas d'urgence engageant le pronostic vital, compte-tenu du risque d'altération de l'activité des médicaments CAR-T (18) (19).

Enfin, les médicaments Yescarta® et Kymriah® étant des OGM, la décongélation des poches doit se faire en confinement C1, hors Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) de type II si les poches ne sont pas ouvertes, bien que l'utilisation d'un PSM ou d'un isolateur soit recommandée. L'élimination des déchets doit être réalisée en suivant la filière des Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI), et être tracée (102) (103).

3.6. Suivi du patient

Comme expliqué précédemment, une surveillance des risques doit être réalisée après injection de cellules CAR-T. Pour rappel, les patients devront être suivis quotidiennement pendant 10

jours et devront rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion.

Les établissements de santé qualifiés à ce jour étant peu nombreux, l'administration du traitement et son suivi peuvent entraîner certaines contraintes pour le patient et la famille du patient, notamment dans le cas d'un patient pédiatrique.

4. Etat des lieux en France

4.1. Contexte

La mise en place du circuit des CAR-T et sa validation auprès des titulaires de l'AMM ainsi que des tutelles sanitaires constituent aujourd'hui un véritable défi pour les Centres Hospitaliers (CH) et les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC).

Un état des lieux a été réalisé en France en juillet 2019. L'objectif est de déterminer le nombre d'établissements de santé qualifiés et de mettre en évidence les éventuelles difficultés rencontrées lors de la mise en place du circuit et de sa validation par les laboratoires et les tutelles sanitaires.

4.2. Matériel et méthode

Dans un premier temps, un questionnaire sous forme de tableau Excel a été établi sur la base du circuit CAR-T et sur la qualification par chacun des laboratoires titulaires des AMM des deux médicaments CAR-T actuellement sur le marché : Gilead et Novartis (*tableau 4*). Il comprend plusieurs questions permettant de déterminer :

- si le centre est qualifié ou en cours de qualification
- si le centre est déclaré auprès de l'ARS
- les divers équipements de la PUI pour le circuit CAR-T
- les investissements, si cela a été nécessaire
- si une convention de partenariat a été établie avec un EFS ou une UTC
- l'activité au 31/06/2019 en termes de poches dispensées.

Ce questionnaire a été adressé par messagerie aux responsables commerciaux des laboratoires Gilead et Novartis.

Un second questionnaire a par la suite été établi et transmis par messagerie aux pharmaciens responsables du circuit CAR-T des CH ou des CLCC qualifiés, ou en cours de qualification, par Gilead et/ou Novartis (*tableau 5*). Les questions sont identiques mais dissociées selon le laboratoire. Une question a été ajoutée et porte sur la ou les éventuelle(s) différence(s) entre les deux processus de qualification par Gilead et Novartis.

Pour des raisons de confidentialité, nous appellerons les laboratoires A et B. De même pour les Etablissements de Santé (ES), qui porteront un numéro.

Questionnaire CAR-T cells : Etat des lieux des établissements hospitaliers													
Questions	Réponses												
Combien de centres hospitaliers en France sont qualifiés par votre laboratoire au 31/06/2019 ?													
TABLEAU A COMPLETER													
		Paris (préciser)	Lyon	Nancy	Rennes	Toulouse	Clermont- Ferrand	Nantes	Bordeaux	Marseille	Lille	Montpellier	Autres (préciser)
Qualification	O/N/En cours												
	Délai entre la demande par le centre et la qualification												
	Date de la qualification du centre												
	Date prévue de la qualification si en cours												
	Quelle est l'étape qui a nécessité le plus de temps ?												
Equipements	Salle ventilée (O/N)												
	Précisez la quantité si O et > 1												
	Cuve d'azote (O/N)												
	Congélateur -150°C (O/N)												
	Bain marie (O/N)												
	Dry shipper (O/N)												
Convention de partenariat	EFS (O/N)												
	Unité de thérapie cellulaire (O/N)												
Investissements	Des investissements ont-ils été nécessaires ? (O/N)												
	Si oui, lesquels ? Quel(s) coût(s) ?												
Activité au 31/06/2019	Nombre de poches indication pédiatrique												
	Nombre de poches indication adulte												

Tableau 4 : Questionnaire adressé aux laboratoires titulaires des AMM de Yescarta® et de Kymriah®

Questionnaire CAR-T cells : Etat des lieux des établissements hospitaliers	
TABLEAU A COMPLETER	
Qualification GILEAD	O/N/En cours
	Délai entre la demande par le centre et la qualification
	Date de la qualification du centre
	Date prévue de la qualification si en cours
	Quelle est l'étape qui a nécessité le plus de temps ?
	Avez-vous rencontré des difficultés ? (O/N)
	Si oui, lesquelles ?
Qualification NOVARTIS	O/N/En cours
	Délai entre la demande par le centre et la qualification
	Date de la qualification du centre
	Date prévue de la qualification si en cours
	Quelle est l'étape qui a nécessité le plus de temps ?
	Avez-vous rencontré des difficultés ? (O/N)
	Si oui, lesquelles ?
Quelle(s) différence(s) avez-vous observée(s) entre les 2 circuits (Gilead et Novartis) ?	
Déclaration auprès de l'ARS	O/N/En cours
Equipements	Salle ventilée (O/N)
Précisez la quantité si O et > 1	Cuve d'azote (O/N)
	Congélateur -150°C (O/N)
	Bain marie (O/N)
	Dry shipper (O/N)
Convention de partenariat	EFs (O/N)
	Unité de thérapie cellulaire (O/N)
Investissements	Des investissements ont-ils été nécessaires ? (O/N)
	Si oui, lesquels ? Quel(s) coût(s) ?
Activité au 31/06/2019 KYMRIAH (Novartis)	Nombre de poches indication pédiatrique
	Nombre de poches indication adulte
Activité au 31/06/2019 YESCARTA (Gilead)	Nombre de poches indication adulte

Tableau 5 : Questionnaire adressé aux pharmaciens
responsables des PUI des centres hospitaliers

4.3. Résultats

Les laboratoires A et B n'ont transmis aucune information pour des raisons de confidentialité. Les résultats détaillés ci-dessous sont uniquement issus des réponses des pharmaciens responsables des établissements de santé.

a) Qualification

En France, 10 établissements de santé au total (8 CHU et 2 CLCC) peuvent prescrire des médicaments CAR-T : Hôpital Saint-Louis (Paris), Hôpital Robert Debré (Paris), Hôpital Lyon Sud (Hospices Civils de Lyon), CHU de Montpellier, CHU de Rennes, CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) de Nancy, CHU de Nantes, CHU de Lille, Institut Paoli-Calmettes (Marseille) et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (*figure 26*).

Sur l'ensemble des établissements de santé français, 25% des CHU et 11% des CLCC sont qualifiés (*figures 27 et 28*).

Actuellement, 7 autres établissements, 6 CHU et 1 CLCC, sont en cours de qualification par les laboratoires A et/ou B.



Figure 26 : Cartographie des centres autorisés à prescrire des cellules CAR-T en France

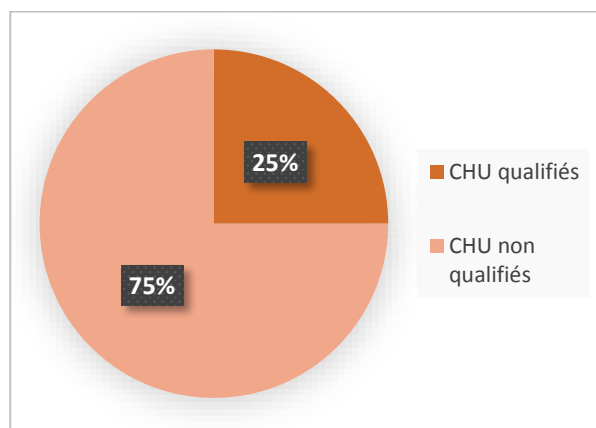


Figure 27 : Qualification des 32 CHU en France

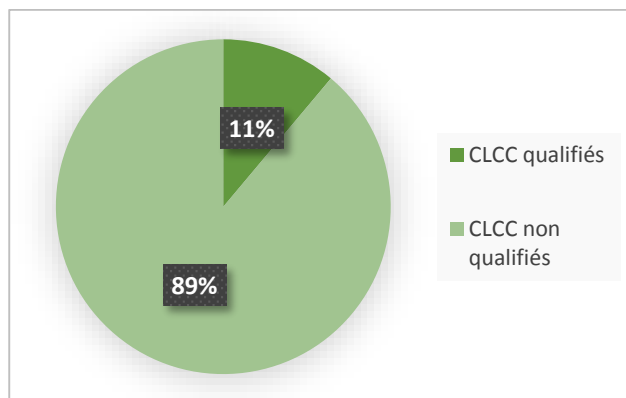


Figure 28 : Qualification des 18 CLCC en France

Sur les 10 établissements de santé qualifiés, 9 (90%) le sont par le laboratoire A dont 2 CLCC) et 5 le sont par le laboratoire B (dont 1 CLCC) (*figure 29*).

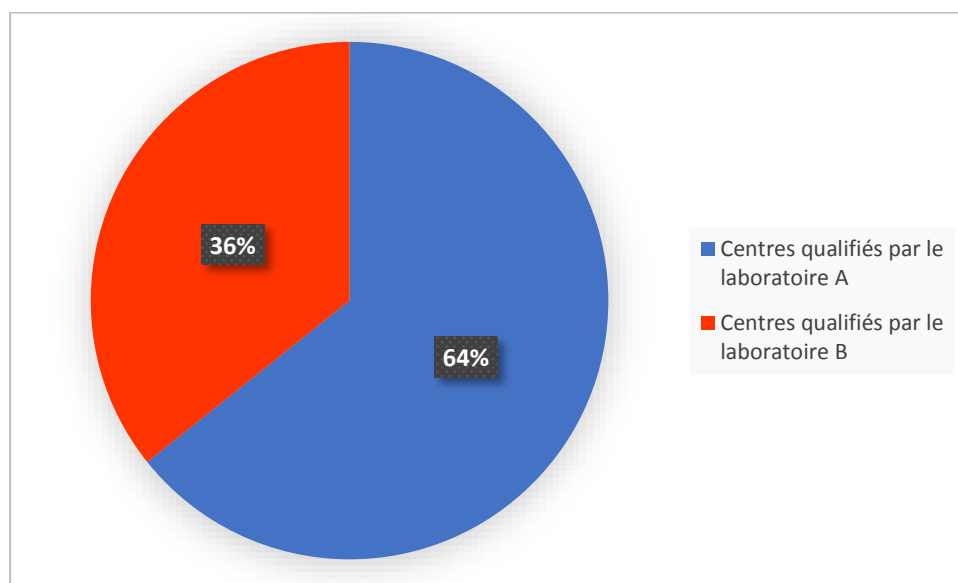


Figure 29 : Proportion d'établissements de santé qualifiés selon le laboratoire

Le délai médian entre la demande de qualification du centre et la qualification effective par le laboratoire A est de 6 mois [3 ; 8]. Pour ce qui est du laboratoire B, le délai médian est supérieur à 13,5 mois. Noter que les établissements déjà impliqués dans les essais cliniques du laboratoire B ont été qualifiés d'office par celui-ci et n'ont pas été pris en compte dans le calcul du délai médian.

D'après les réponses transmises par les centres, les étapes de la qualification par le laboratoire A les plus chronophages sont majoritairement la mise en place d'un système qualité avec rédaction des procédures (figure 30). La procédure de qualification par le laboratoire B est décrite comme étant plus souple sur les procédures et les exigences.

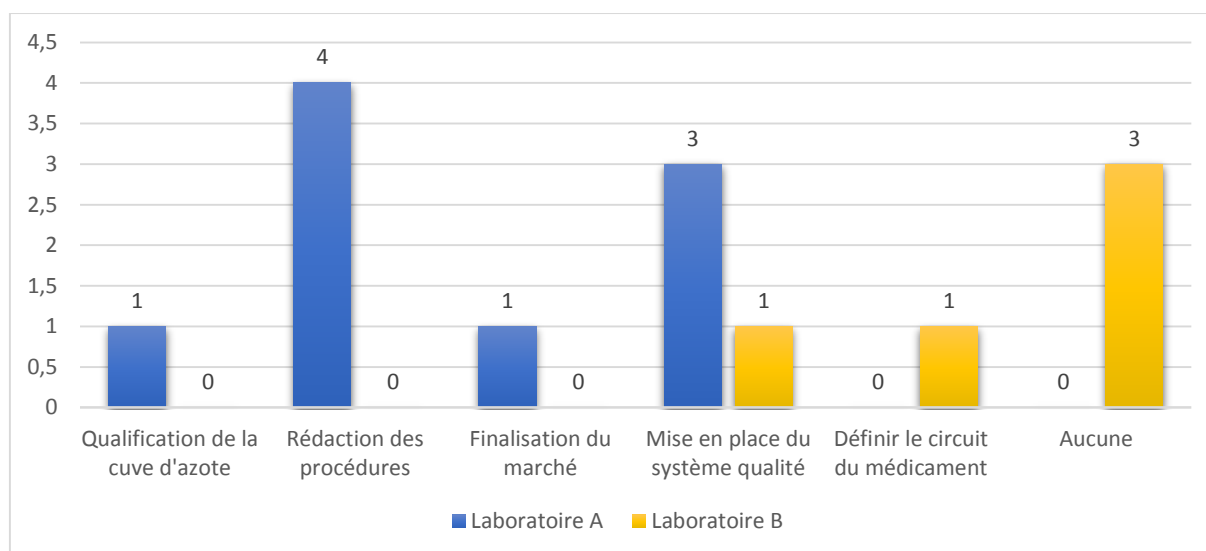


Figure 30 : Etapes les plus chronophages du processus de qualification selon le titulaire de l'AMM

b) Organisation des PUI et activité

Actuellement, les seuls centres qualifiés à la prise en charge par cellules CAR-T de la LAL B chez les enfants et jeunes adultes se situent à Paris (figure 31).

L'activité des centres enregistrée au 31/06/2019 est corrélée à la date de qualification par les laboratoires. Ainsi, les centres les plus actifs sont les premiers centres à avoir été qualifiés, pour certains immédiatement après l'ATU de cohorte accordée par l'ANSM le 17 juillet 2018.

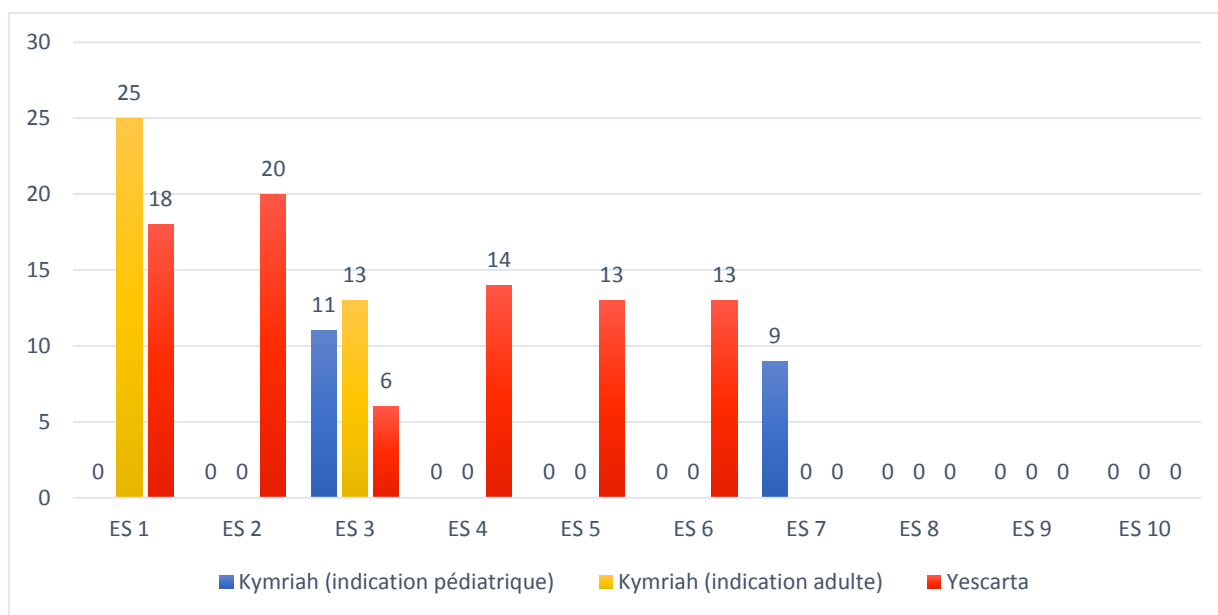


Figure 31 : Activité exprimé en nombre de poches fabriquées des établissements de santé selon le produit du 17/07/2018 au 31/06/2019

Parmi les centres qualifiés par les laboratoires A et/ou B, 40% ne se sont pas encore déclarés auprès de leur ARS (dossier en cours), notamment les ES 6 et ES 7 qui ont, respectivement, débuté leur activité depuis juillet 2018 et septembre 2018 (figure 32).

Il est important de souligner que les chiffres transmis par l'ES 3 correspondent à l'activité du centre du 01/01/2019 au 31/06/2019 (figures 31 et 32).

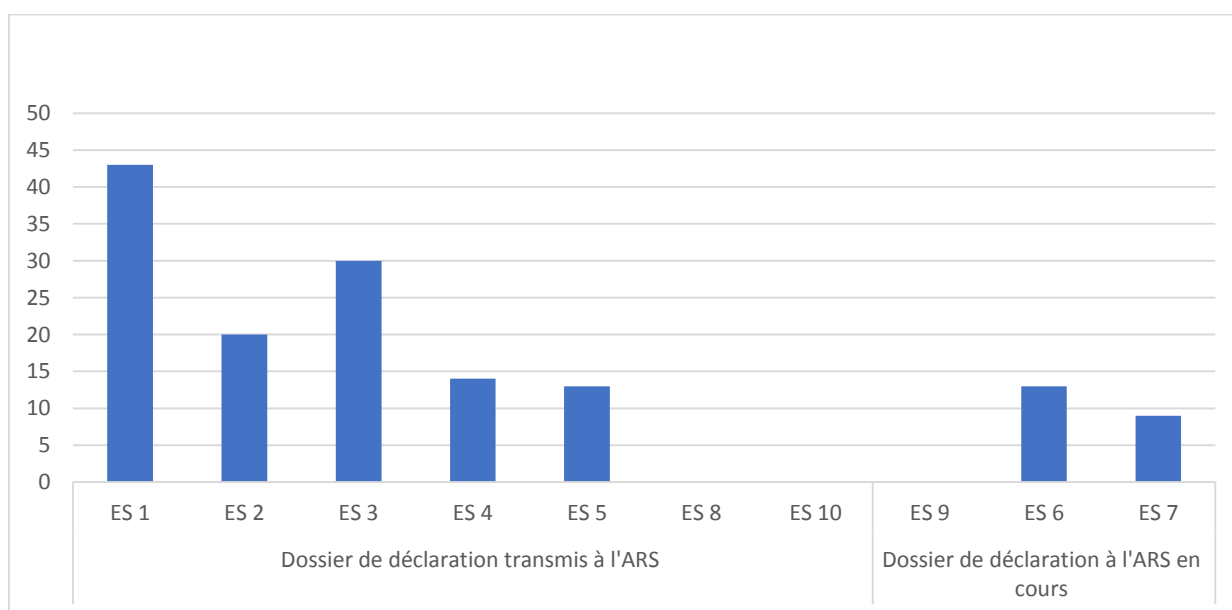


Figure 32 : Activité totale des établissements de santé du 17/07/2018 au 31/06/2019 et déclaration à l'ARS

La majorité des centres (42%) ont établi une convention de partenariat avec un UTC, contre 17% avec un EFS et 8% avec une autre PUI. Environ le tiers (33%) des établissements n'ont opté pour aucune convention de partenariat et ont choisi d'investir dans des locaux et/ou équipements.

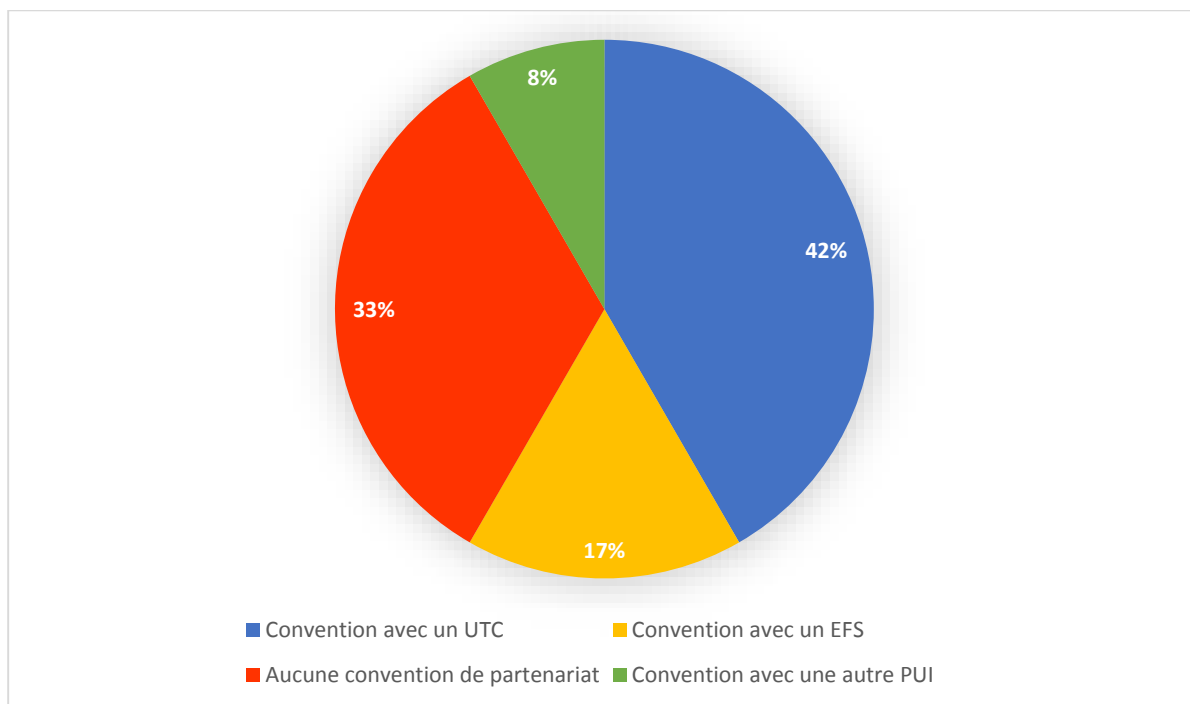


Figure 33 : Convention de partenariat des PUI des établissements qualifiés

Les principaux achats et/ou investissements des centres portent sur un ou plusieurs bain-marie(s), un dry-shipper ou autre dispositif et une ou plusieurs cuve(s) cryogénique(s). Le montant des investissements effectués par les PUI se situe entre 60 000€ et 325 000€.

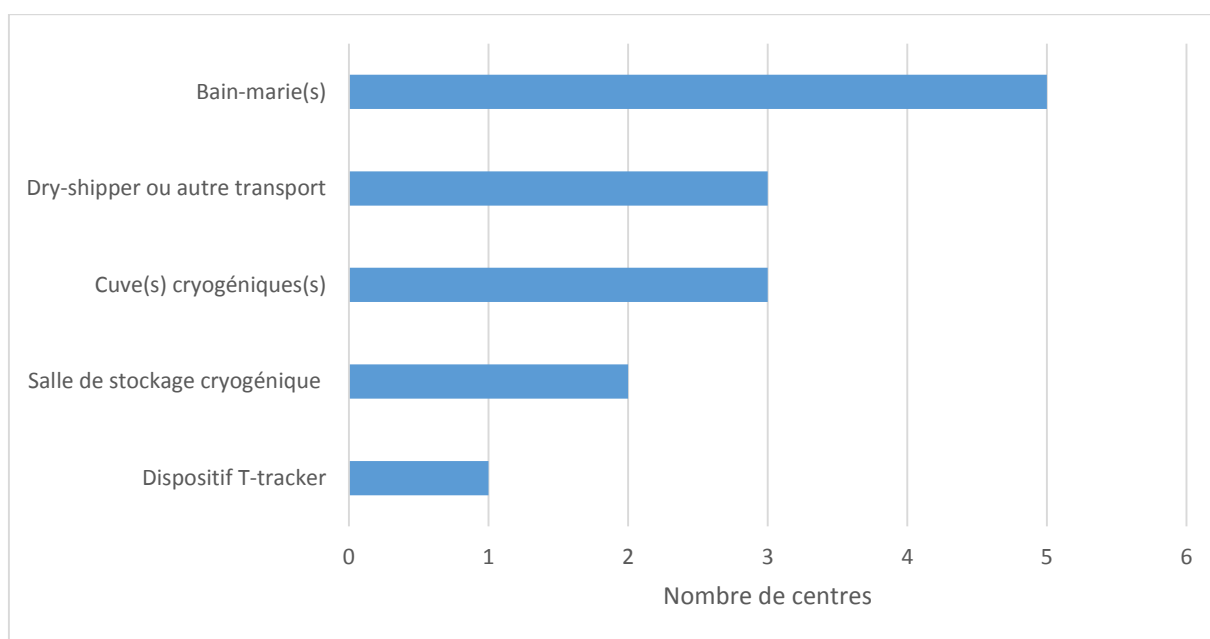


Figure 34 : Achats et/ou investissements des centres

Le dispositif T-tracker est un dispositif d'enregistreur de données mobile permettant un affichage en temps réel des niveaux de température être -200°C et $+50^{\circ}$. Il est utilisé pour le contrôle de la température des récipients cryogéniques.

Concernant les marchés des établissements de santé :

- les établissements parisiens ont fait un marché avec l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS)
- les CLCC ont fait un marché groupé CLCC
- les CHU ont fait un marché national avec UniHA

Pour tous les établissements il s'agit d'un marché négocié.

c) Point sur la région Provinces-Alpes-Côte d'Azur

Actuellement deux établissements en région Provence-Alpes-Côte d'Azur sont impliqués dans une activité en lien avec les médicaments CAR-T : 1 CHU et 1 CLCC. Le CLCC (ES 2) est qualifié depuis décembre 2018 par le laboratoire A et depuis avril 2019 par le laboratoire B.

Une convention est établie entre la PUI et l'UTC du centre. Le centre est déclaré auprès de l'ARS PACA et la visite de conformité est prévue pour fin septembre.

Le CHU est en cours de qualification par le laboratoire B, la finalisation est prévue pour le dernier trimestre de 2019. Le RCP de Kymriah® stipulait que le produit devait être conservé à une température inférieure à -120°C dans un conteneur cryogénique dans la phase vapeur de l'azote liquide. Dans le cadre de la qualification, le laboratoire B a validé le stockage de son produit dans un congélateur sécurisé à -150°C avec suivi de température lié à une alarme. Comme expliqué précédemment, le RCP de Kymriah® a été modifié en conséquence et précise aujourd'hui « conserver et transporter en dessous de -120°C, par exemple dans un conteneur pour conservation cryogénique (vase Dewar) dans la phase vapeur de l'azote liquide ». Si toutefois une future qualification par le laboratoire A était envisagée, la PUI devrait investir dans l'achat de cuves cryogéniques ou établir une convention de partenariat avec un EFS ou un UTC, le RCP de Yescarta® stipulant une conservation du produit à une température inférieure à -150°C.

Une convention de partenariat est d'autre part établie entre la PUI du CHU et l'UTC du CLCC dans le cadre des essais cliniques.

d) Conclusion

Cet état des lieux révèle un nombre actuel très restreint d'établissements de santé qualifiés à traiter des patients par un médicament CAR-T. La mise en place de ce nouveau circuit et sa qualification par les titulaires des AMM s'avèrent complexes, très chronophages, notamment l'instauration du système qualité, et parfois très coûteuses.

Discussion

La prise en charge de certains cancers hématologiques a considérablement évolué avec l'arrivée de nouveaux MTI : les cellules CAR-T. Ces médicaments de thérapie génique se sont montrés particulièrement efficaces dans le traitement des patients atteints d'une LAL B ou d'un LDGCB en rechute ou réfractaire aux traitements. Ils représentent une nouvelle opportunité de traitement et même de guérison pour ces patients. L'utilisation de cette nouvelle thérapie chez les patients comporte cependant des risques. Les cellules CAR-T entraînent fréquemment des effets indésirables potentiellement graves, voire mortels, tels que le SRC et une neurotoxicité caractéristique, qui nécessitent une prise en charge rapide et adéquate par les équipes médicales. De plus, le circuit logistique de ces nouveaux médicaments est complexe, depuis la leucaphérèse jusqu'à l'administration au patient et son suivi. Il nécessite une coordination renforcée entre les différents acteurs (laboratoires, PUI, services cliniques, établissements partenaires ...). Dans ce contexte, les centres souhaitant traiter des patients par des cellules CAR-T doivent au préalable être spécifiquement qualifiés par le ou les titulaires des AMM. L'objectif de cette qualification est de sécuriser le circuit de ses produits et de garantir une prise en charge optimale des patients. Un régime de déclaration à l'ARS d'une activité de traitement par cellules CAR-T a également été instauré. Les centres doivent ainsi se déclarer auprès de leur ARS via la constitution d'un dossier vérifiant tous les critères définis dans l'arrêté du 28 mars 2019. Sur un plan clinique, réglementaire, économique ou logistique, les cellules CAR-T sont considérées comme une véritable innovation de rupture dans le domaine de la santé.

Malgré le potentiel notable des cellules CAR-T, l'état des lieux réalisé met en évidence une capacité de prise en charge par cellules CAR-T limitée. Seulement 10 centres sont actuellement qualifiés en France. Ce nombre restreint peut s'expliquer par plusieurs raisons : la complexité du circuit, la qualification chronophage du centre et de son personnel, la nécessité de réorganiser les PUI et d'investir dans de nouveaux locaux et/ou équipements coûteux ou d'établir des conventions de partenariat avec un EFS, un UTC ou une autre PUI. Par ailleurs, le délai entre la demande de qualification d'un centre et sa qualification effective par le titulaire de l'AMM peut être long : délai médiane de 6 mois à plus de 13 mois selon le laboratoire. Le nombre limité de centres qualifiés peut être contraignant. Le traitement des patients par cellules CAR-T peut ainsi nécessiter une prise en charge à distance de leur domicile, d'autant plus que le délai entre

la leucaphérèse et l'injection du produit est de plus de 3 semaines et que le suivi post injection implique que le patient reste à proximité d'un centre qualifié pendant au moins 4 semaines.

Parmi les centres qualifiés, l'activité de 40% d'entre eux n'est pas encore officiellement déclarée aux tutelles sanitaires. L'implication des autorités sanitaires dans le circuit des cellules CAR-T s'est fait plus tardivement, laissant ce champ libre aux laboratoires. Dans ces circonstances il peut être rassurant de constater que la qualification des centres ne s'est pas déroulée de manière précipitée. Le nombre de centres qualifiés devrait toutefois augmenter d'ici peu, 7 centres étant actuellement en cours de qualification.

Conclusion générale

Les cellules CAR-T représentent un nouvel espoir dans le traitement des cancers. La recherche et leur développement au cours de ces dernières années ont permis la récente mise sur le marché de deux nouveaux médicaments : le tisagenlecleucel et l'axi-cel. Leur efficacité dans le traitement de la LAL B et du LDGCB offrent une nouvelle opportunité de traitement aux patients qui en sont atteints et qui sont malheureusement en rechute ou réfractaires aux traitements standards.

Il s'agit d'une réelle innovation de rupture dans le domaine de la santé, tant sur un plan réglementaire, économique, clinique ou logistique. Ces nouveaux médicaments ouvrent un nouveau champ de possibilités. De nombreux essais cliniques sont en cours, étudiant l'efficacité et la sécurité de cellules CAR-T dans la prise en charge d'autres cancers hématologiques tels que la LLC, le myélome multiple mais également dans la prise en charge de tumeurs solides. Le développement de cellules CAR-T allogéniques est également une perspective future.

Il existe cependant un manque de recul sur l'efficacité et sur la tolérance à long terme de l'utilisation des cellules CAR-T chez les patients. Un suivi sur une plus longue échéance est primordial pour s'assurer de la sécurité de ces médicaments de thérapie génique.

L'état des lieux réalisé en juillet 2019 sur la qualification des établissements de santé souligne la difficulté pour ces centres à mettre en place le circuit logistique des cellules CAR-T. Le processus est long et peut être très coûteux. L'arrivée potentielle de futurs nouveaux médicaments à base de cellules CAR-T produits par d'autres laboratoires que Gilead et Novartis pourrait davantage complexifier la qualification des centres.

Enfin, le coût de ces nouvelles thérapeutiques requiert un suivi rigoureux tandis que le coût global nécessite d'être évalué. Leur prix exceptionnellement élevé soulève des questions sur des inégalités dans l'accès aux innovations. Le suivi hospitalier et l'accompagnement ambulatoire à proximité du centre pendant les quatre semaines suivant la perfusion devraient faire l'objet d'une prise en charge adaptée, au risque d'augmenter les inégalités sociales et territoriales de santé.

Index des figures

Figure 1 : Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA)	17
Figure 2 : Immunité adaptative	17
Figure 3 : Mécanismes immunitaires contre la cellule tumorale	18
Figure 4 : Construction d'un CAR (6)	20
Figure 5 : Composition du scFv du domaine extracellulaire du CAR(9)	21
Figure 6 : Structure d'un TCR(6)	21
Figure 8 : Reconnaissance d'une cellule cancéreuse par un CAR ou un TCR (11)	22
Figure 9 : Les différentes générations de CAR (6)	23
Figure 10 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues (23)	25
Figure 11 : Leucaphérèse et isolation des lymphocytes T (25)	26
Figure 12 : Transduction virale ou transfection non virale (6)	27
Figure 13 : Exemple d'une poche de Kymriah®	28
Figure 14 : Toxicités du SRC (51).	40
Figure 15 : Schéma représentatif d'un tan-CAR (6).....	56
Figure 16 : Schéma représentatif d'un dual-CAR (6)	57
Figure 17 : Processus de qualification d'un centre par le laboratoire Gilead	64
Figure 18 : (109)	71
Figure 19 : Consignes de codage pour les établissements ayant recours à des traitements de type cellules CAR-T : exemple du Yescarta® dans le cadre d'un LDGCB	74
Figure 20 : Logiciel CarTCells développé par l'ATIH	75
Figure 21 : Données à renseigner au moment de la commande du médicament.....	76
Figure 22 : Données à renseigner au moment où l'injection des cellules CAR-T a eu lieu et au plus tard 6 mois après la commande du médicament	77
Figure 23 : Données de suivi à recueillir à 28 jours, 100 jours, 6 mois puis tous les 6 mois après l'injection	77
Figure 24 : Données de suivi à recueillir : effets indésirables ou complications.....	78
Figure 25 : Cassette de protection de la poche.....	80
Figure 26 : Transport en Dry-shipper	81
Figure 27 : Cartographie des centres autorisés à prescrire des cellules CAR-T en France.....	89
Figure 28 : Qualification des 32 CHU en France	89
Figure 29 : Qualification des 18 CLCC en France	90
Figure 30 : Proportion d'établissements de santé qualifiés selon le laboratoire.....	90

Figure 31 : Etapes les plus chronophages du processus de qualification selon le titulaire de l'AMM.....	91
Figure 32 : Activité exprimé en nombre de poches fabriquées des établissements de santé selon le produit du 17/07/2018 au 31/06/2019	92
Figure 33 : Activité totale des établissements de santé du 17/07/2018 au 31/06/2019 et déclaration à l'ARS.....	92
Figure 34 : Convention de partenariat des PUI des établissements qualifiés.....	93
Figure 35 : Achats et/ou investissements des centres.....	94

Index des tableaux

Tableau 1 : Algorithme de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines (18)	42
Tableau 2 : Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge (19) (47)	43
Tableau 3 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge (19)	48
Tableau 4 : Questionnaire adressé aux laboratoires titulaires des AMM de Yescarta® et de Kymriah®	86
Tableau 5 : Questionnaire adressé aux pharmaciens responsables des PUI des centres hospitaliers	87

Annexe 1 : Dossier de déclaration à l'ARS (PACA)



Déclaration de l'établissement de santé prévue à l'article 2 de l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'administration de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L1151-1 du code de la santé publique

Adresser une version papier à : Agence Régionale de Santé Provence Alpes Côte d'Azur
Direction de l'Offre de Soins
A l'attention du directeur de la DOS : Mr Ahmed El Bahri
132 bd de Paris – 13002 Marseille

Adresser une version dématérialisée en pdf à : elodie.cretel-durand@ars.sante.fr
laurent.peillard@ars.sante.fr
mireille.fontaine@ars.sante.fr

Nom de l'établissement de santé déclarant :

Représenté par (Nom, prénom du directeur) :

Site géographique du service d'Onco-Hématologie concerné (Nom, adresse, FINESS géographique) :

Personnes en charge de l'activité au sein de l'établissement déclarant ou structure(s) liée(s) par convention(s) :

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

- Mèl:
- Tél:

2- Référent administratif (Nom, prénom):

- Mèl:
- Tél:

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

- Mèl:
- Tél:

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

- Mèl:
- Tél:

La présente demande concerne (rayer les mentions inutiles) :

Adultes ou Pédiatrie

Estimation du nombre de cas annuels attendus :

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

Elle s'applique exclusivement aux traitements par des CAR-T Cells disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications suivantes :

- leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B
- lymphome à grande cellule B

Au 01/05/2019, cela concerne les deux spécialités pharmaceutiques suivantes :

YESCARTA® (axicatabtagene ciloleucel) commercialisée par le laboratoire GILEAD,
KYMRIAH® (tisagenlecleucel) commercialisée par le laboratoire NOVARTIS.

Les utilisations de CAR-T Cells pour toutes les autres pathologies et dans le cadre d'un essai clinique ou d'une ATU, demeurent régies par les circuits habituels de demandes spécifiques relevant de l'ANSM et du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation.

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

Les centres d'administration des CAR-T Cells en pédiatrie doivent répondre aux mêmes exigences que les centres traitant les adultes.

L'administration des CAR-T cells disposant d'une AMM n'est possible que si **l'ensemble des critères** prévus par l'arrêté du 28 mars 2019 modifié sont remplis par l'établissement de santé déclarant sus cité.

A noter que ces critères sont valides jusqu'au 31 décembre 2021.

Au vu de la déclaration, il appartient ensuite à l'ARS de contrôler le respect de ces critères (sur pièces ou sur site) et d'informer le déclarant par tout moyen écrit individuel qu'il satisfait ou non les conditions pour procéder à ces actes.

A défaut de déclaration en temps utiles, l'établissement de santé s'expose au risque d'une absence de prise en charge du coût des traitements par l'Assurance Maladie (voir conditions à l'article 3 de l'arrêté sus évoqué et l'arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale).

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 déclarant jusqu'au 31/12/2021 (voir arrêté pour le texte original)	OUI cocher la mention inscrite	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 propre Convention		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 propre Convention		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.

1. dispose d'une autorisation à pratiquer les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (art. R. 6122-25 (8°) et R. 6123-75 du CSP)			Préciser le nombre d'allogreffes de CSH réalisées (adultes vs pédiatriques) en 2016, 2017 et 2018. Préciser si votre établissement dispose d'une accréditation JACIE pour l'allogreffe de CSH.
2. dispose d'une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser des réunions de concertation d'hémo-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.
Option 3a. dispose d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante Dans ce cas, 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	En propre Convention		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 cette étape (PUI et/ou UTC).
Option 3b. La conservation et la reconstitution des CAR-T Cells est organisée dans les conditions prévues à l'art 5126-25 du CSP (donc par dérogation, dans une UTC)	Convention avec 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.
4. dispose d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques préalablement formées à la réception, la			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

conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T Cells			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 LTC.
5. accueille les patients traités par CAR-T Cells dans une unité de soins intensifs 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 UMI16) dont il dispose.
6. organise ses activités cliniques pour permettre une accessibilité sur place et permanente à une activité de réanimation médicale (art. R.6122-25 du CSP)			Décrire les modalités pratiques de cette organisation, notamment : - la connaissance préalable de l'équipe de réanimation, des patients recevant des CAR-T Cells; - la réservation anticipée au nom de lits en réanimation sur site ; si indisponibilité sur site, les modalités alternatives de réanimation ; - les modalités de transfert en réanimation (durée du transfert, type de transport utilisé).
7. dispose d'un neurologue			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 sur site de plateaux techniques permettant la réalisation d'imagerie par résonance 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 protocoles pour la réalisation d'une IRM cérébrale, 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/des protocole(s) d'IRM cérébrale. Décrire la disponibilité de l'IRM et des radiologues pour l'interprétation des images.
10. organise ses activités cliniques pour permettre une coordination immédiate et			Préciser les effectifs médicaux en hématologie-oncologie (nombre d'ETP de médecins, chefs de clinique, internes) susceptibles de prendre en charge des

permanente entre hématologue-oncologue, réanimateur et neurologue formés à l'administration de CAR-T Cells et au suivi des patients.			patients recevant des CAR-T Cells. Préciser les modalités de permanence médicale (24h/24, 7j/7 – garde ou ostreinte) 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 ostreinte/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. 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 PUH, notamment de manière anticipée avant l'administration de CAR-T Cells à un patient. * Au 01/05/2019, il s'agit en particulier de 4 doses de tocilizumab pour chaque patient pour la prise en charge médicamenteuse du SRC.
11. a à disposition et prêts à l'emploi, les médicaments précisés par l'AMM des CAR-T Cells			

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					
Interne en pharmacie	PUI					
Préparateurs en pharmacie	PUI					
Médecins	UTC					
Internes en médecine	UTC					
Technicien	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-pédiatries	Onco-hémato pédiatrique					
Internes en onco-hémato pédiatrie	Onco-hémato pédiatrique					
Puéricultrices	Onco-hémato pédiatrique					
I.D.E.	Onco-hémato pédiatrique					
Médecins réanimateurs pédiatries	Réa pédiatrique					
Internes en réa pédiatrique	Réa pédiatrique					
Puéricultrices	Réapédiatrique					
I.D.E.	Réapédiatrique					
Médecins neuro-pédiatries	Neuro-pédiatrie ou 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 l'organisation locale.*

- *Convention avec un autre établissement ou structure autorisée pour le prélèvement par apheresé 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'aphérésé dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'AMM ;
- Procédure de conservation des cellules prélevées par apheresé, 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);
- *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 ;
- 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.

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

Références bibliographiques

1. INCa. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) [Internet]. 2019 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
2. Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, Kochenderfer JN, Neelapu SS, Maus MV, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer*. 4 déc 2018;6(1):137.
3. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 25 juin 2015;125(26):4017-23.
4. Collège des Enseignants d'Immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie. 2ème édition. Elsevier Masson; 2018. 344 p.
5. Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. [Antitumor immunity and cellular cancer therapies]. *Med Sci (Paris)*. janv 2003;19(1):43-53.
6. Rubio M-T, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du Cancer*. 2018;105:S135-46.
7. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res*. 2017;5:22.
8. Dai H, Wang Y, Lu X, Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst*. juill 2016;108(7).
9. Cartellieri M, Bachmann M, Feldmann A, Bippes C, Stamova S, Wehner R, et al. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells for Immunotherapy of Cancer. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010;2010:1-13.
10. Leyfman Y. Chimeric antigen receptors: unleashing a new age of anti-cancer therapy. *Cancer Cell Int*. 2018;18:182.
11. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 5 mai 2016;14:73.
12. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 janv 1993;90(2):720-4.
13. Eshhar Z, Gross G, Waks T, Lustgarten J, Bach N, Ratner A, et al. T-Bodies: Chimeric T-Cell Receptors with Antibody-Type Specificity. *Methods*. 1 oct 1995;8(2):133-42.
14. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 2017;377(26):2531-44.
15. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 01 2018;378(5):439-48.

16. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):45- 56.
17. Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, Perna F, Kloss CC, Gunset G, et al. Structural Design of Engineered Costimulation Determines Tumor Rejection Kinetics and Persistence of CAR T Cells. *Cancer Cell*. 12 oct 2015;28(4):415- 28.
18. EMA. Kymriah, RCP [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf
19. EMA. Yescarta, RCP [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fr.pdf
20. Zhong X-S, Matsushita M, Plotkin J, Riviere I, Sadelain M. Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and CD8+ T cell-mediated tumor eradication. *Mol Ther*. févr 2010;18(2):413- 20.
21. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1145- 54.
22. Zhang L, Morgan RA, Beane JD, Zheng Z, Dudley ME, Kassim SH, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes genetically engineered with an inducible gene encoding interleukin-12 for the immunotherapy of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 15 mai 2015;21(10):2278- 88.
23. INCa. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Rapport [Internet]. 2018 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
24. Vairy S, Garcia JL, Teira P, Bittencourt H. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3885- 98.
25. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 17 mars 2017;4:92- 101.
26. Singh H, Huls H, Cooper LJ. A new approach to gene therapy using Sleeping Beauty to genetically modify clinical-grade T cells to target CD19. *Immunological reviews*. janv 2014;257(1):181.
27. Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, Schleef M, Schmeer M, Einsele H, et al. Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition from minicircle vectors. *Leukemia*. 2017;31(1):186- 94.
28. Kebriaei P, Singh H, Huls MH, Figliola MJ, Bassett R, Olivares S, et al. Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells. *J Clin Invest*. 01 2016;126(9):3363- 76.
29. Société française d'Hématologie. Hématologie, Chapitre 4: Item 312 – UE 9 Leucémies aiguës [Internet]. 3ème édition. Elsevier Masson; 2018. Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.lama.univ-amu.fr/epubreader/hmatologie15186912>
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia. Acute Lymphoblastic Leukemia. 2014;96.

31. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 20 sept 2015;33(27):2938 - 48.
32. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 20 août 2018;36(24):2514 - 23.
33. HAS. Avis CT Kymriah (LAL) [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal
34. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *British Journal of Haematology*. 2005;131(5):579 - 87.
35. Novartis. Résumé du rapport périodique de synthèse de Kymriah [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/KYMRIAH-1-2-x-106-nbsp-6-x-108-nbsp-cellules-dispersion-pour-perfusion>
36. Société française d'Hématologie. Hématologie, Chapitre 12: Item 316 – UE 9 Lymphomes malins [Internet]. 3ème édition. Elsevier Masson; 2018. Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.lama.univ-amu.fr/epubreader/hmatologie15186912>
37. HAS. ALD n° 30 - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_881776/fr/ald-n-30-lymphomes-non-hodgkiniens-de-l-adulte
38. Ouassou S, Herrak L, Achachi L, Nachite F, Znati K, Ftouh ME. Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin chez la femme: à propos de cinq cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 30 juin 2016 [cité 1 sept 2019];24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072861/>
39. Société canadienne du cancer. Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/more-types-of-nhl/primary-mediastinal-large-b-cell-lymphoma/?region=qc>
40. HAS. Avis CT Yescarta [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19
41. HAS. Avis CT Kymriah (LDGCB) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb
42. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2531 - 44.
43. Gilead. Résumé du rapport périodique de synthèse de Yescarta [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/YESCARTA-1-x-106-nbsp-2-x-106-nbsp-cellules-kg-dispersion-pour-perfusion>
44. Lamy de la Chapelle T. CAR T et LDGCB : données générales en vraie vie, résultats et facteurs prédictifs de toxicité - Congrès ASH 2018 [Internet]. 2018 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/direct-ash-2018/cart-dlbcl-donnees-generales-vraie-vie-resultats-facteurs-predictifs-toxicite>

45. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45- 55.
46. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 1 juin 2016;126(6):2123- 38.
47. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 10 juill 2014;124(2):188- 95.
48. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, Bouman-Thio E. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology.* 1 sept 2009;5(5):499- 521.
49. Panelli MC, White R, Foster M, Martin B, Wang E, Smith K, et al. Forecasting the cytokine storm following systemic interleukin (IL)-2 administration. *Journal of Translational Medicine.* 2004;2:17.
50. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 12 févr 2016;2016(1):567- 72.
51. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 30 2016;127(26):3321- 30.
52. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016;3:16011.
53. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 16 oct 2014;371(16):1507- 17.
54. Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood.* 23 nov 2017;130(21):2295- 306.
55. EMA. RoActemra, RCP [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
56. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 18 avr 2013;368(16):1509- 18.
57. HAS. Avis CT RoActemra [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872820/fr/roactemra-tocilizumab-immunosuppresseur
58. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 28 févr 2019;15:323- 35.
59. Frey NV, Levine BL, Lacey SF, Grupp SA, Maude SL, Schuster SJ, et al. Refractory Cytokine Release Syndrome in Recipients of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Blood.* 6 déc 2014;124(21):2296- 2296.
60. Medscape. CAR T-Cell Leukemia Trial Put on Hold After Two Deaths [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/865878>

61. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *JCO*. 17 juill 2017;35(26):3010–20.
62. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2018;15(1):47–62.
63. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 16 oct 2014;371(16):1507–17.
64. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1404–19.
65. ClinicalTrials [Internet]. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
66. Société française d'Hématologie. Hématologie, Chapitre 8: Item 315 – UE 9 Leucémie lymphoïde chronique [Internet]. 3ème édition. Elsevier Masson; 2018. Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.lama.univ-amu.fr/epubreader/hmatologie15186912>
67. Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2 sept 2015;7(303):303ra139.
68. EMA. Imbruvica, RCP [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_fr.pdf
69. Gill S, Frey NV, Hexner EO, Lacey SF, Melenhorst JJ, Byrd JC, et al. CD19 CAR-T cells combined with ibrutinib to induce complete remission in CLL. *JCO*. 20 mai 2017;35(15_suppl):7509–7509.
70. Dourthe M-É, Yakouben K, Chaillou D, Lesprit E, Dalle J-H, Baruchel A. CAR-T cells : indications actuelles en pédiatrie et perspectives de développement. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105:S147–57.
71. Shah NN, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Richards K, Delbrook C, Kreitman RJ, et al. Characterization of CD22 Expression in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2015;62(6):964–9.
72. Haso W, Lee DW, Shah NN, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Pastan IH, et al. Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 14 févr 2013;121(7):1165–74.
73. Till BG, Jensen MC, Wang J, Chen EY, Wood BL, Greisman HA, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood*. 15 sept 2008;112(6):2261–71.
74. Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 20 août 2015;126(8):983–92.
75. Gomes-Silva D, Srinivasan M, Sharma S, Lee CM, Wagner DL, Davis TH, et al. CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies. *Blood*. 20 2017;130(3):285–96.

76. Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, Klichinsky M, Aikawa V, Morrisette JJD, et al. CD33-specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia. *Leukemia*. août 2015;29(8):1637 - 47.
77. Cartellieri M, Feldmann A, Koristka S, Arndt C, Loff S, Ehninger A, et al. Switching CAR T cells on and off: a novel modular platform for retargeting of T cells to AML blasts. *Blood Cancer J*. août 2016;6(8):e458.
78. Sallman DA, Brayer J, Sagatys EM, Loney C, Breman E, Agaogué S, et al. NKG2D-based chimeric antigen receptor therapy induced remission in a relapsed/refractory acute myeloid leukemia patient. *Haematologica*. 2018;103(9):e424 - 6.
79. Société française d'Hématologie. Hématologie, Chapitre 9: Item 317 – UE 9 Myélome multiple [Internet]. 3ème édition. Elsevier Masson; 2018. Disponible sur: <https://www-elsevierlibrary-fr.lama.univ-amu.fr/epubreader/hmatologie15186912>
80. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, Yang S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2013;19(8):2048 - 60.
81. Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood*. 29 2016;128(13):1688 - 700.
82. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2 mai 2019;380(18):1726 - 37.
83. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7 + normal lymphocytes. *Blood*. 28 déc 2017;130(26):2838 - 47.
84. Katz SC, Burga RA, McCormack E, Wang LJ, Mooring W, Point GR, et al. Phase I Hepatic Immunotherapy for Metastases Study of Intra-Arterial Chimeric Antigen Receptor-Modified T-cell Therapy for CEA+ Liver Metastases. *Clin Cancer Res*. 15 juill 2015;21(14):3149 - 59.
85. Zhang C, Wang Z, Yang Z, Wang M, Li S, Li Y, et al. Phase I Escalating-Dose Trial of CAR-T Therapy Targeting CEA+ Metastatic Colorectal Cancers. *Mol Ther*. 03 2017;25(5):1248 - 58.
86. Tanyi JL, Haas AR, Beatty GL, Stashwick CJ, O'Hara MH, Morgan MA, et al. Anti-mesothelin chimeric antigen receptor T cells in patients with epithelial ovarian cancer. *JCO*. 20 mai 2016;34(15_suppl):5511 - 5511.
87. Guo Y, Feng K, Liu Y, Wu Z, Dai H, Yang Q, et al. Phase I Study of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Patients with EGFR-Positive Advanced Biliary Tract Cancers. *Clin Cancer Res*. 15 2018;24(6):1277 - 86.
88. Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci*. mai 2016;59(5):468 - 79.
89. Junghans RP, Ma Q, Rathore R, Gomes EM, Bais AJ, Lo ASY, et al. Phase I Trial of Anti-PSMA Designer CAR-T Cells in Prostate Cancer: Possible Role for Interacting Interleukin 2-T Cell Pharmacodynamics as a Determinant of Clinical Response. *Prostate*. 2016;76(14):1257 - 70.

90. Louis CU, Savoldo B, Dotti G, Pule M, Yvon E, Myers GD, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood*. 1 déc 2011;118(23):6050- 6.
91. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 29 2016;375(26):2561- 9.
92. Alcazer V, Delenda C, Poirot L, Depil S. Développement des CAR-T dans les tumeurs solides. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105:S178- 87.
93. Baybutt TR, Flickinger JC, Caparosa EM, Snook AE. Advances in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Solid Tumors. *Clin Pharmacol Ther*. janv 2019;105(1):71- 8.
94. Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, Walker WJ, McNally KA, Park JS, et al. Precision Tumor Recognition by T Cells With Combinatorial Antigen-Sensing Circuits. *Cell*. 11 févr 2016;164(4):770- 9.
95. Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, Kochenderfer JN, Neelapu SS, Maus MV, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer*. 4 déc 2018;6(1):137.
96. Yang Y, Jacoby E, Fry TJ. Challenges and opportunities of allogeneic donor-derived CAR T cells: Current Opinion in Hematology. nov 2015;22(6):509- 15.
97. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 159, 32003L0063 juin 27, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/eng>
98. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
99. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. 102, 32004L0023 avr 7, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>
100. ANSM. Guide ANSM : Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : Synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits. [Internet]. 2012 [cité 8 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-contexte-reglementaire-des-medicaments-de-therapie-innovante/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-contexte-reglementaire-des-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/0)
101. Public Health - European Commission. Community Register of orphan medicinal products [Internet]. Union Register of medicinal products. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a
102. ANSM. Décision d'autorisation de la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation portant sur un médicament à usage humain - KYMRIA (Tisagenlecleucel) [Internet]. 2018 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU->

arretees/Liste-des-ATU-arretees/KYMRIAH-1-2-x-106-nbsp-6-x-108-nbsp-cellules-dispersion-pour-perfusion

103. Chabannon C, Larghero J. Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. sept 2018;202(7):1431- 40.
104. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines [Internet]. 2018 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
105. Seimetz D, Heller K, Richter J. Approval of First CAR-Ts: Have we Solved all Hurdles for ATMPs? Cell Med. janv 2019;11:215517901882278.
106. JORF. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique. avr 10, 2019.
107. JORF. Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
108. HAS. Avis d'efficacité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19 [Internet]. 2019 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19
109. JORF. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. juill 13, 2019.
110. HAS. Avis d'efficacité KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LAL) [Internet]. 2019 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal
111. HAS. Avis d'efficacité KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB) [Internet]. 2019 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb
112. Médecins du Monde. Notre opposition au brevet Kymriah® [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.medecinsdumonde.org/fr/actualites/prix-des-medicaments/2019/07/01/notre-opposition-au-brevet-kymriahr>
113. ATIH. Notice technique n° 2-790-2019 du 24 décembre 2018- PMSI 2019 [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/notice-technique-pmsi-2019>
114. ATIH. Notice technique n° CIM-MF-205-3-2019 du 23 avril 2019 - Campagne tarifaire 2019 [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/notice-technique-campagne-tarifaire-2019>
115. ATIH. Notice technique n° ATIH-371-6-2019 du 22 juillet 2019 - Nouveaux recueils Traitements de type CAR-T cells [Internet]. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.departement-information-medicale.com/blog/2019/07/29/nouveaux-recueils-traitements-de-type-car-t-cells/>

116. Chabannon C, Larghero J. Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/es/article/1299109/prise-en-charge-des-cellules-car-t-au-sein-des-eta>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.