

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 11 septembre 2020

Par Mme PIETTRE Eugénie

CELLULES CAR T ET CANCER : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Christophe CARNOY

- Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de pharmacie (Université Lille)

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

- Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)
- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
- Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France)
- Ordre National des Pharmaciens : Membre élu du bureau du Conseil Central de la Section H.

Assesseur :

Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

- Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie (Université de Lille)
- Praticien Hospitalier, Chef de pôle des fonctions supports associées aux soins au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur :

Monsieur Nicolas MAHIEU

- Pharmacien diplômé de la Faculté de Pharmacie de Lille
- Diplômé d'un master II à l'Université Paris Dauphine
- Expert Médico-Economie et Pricing (Laboratoire Novartis)



Faculté de Pharmacie de Lille



Université de Lille

| | |
|---|------------------------|
| Président : | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président : | Damien CUNY |
| Vice-présidente Formation : | Lynne FRANJIÉ |
| Vice-président Recherche : | Lionel MONTAGNE |
| Vice-président Relations Internationales : | François-Olivier SEYS |
| Directeur Général des Services : | Pierre-Marie ROBERT |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

Faculté de Pharmacie

| | |
|--|-------------------|
| Doyen : | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : | Patricia MELNYK |
| Assesseur aux Relations Internationales : | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la Pédagogie : | Benjamin BERTIN |
| Assesseur à la Scolarité : | Christophe BOCHU |
| Responsable des Services : | Cyrille PORTA |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|----------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | ICPAL |

| | | | |
|-----|--------------|-----------|---------------------|
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Onco et Neurochimie |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | ICPAL |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | FOLIGNE | Benoît | Bactériologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Onco et Neurochimie |
| M. | MILLET | Régis | ICPAL |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY | Anne Catherine | Législation |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |

| | | | |
|-----|-------------|----------|----------------------------------|
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHERAERT | Eric | Législation |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | WILLAND | Nicolas | Lab. de Médicaments et Molécules |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-------------|--------------|----------------------------------|
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BOSC | Damien | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |

| | | | |
|-----|------------------|------------------|----------------------------------|
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| Mme | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence | Onco et Neurochimie |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Onco et Neurochimie |
| M. | FARCE | Amaury | ICPAL |
| Mme | FLIPO | Marion | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |

| | | | |
|-----|-------------|-----------|----------------------------------|
| M. | MORGENROTH | Thomas | Législation |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Onco et Neurochimie |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Onco et Neurochimie |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|------------|----------------------------------|
| M. | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|---------|--------------|
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie |



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse -

B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX Tel. :

03.20.96.40.40 - Télécopie :

03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à
leurs auteurs.**

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue dans ce travail et qui m'ont aidée à m'épanouir au cours de mes études.

Au professeur Cazin,

Merci de m'avoir guidée dans la rédaction de cette thèse et d'avoir toujours eu des conseils utiles pour l'améliorer.

A ma promotion de pharma, et plus particulièrement à Juliette, Laure, Ludivine, Margaux, Mathilde, Thomas, Charles, Christian, Gwendoline, Matthieu, Flo, Marie, Camille, Johanna Alexandre et Guillaume,

Merci d'avoir fait de ces études une belle aventure, c'était un immense plaisir de partager ces années avec vous !

A JM, merci pour ton soutien, ton temps et tes conseils toujours très précieux.

A mes différents maitres de stage,

Merci pour votre disponibilité et votre pédagogie, je suis très reconnaissante d'avoir appris à vos côtés. Merci également de m'avoir poussée à montrer le meilleur de moi-même au cours de ces expériences professionnelles.

Aux Professeurs Carnoy et Gressier et à Nicolas,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci pour votre éclairage.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 10 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 13 |
| LISTE DES TABLEAUX | 16 |
| LISTE DES FIGURES | 17 |
| INTRODUCTION..... | 19 |
| CHAPITRE I. DEFINITIONS | 21 |
| I. PRESENTATION | 21 |
| 1. <i>Le système immunitaire.....</i> | 21 |
| 2. <i>Interactions immunité-cancer.....</i> | 21 |
| 3. <i>Les mécanismes clés de la réponse immunitaire antitumorale</i> | 22 |
| 3.1. Les immunothérapies | 23 |
| II. APPROCHES POUR MODIFIER GENETIQUEMENT LES LYMPHOCYTES..... | 24 |
| 1. <i>Vecteurs viraux</i> | 24 |
| 2. <i>Vecteurs non viraux</i> | 25 |
| III. LES CELLULES CAR-T | 26 |
| 1. <i>Définition des MTI de thérapie génique et cadre légal.....</i> | 26 |
| 2. <i>Qu'est-ce qu'un CAR ?.....</i> | 27 |
| 3. <i>Les avantages des CAR par rapport aux TCR</i> | 29 |
| IV. PRODUCTION DES CAR-T | 29 |
| V. HISTORIQUE DES CELLULES CAR-T..... | 31 |
| VI. LES MALADIES ACTUELLEMENT TRAITÉES AVEC LES CAR-T CELLS | 34 |
| 1. <i>La leucémie aiguë lymphoblastique.....</i> | 34 |
| 2. <i>Le lymphome diffus à grandes cellules B</i> | 35 |
| CHAPITRE II. AUJOURD'HUI : ETAT DES LIEUX DE L'IMMUNOTHERAPIE PAR LES CELLULES CAR-T | 36 |
| I. ASPECTS INDUSTRIELS | 36 |
| 1. <i>La composition des CARs dans la thérapie cellulaire CAR-T : plusieurs générations</i> | 36 |
| 1.1. Première génération | 37 |
| 1.2. Deuxième génération | 38 |
| 1.3. Troisième génération | 38 |
| 2. <i>L'industrialisation de la fabrication des cellules CAR-T.....</i> | 39 |
| 2.1. Exigences de qualité et de suivi | 39 |
| 2.2. Les différentes approches..... | 40 |
| 2.2.1. L'approche autologue | 40 |
| 2.2.2. L'approche allogénique..... | 41 |
| 3. <i>Circuit des cellules CAR-T</i> | 42 |
| 3.1. Acteurs clés..... | 42 |
| 3.2. Aspects logistiques..... | 43 |
| 3.2.1. Sites habilités pour la fabrication..... | 43 |
| 3.2.2. Sites habilités pour la délivrance..... | 45 |
| II. ASPECTS CLINIQUES ET MEDICO-ECONOMIQUES | 46 |
| 1. <i>Thérapie cellulaire CAR T des tumeurs malignes à cellules B</i> | 46 |
| 1.1. Efficacité clinique des cellules CAR-T | 46 |
| 1.2. Multiplication et persistance des cellules CAR-T <i>in vivo</i> | 47 |
| 1.3. Problèmes de spécificité | 48 |
| 1.4. Rechutes après thérapie cellulaire CAR-T | 48 |
| 2. <i>Les effets indésirables et la toxicité de la thérapie cellulaire CAR-T</i> | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1. Syndrome de relargage des cytokines | 49 |
| 2.2. Toxicité neurologique | 50 |
| 2.3. Autres toxicités | 51 |
| 3. <i>L'accès au marché</i> | 51 |
| 3.1. Obtention de l'AMM | 51 |
| 3.2. Négociation du prix..... | 53 |
| CHAPITRE 3. DEMAIN : DEFIS MAJEURS ET PERSPECTIVES POUR LES ANNEES A VENIR | 57 |
| I. ASPECTS INDUSTRIELS | 58 |
| 1. <i>Vers une simplification des processus</i> | 58 |
| 1.1. Création de nouveaux centres de production..... | 58 |
| 1.2. Formation initiale et continue du personnel | 58 |
| 1.3. Semi-automatisation de la fabrication..... | 59 |
| 2. <i>Quatrième génération de CAR : les TRUCKS ou « armored CARs »</i> | 60 |
| 3. <i>Cellules CAR-T universelles</i> | 61 |
| II. ASPECTS CLINIQUES ET MEDICO-ECONOMIQUES | 62 |
| 1. <i>Améliorer l'efficacité</i> | 62 |
| 1.1. Améliorer la capacité de déplacement vers les sites tumoraux..... | 62 |
| 1.2. Améliorer la persistance <i>in vivo</i> | 63 |
| 1.2.1. Addition de nouveaux domaines co-stimulateurs..... | 65 |
| 1.2.2. Virus oncolytiques..... | 65 |
| 1.3. Utilisation de thérapies combinées | 65 |
| 1.4. Diversifier les cibles | 66 |
| 1.5. Les TanCAR..... | 67 |
| 1.6. Les multi-CAR | 68 |
| 2. <i>Elargir les applications cliniques</i> | 69 |
| 2.1. Tumeurs hématologiques | 69 |
| 2.2. Tumeurs solides | 69 |
| 2.2.1. Un exemple d'application | 71 |
| 3. <i>Améliorer la tolérance</i> | 71 |
| 3.1. Utilisation de gènes suicides..... | 71 |
| 3.2. Cellules CAR-T permutables | 72 |
| 4. <i>Identifier les patients répondeurs</i> | 73 |
| 5. <i>De nouvelles solutions pour le remboursement</i> | 73 |
| CONCLUSION | 76 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 78 |
| ANNEXES..... | 83 |

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASH : American Society of Hematology

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BLA : Biologic License Application

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CAR : Chimeric Antigen Receptor

CAAR : Chimeric Auto-Antigen Receptor

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CT : Commission de la Transparence

CTL : Cellules Cytotoxiques

CTNM : Cell Therapy Network Manager

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

EBV : Epstein Barr Virus

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EMA : European Medicines Agency

FAP : Fibroblast Activated Protein

EVA : Ethylène Vinyl Acétate
FDA : Food and Drug Administration
GVH : Greffon Versus Hôte
HCB : Haut Conseil en Biotechnologies
HTA : Health Technology Assessment
ICER : Institute for Clinical and Economic Review
ICR : Immune Checkpoint Receptor
IL : Interleukine
iNKT : invariant Natural Killer T
JORF : Journal Officiel de la République Française
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM : Leucémie Aigue Myéloïde
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
LT : Lymphocytes T
MDSC : Myeloid-Derived Suppressor Cells
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
NCI : National Cancer Institute
ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
OGM : Organisme Génétiquement Modifié
ORR : Objective Response Rate
PSM : Poste de Sécurité Microbienne
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QALY : Quality-Adjusted Life Year
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SRC : Syndrome de Relargage des Cytokines

TCR : T Cell Receptor

TIL : Tumeur Infiltrée par des Lymphocytes

TNF : Tumor Necrosis Factor

WT1 : Wilms Tumor 1

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Tableau

Tableau 1. Différences dans la conception, les matériaux et l'utilisation clinique des premiers produits de lymphocytes T CAR autologues approuvés par rapport aux autres lymphocytes T CAR (autologues et allogéniques) en cours d'essais cliniques.

Liste des figures

Figure 1. Structure d'un CAR.

Figure 2. Lymphocytes T du récepteur de l'antigène chimérique (CAR) et comment ils pourraient être utilisées dans les maladies immunitaires.

Figure 3. Production des lymphocytes T (LT) modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR).

Figure 4. Présentation du médicament Kymriah® (tisagenlecleucel).

Figure 5. Structure des trois premières générations de CAR.

Figure 6. Principales étapes de la fabrication des cellules CAR-T.

Figure 7. Calendrier de développement et d'approbation de Kymriah®.

Figure 8. Nombres d'essais cliniques portant sur des CAR-T par an depuis 2009 (au 10 mai 2020).

Figure 9. Grandes étapes et améliorations en cours pour les thérapies cellulaires par les CAR-T cells.

Figure 10. Illustration de la structure de base de 4 générations des cellules T chimériques de récepteur d'antigène (cellule CAR-T) et des cibles communes sur les cellules tumorales. Différents segments intracellulaires représentent différentes générations de cellules CAR-T.

Figure 11. Schéma d'une cellule CAR-T anti-CD19 allogénique et sa reconnaissance avec la cellule B.

Figure 12. Pistes pour améliorer le déplacement des cellules CAR-T vers les sites tumoraux.

Figure 13. Approches pour améliorer la persistance *in vivo*.

Figure 14. Différentes stratégies pour palier la perte d'antigène et l'hétérogénéité des tumeurs.

Figure 15. Structure des TanCARs avec deux scFv différents « main dans la main ».

Figure 16. Différentes approches pour surmonter l'immunosuppression induite par le microenvironnement tumoral.

Figure 17. La puissance destructrice des cellules CAR-T peut être ajustée et programmée en modifiant la concentration des molécules intercellulaires solubles.

Introduction

L'ASCO (American Society of Clinical Oncology), une société savante de portée mondiale, a publié en 2018 un post racontant l'histoire de Walter Styer. Cet américain âgé de 78 ans, atteint de leucémie lymphoïde chronique, a été un des premiers patients à être traité par une nouvelle classe de médicaments appelée "cellules CAR-T". Cette thérapie innovante, qui mêle thérapie génique et cellulaire, était alors à un stade très expérimental. Le patient, dont le cancer était à un stade avancé et réfractaire à plusieurs lignes de traitement, s'était à ce moment déjà préparé à mourir : « Même si les chances étaient contre moi, j'étais consolé par le fait que quoi qu'il arrive, que je vive ou meure, ce fut gagnant-gagnant pour moi. J'ai une foi solide : autant que je voulais avoir encore de nombreuses années à passer avec ma femme, Sarah, nos quatre enfants, six petits-enfants et six arrière-petits-enfants (et un autre en route), j'étais prêt à mourir ». Mais ce patient déclare aujourd'hui : " Je n'ai plus de cancer depuis 2012" (4).

Cet exemple n'est pas un cas isolé rapporté avec cette nouvelle thérapie génique. En effet, depuis une dizaine d'années, les essais cliniques montrent des rémissions complètes et durables dans des maladies très difficilement curables. De plus, les taux de rémissions atteignent des pourcentages jamais observés jusqu'alors.

Ainsi, du fait de son efficacité, ce nouveau type de traitement est en train de bouleverser complètement les stratégies thérapeutiques de certains cancers. Alors qu'elle était "prometteuse" il y a une petite dizaine d'années, cette thérapie est aujourd'hui considérée comme "une révolution en marche". Cependant, comme toute nouveauté, elle amène son lot d'incertitudes et il faut trouver les moyens de permettre à ce traitement de voir le jour, malgré les obstacles liés à son caractère exceptionnel, que je détaillerai par la suite. Ainsi, le développement des cellules CAR-T nécessite de convertir les succès observés lors des essais cliniques en des thérapies efficaces disponibles en thérapeutique.

Les cellules CAR-T ont démontré leur efficacité dans les tumeurs malignes des cellules B, conduisant à l'approbation par la FDA et l'EMA de l'axicaptagène ciloleucel en octobre 2017 et du tisagenlecleucel en mai 2018 pour les lymphomes à grandes cellules B après deux lignes de traitement. À la suite de ces récentes approbations réglementaires, le monde pharmaceutique fait maintenant face à un certain nombre de défis post autorisation de mise sur le marché.

Nous le savons, l'innovation permet aux industriels pharmaceutiques de mettre à disposition des patients des formes thérapeutiques innovantes et des nouvelles voies thérapeutiques pour répondre à des besoins non couverts. Mais, comme dans tous les domaines, l'innovation est également associée à un certain nombre d'incertitudes. Dans le cas des CAR-T cells, leur caractère exceptionnel et leur statut de thérapie génique amènent des défis au niveau de la production, de la mise à disposition et de la commercialisation de ces thérapies. De plus, la

toxicité qui leur est associée nécessite une administration dans des centres spécialisés et un suivi très précautionneux.

Les cellules CAR-T constituent donc une révolution thérapeutique, mais aussi un défi pour les industries pharmaceutiques. Dans quelles mesures cette innovation constitue-t-elle une rupture dans le monde pharmaceutique et quels sont les défis inédits qui lui sont associés ?

Pour répondre à cette problématique, je présenterai dans un premier temps les cellules CAR-T et le contexte dans lequel ils ont été mis au point. Je détaillerai ensuite l'état des lieux de l'immunothérapie par les cellules CAR-T, ainsi qu'une analyse des défis à venir selon les aspects industriels, cliniques et médico-économiques.

Chapitre I. Définitions

I. Présentation

1. Le système immunitaire

Il a pour rôle de protéger l'organisme contre ce que l'on appelle le « non soi ». Cela désigne les structures issues du milieu extérieur, mais aussi les structures du soi qui ont été modifiées.

Le système immunitaire est composé de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. L'immunité innée, ou naturelle, se déclenche rapidement, mais est dépourvue de mémoire. Elle fait intervenir des macrophages, des cellules iNKT (invariant natural killer T) et des lymphocytes $T\gamma\delta$.

L'immunité adaptative, appelée également spécifique ou acquise, est plus longue à se mettre en place (5 à 7 jours). C'est une immunité cellulaire et humorale médiée par les lymphocytes CD8+ dont l'activation est restreinte au CMH I. Un des mécanismes fondamentaux de l'immunité adaptative est la reconnaissance des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques, puis leur présentation au niveau des ganglions lymphatiques aux lymphocytes T afin de les activer. Un environnement contenant des molécules de co-stimulation et des cytokiniques est nécessaire pour favoriser la différenciation des cellules cytotoxiques (CTL). Les lymphocytes cytotoxiques vont alors cibler les cellules tumorales qui portent les antigènes et les détruire grâce à des molécules effectrices (perforine, granzymes) et à la sécrétion de cytokines comme le TNF.

Cette réponse, dite adaptative, est la plus efficace, mais aussi la plus complète car elle possède une "mémoire" qui permet au système immunitaire d'être plus réactif en cas de nouvelle rencontre avec l'antigène tumoral (5–7).

2. Interactions immunité-cancer

L'Immunité joue un rôle dans le cancer. Une des preuves de cela est que la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) dans la greffe allogénique permet l'éradication des cellules tumorales résiduelles. De plus, les Tumeurs Infiltrées par des Lymphocytes (TIL) sont en général de meilleur pronostic. L'IL2 est efficace dans le traitement du cancer du rein et du mélanome. De la même façon, certains traitements d'immunostimulation avec des antigènes tumoraux sont efficaces. Aussi, certains déficits immunitaires favorisent l'émergence de cancers. D'autre part, la réponse immune anti cancer existe puisque la vaccination préventive permet de s'immuniser contre certains cancers, et qu'il existe aussi une vaccination thérapeutique dans certains cancers, qui vient compléter les thérapies classiques (8).

Pour qu'une réponse immunitaire se déclenche, il faut que les acteurs de l'immunité reconnaissent des éléments du « non soi » qu'on appelle antigènes. Dans le cas du cancer, les antigènes peuvent être de différentes natures.

D'une part, les antigènes tumoraux peuvent être des antigènes exprimés dans l'organisme, qui ne sont normalement pas repérés par le système immunitaire. Dans cette catégorie, on trouve les antigènes exprimés dans les tissus différenciés normaux et surexprimés dans différents types de cancer, comme le CD19 dans certaines hémopathies malignes. Ces derniers sont la cible des premières CAR-T commercialisées. Ces antigènes tumoraux peuvent être également des antigènes tumoraux oncofoetaux, qui sont des protéines fortement exprimées dans les cellules cancéreuses et dans le tissu foetal mais pas dans les tissus adultes. Et enfin, il peut s'agir d'antigènes normalement présents sur les cellules saines mais présentant des défauts de glycosylation.

D'autre part, les antigènes tumoraux peuvent se présenter sous la forme de véritables néo antigènes. Cela regroupe les antigènes de virus transformants, appelés également virus oncogènes. Pour ces antigènes, il est possible de mettre au point un vaccin, car ils peuvent être caractérisés et ils ne sont pas présents sur les cellules saines. Il y a également les pathogènes associés aux tumeurs, ainsi que les antigènes résultant de mutations, ces dernières pouvant être à l'origine de peptides immunogènes (5).

3. Les mécanismes clés de la réponse immunitaire antitumorale

La réponse immunitaire antitumorale fait intervenir des mécanismes à la fois nombreux et complexes, qui mêlent immunité innée et adaptative.

Cependant, notre système immunitaire n'est généralement pas suffisant pour parvenir à maîtriser les cellules cancéreuses. En effet, celles-ci sont capables de mettre en place plusieurs mécanismes pour affaiblir notre système immunitaire et persister dans notre organisme. L'échappement immunitaire du cancer, ou « immunoediting » est un phénomène qui comprend trois phases. Il y a tout d'abord l'élimination, c'est-à-dire la reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire et la mort de ces cellules. Si toutes les cellules ne sont pas éliminées, on arrive à une phase d'équilibre avec une persistance de la tumeur et en parallèle une pression du système immunitaire pour éviter le développement de la tumeur. Enfin, on peut arriver à une phase d'échappement, lors de laquelle il apparaît un déséquilibre en faveur de la croissance tumorale dû à un épuisement immunitaire ou une émergence de variants tumoraux. C'est à ce moment-là que la tumeur apparaît cliniquement.

Différents mécanismes conduisent à cet échappement immunitaire du cancer. En premier lieu, il y a les mécanismes intrinsèques aux cellules tumorales. Celles-ci sont capables de diminuer leur antigénicité en exprimant faiblement leurs antigènes tumoraux ou en exprimant faiblement les molécules du CMH I, limitant ainsi la reconnaissance par les cellules de

l'immunité. Les cellules tumorales peuvent également échapper à la lyse par un mécanisme de blocage du complexe Fas/Fas Ligand. Une autre particularité des cellules tumorales est qu'elles peuvent induire une tolérance du système immunitaire *via* l'expression de la protéine PD-L1 qui n'est normalement présente que sur les macrophages et qui permet de moduler l'activation et l'inhibition des cellules du système immunitaire.

D'autre part, un microenvironnement immunosuppresseur est créé autour des cellules tumorales par la production de cytokines inhibitrices de l'immunité, à savoir l'IL-10, le TGF β et lesIDO actives sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les lymphocytes T CD8.

Enfin, on observe une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des tumeurs. Cette tolérance se traduit par une ignorance du système immunitaire lié à un défaut de présentation des cellules dendritiques. Elle se traduit également par une anergie liée à l'absence de signaux de costimulation, comme l'expression de la glycoprotéine MICA nécessaire pour activer les NK, et à une expression de LAG-3 et de CTLA4. L'expression de FasL par les cellules tumorales permet également d'induire l'apoptose des lymphocytes T. Ces cellules peuvent également induire l'expression de cellules régulatrices de l'immunité comme les LcTreg et les MDSC (myeloid-derived suppressor cells). Ces dernières sont des cellules de la lignée myéloïde avec une activité immunosuppressive par la production d'enzymes impliquées dans le métabolisme de l'arginine, ayant un effet immunosuppresseur sur le lymphocyte T (5,8).

Ainsi, l'option qui consisterait à injecter chez un patient atteint de cancer des lymphocytes T « naifs » pour améliorer son immunité antitumorale ne suffirait pas toujours à induire la mort des cellules tumorales. En effet, la haute tolérance aux antigènes tumoraux et le microenvironnement immunosuppresseur puissant induit par les cellules cancéreuses peuvent rendre cette stratégie inefficace (9).

3.1. Les immunothérapies

L'immunothérapie est une approche qui consiste à traiter une maladie en stimulant le système immunitaire du patient. Si l'on prend l'exemple du cancer, il ne s'agit pas de s'attaquer à la tumeur directement, mais de moduler le système immunitaire du patient afin de l'aider à reconnaître et détruire efficacement cette tumeur (6).

Ainsi, lorsqu'on stimule le système immunitaire, on obtient un contrôle tumoral. A l'inverse, si l'on supprime le système immunitaire, on observe un développement de la tumeur. Or, les cellules cancéreuses ont la faculté d'éteindre notre système immunitaire afin de pouvoir se développer. Le but de l'immunothérapie est donc de casser cette tolérance pour la tumeur. Cette thérapie permet alors de rétablir l'efficacité du système immunitaire (5).

Afin d'agir sur la réponse immunitaire normale du patient, plusieurs approches sont possibles dans le cas du cancer si on les classe en fonction de leur objectif. La première consiste à

stimuler la réponse immunitaire globale. Une autre option est de bloquer les signaux tumoraux spécifiques. Enfin, il est possible d'armer le système immunitaire contre la tumeur en cultivant, redirigeant et/ou stimulant les cellules T. Dans cette dernière approche, on trouve les vaccins thérapeutiques et la thérapie cellulaire par les cellules CAR-T (6).

Si l'on raisonne par technique, il existe 3 formes d'immunothérapies antitumorales qui sont les suivantes : la vaccination, l'utilisation d'immuno-adjuvants et les « thérapies ciblées » dans lesquelles on retrouve les anticorps monoclonaux et l'immunothérapie cellulaire (dont les cellules CAR-T) (5).

Ainsi, de nombreuses thérapies ont été développées ces dernières années pour renforcer le système immunitaire contre les tumeurs. Parmi celles-ci, on trouve l'immunothérapie adoptive à base de cellules T, qui permet de traiter les tumeurs malignes, et en particulier les cancers hématologiques. Cette thérapie innovante regroupe trois techniques : les lymphocytes infiltrant les tumeurs, les cellules T modifiées par le récepteur des cellules T (TCR) et les cellules T du récepteur de l'antigène chimérique (CAR-T cells). Les deux premiers modèles n'ont pas une efficacité notable par rapport à la thérapie CAR-T, car elles n'apportent pas de modification substantielle aux lymphocytes T (10).

II. Approches pour modifier génétiquement les lymphocytes

1. Vecteurs viraux

Le développement de la thérapie génique s'est heurté à une étape critique qui est la pénétration d'un gène à visée thérapeutique dans les cellules des patients. Aujourd'hui, dans 75 % des essais cliniques de thérapie génique, ce sont des vecteurs viraux qui sont utilisés. En effet, les virus ont la capacité exceptionnelle d'intégrer des acides nucléiques dans le noyau des cellules, et cette capacité de transport a été exploitée dans la thérapie génique.

Cependant, lors du début de l'utilisation des vecteurs viraux des accidents sont survenus, relativement rares mais de gravité importante. En effet, l'intégration de gène proches d'oncogènes a provoqué l'apparition de cancers chez certains patients, et, dans certains cas, les patients ont expérimenté des réactions inflammatoires incontrôlables. Les chercheurs ont donc essayé de mieux comprendre le mécanisme de l'intégration de l'ADN par les vecteurs viraux, ce qui a donné lieu à de nouveaux types vecteurs viraux plus sûrs. Les premiers vecteurs adénoviraux et gamma-rétroviraux ont ainsi été remplacés par les vecteurs lentiviraux et adéno-associés.

Au sein des vecteurs viraux, on trouve les vecteurs viraux intégratifs et non intégratifs. Dans les deux cas, ils subissent des modifications afin de neutraliser leur potentiel toxique et leur capacité de réplication notamment. L'ingénierie permet également de les rendre plus spécifiques et plus discrets afin qu'ils échappent au système immunitaire du patient.

Les vecteurs viraux intégratifs fonctionnent en insérant leur ADN, contenant le gène thérapeutique, dans les chromosomes de l'hôte. Lors des divisions cellulaires, le génome de la cellule mère contenant le gène thérapeutique sera transmis aux cellules filles, permettant la persistance du pouvoir thérapeutique des cellules. Les vecteurs lentiviraux font partie de cette catégorie de vecteur viraux ; ils sont issus de virus humains comme le VIH, débarrassés leur pouvoir pathogène.

Le développement des vecteurs viraux non intégratifs s'est fortement accéléré ces quinze dernières années et ils comprennent notamment les virus adéno-associés. Ces vecteurs viraux non intégratifs sont privilégiés lorsqu'il s'agit d'intégrer *in vivo* de l'ADN à des cellules qui ne se divisent plus. En effet, ces vecteurs sont efficaces et mieux tolérés, car ils intègrent le gène thérapeutique dans la cellule de l'hôte, mais sans l'insérer dans ses chromosomes. Le gène thérapeutique disparaît donc avec la mort de la cellule. En revanche, un des facteurs limitant à l'utilisation des virus adéno-associés est le risque que le patient ait été exposé préalablement à ce virus et qu'il ait développé des anticorps contre celui-ci. De plus, le fait que ce vecteur déclenche une réponse immunitaire oblige à associer un traitement immunomodulateur à la thérapie génique (9).

2. Vecteurs non viraux

Les vecteurs viraux pouvant poser des problèmes de sécurité et de complexité, les chercheurs développent en parallèle des vecteurs non viraux pour délivrer à la cellule gènes et complexes nucléoprotéiques afin d'éditer son génome. Bien que moins efficaces initialement, ces technologies non virales sont en constante amélioration.

Pour traiter les cellules *in vivo*, deux stratégies existent. La première est l'injection directe d'ADN, celui-ci étant protégé des nucléases par des modifications chimiques ou par l'intégration dans un plasmide. Cette technique est utilisée dans 20 % des essais cliniques de thérapie génique. L'autre technique utilisée est la lipofection, dans laquelle le gène à intégrer est associé à des lipides cationiques qui lui permettent d'entrer dans la cellule.

Pour modifier génétiquement les cellules *ex vivo*, comme dans le cas des cellules CAR-T, deux techniques sont fréquemment utilisées : l'électroporation et la nucléofection dans lesquelles on fait intervenir un champ électrique (9).

III. Les cellules CAR-T

1. Définition des MTI de thérapie génique et cadre légal

Selon le Règlement européen 1394/2007/CE, les CAR-T cells sont considérés comme des médicaments de thérapie innovante (MTI), et plus particulièrement comme des MTI de thérapie génique, du fait de la modification génétique qui est appliquée aux cellules.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) donne la définition suivante d'une thérapie génique : « Tout produit obtenu par un ensemble de procédés de fabrication visant au transfert d'un gène prophylactique, diagnostique ou thérapeutique chez l'homme et son expression consécutive *in vivo* constitue un médicament de thérapie génique. Le transfert d'un gène implique un système d'expression contenu dans un système d'administration appelé vecteur qui peut être d'origine virale ou non virale » (11).

En d'autres termes, la thérapie génique a pour but de modifier ou manipuler l'expression d'un gène ou d'altérer les propriétés biologiques de cellules vivantes, pour un usage thérapeutique. La thérapie génique est donc une technique modifiant les gènes d'une personne pour traiter ou guérir une maladie.

La modification des gènes d'une cellule peut s'opérer selon plusieurs mécanismes :

- remplacer un gène muté par une copie saine de ce gène
 - inactiver un gène responsable d'une maladie
 - introduire un nouveau gène ou modifier un gène existant pour traiter une maladie.
- (12)

Dans le cas d'un médicament de thérapie génique, c'est donc le gène qui incarne le médicament-même.

En Europe, des règles supplémentaires par rapport aux médicaments conventionnels s'imposent pour les médicaments de thérapie génique. En effet, ils « sont soumis à l'obtention, préalablement à leur mise sur le marché, d'une autorisation délivrée par la Commission Européenne. » De plus, « ils doivent être fabriqués par un établissement pharmaceutique autorisé [par l'ANSM] » (11).

Les CAR-T cells répondent aussi à la définition des organismes génétiquement modifiés (OGM). En France, les OGM sont classés en 4 groupes par le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation après avis du Haut Conseil en Biotechnologies (HCB). Les deux CAR-T cells actuellement sur le marché sont de classe 1, soit le plus faible niveau (risque nul ou négligeable pour la santé humaine). Cela apporte des exigences réglementaires supplémentaires que nous verrons par la suite.

2. Qu'est-ce qu'un CAR ?

CAR veut dire Chimeric Antigen Receptor ; cela désigne un récepteur modifié qui va remplacer le récepteur TCR présent sur le lymphocyte T. Les cellules CAR-T sont donc des lymphocytes T prélevés chez un patient, puis modifiés génétiquement dans un laboratoire, avec pour objectif d'être ensuite réinjectés au patient. L'ajout d'un récepteur CAR permet aux lymphocytes T de reconnaître les cellules cancéreuses et les détruire.

Les CAR sont des polypeptides synthétiques qui sont composés de trois parties distinctes (Figure 1) : une partie extracellulaire de liaison à la cible, une partie transmembranaire qui permet l'ancrage du polypeptide dans la membrane cellulaire et une partie intracellulaire de signalisation qui a pour rôle de transmettre les signaux d'activation. Dans la plupart des cas, la partie extracellulaire qui va reconnaître la cible à détruire est construite grâce à des déterminants scFv isolés d'anticorps, reliés par des séquences polypeptidiques de liaison. La partie transmembranaire provient de molécules impliquées dans la fonction des cellules. Et enfin la partie intracellulaire se compose presque toujours de la chaîne zêta du complexe TCR responsable de la transmission des signaux d'activation à la cellule (9).

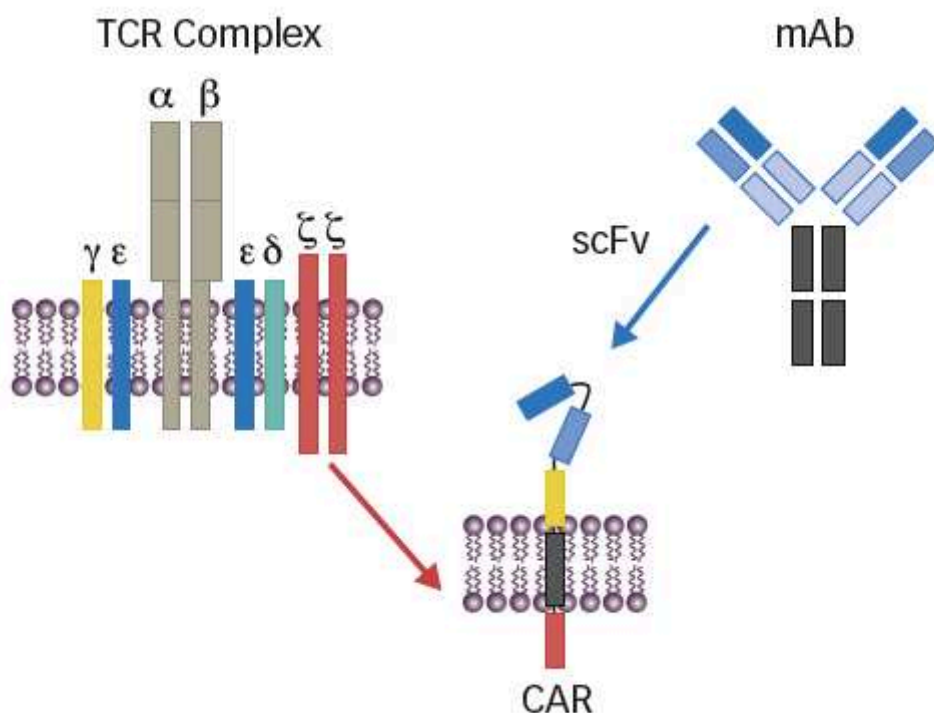


Figure 1. Structure d'un CAR (13)

Tous ces éléments génèrent la spécificité des cellules CAR-T pour un certain type de cellules cancéreuses et conduisent à leur élimination. En effet, grâce à cette modification du récepteur présent sur le lymphocyte T, celui-ci peut reconnaître un antigène présent sur les cellules cancéreuses et les détruire.

La difficulté dans le développement de ce traitement est de trouver une cible dont l'expression est restreinte aux cellules tumorales ou partagée avec des cellules saines non essentielles pour éviter des réactions auto-immunes parfois mortelles. C'est pour cette raison que cette technique n'est pas applicable à tous les types de cancers. Les molécules CD19 et CD20 exprimées par les lymphocytes B ont été identifiées comme étant de bonnes cibles thérapeutiques car l'absence de lymphocytes B peut être compensée par un apport d'immunoglobulines polyvalentes. En 2010 et 2011, on observe les premiers succès thérapeutiques des CAR anti-CD19 dans le traitement de différentes leucémies (14).

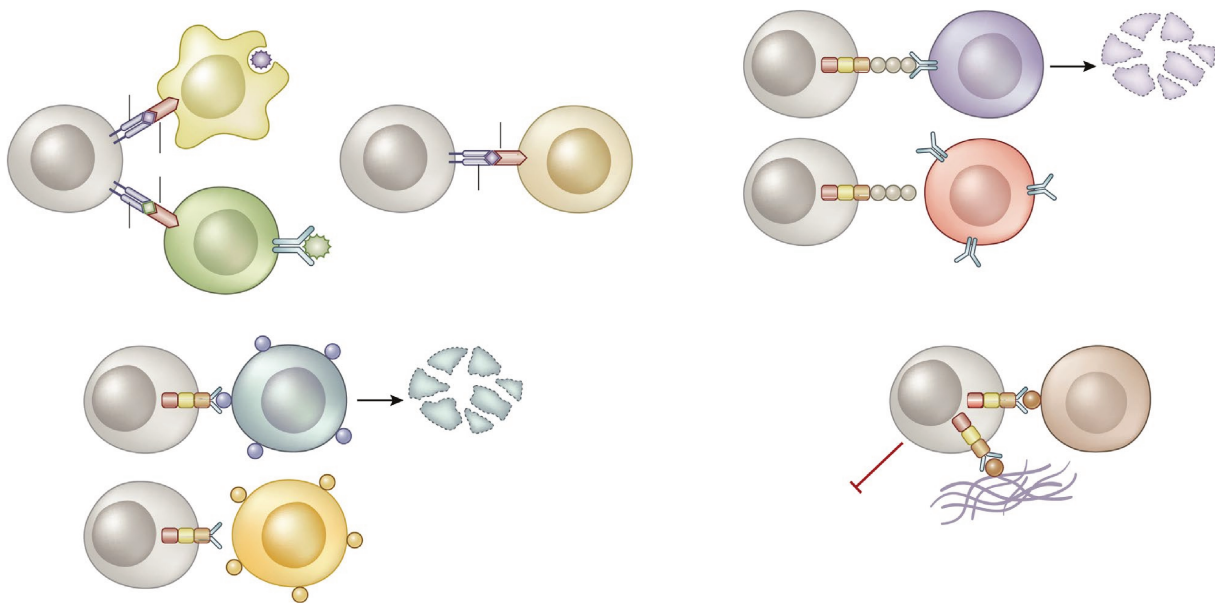


Figure 2. Utilisation des lymphocytes T du récepteur de l'antigène chimérique (CAR) dans le traitement de maladies immunitaires. (15)

La Figure 2 ci-dessus montre les différents scénarii d'interactions possibles entre les cellules T modifiées ou non et les autres types de cellules. La partie en haut à gauche représente la reconnaissance habituelle entre les cellules CD4 β et CD8 β et l'antigène sous la forme de complexes peptide/complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). En haut à droite, on peut voir les cellules CD8 β CAR-T tuer les cellules CD19 β sans avoir besoin d'une reconnaissance spécifique du peptide/CMH. Le schéma en bas à gauche montre qu'il est possible de détruire les cellules B auto-réactives en ciblant spécifiquement leur antigène via les cellules T du récepteur d'autoantigène chimérique (CAAR). Enfin, le schéma en bas à droite montre qu'il est possible de mettre au point des cellules régulatrices CAR-T (Treg) fonctionnant comme des cellules régulatrices spécifiques à l'antigène mais ne nécessitant pas de complexes peptide/CMH pour se lier à la surface cellulaire ou aux protéines matricielles. Cela permettrait de réduire l'inflammation et l'auto-immunité locales et systémiques (15).

3. Les avantages des CAR par rapport aux TCR

Les récepteurs CAR présentent plusieurs avantages par rapport aux TCR (T cell receptor), récepteurs naturellement présents sur la membrane des lymphocytes T. Structuellement, les TCR sont un complexe multiprotéique composé notamment d'une chaîne α et une chaîne β liées de manière non covalente au complexe CD3 à la surface des cellules T. Les CAR, quant à eux, sont composés d'une seule chaîne polypeptidique à la surface des cellules T.

Dans le cas du TCR, l'activation des lymphocytes T nécessite la reconnaissance entre le TCR et les peptides associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules présentant l'antigène ou des cellules tumorales (16). Une des principales forces des CAR est que cette méthode est indépendante du complexe majeur d'histocompatibilité. En effet, l'anticorps monoclonal qui compose le récepteur CAR est dirigé spécifiquement contre un antigène tumoral et cela permet de contourner le processus de présentation d'antigène habituellement nécessaire (10). Par conséquent, les cellules CAR-T sont moins sensibles aux mécanismes d'échappement tumoraux, car un des principaux mécanismes d'échappement est la perte de la présentation de l'antigène associé au CMH par les cellules tumorales (9).

De surcroît, les CAR étant composés de fragments d'anticorps, ils ont une affinité plus élevée pour leur cible que les TCR.

Un autre aspect qui différencie ces deux technologies est que la plupart des TCR ont besoin de corécepteurs pour former des synapses, contrairement aux CAR qui ne nécessitent aucun corécepteur. On peut également ajouter des domaines costimulateurs supplémentaires aux récepteurs CAR, tels que CD28, OX40 et CD137 afin d'augmenter leur efficacité (16).

Une des limites actuelles de l'approche CAR est qu'elle est restreinte aux cibles situées à la surface des cellules tumorales (16). Cependant, un rapport récent décrit le développement de CAR se liant à un antigène intracellulaire (comme WT-1) *via* des domaines scFv d'anticorps qui se lient au CMH de classe I (9).

Enfin, parce que les CAR sont des molécules chimériques qui incluent des fragments jonctionnels uniques et des séquences murines, les cellules T modifiées par CAR peuvent être la cible du système immunitaire du patient (9).

IV. Production des CAR-T

La production des cellules CAR-T est un processus long et délicat, mais surtout inédit pour les professionnels de santé et les patients. La Figure 3 montre étape par étape comment sont produites ces cellules CAR-T.

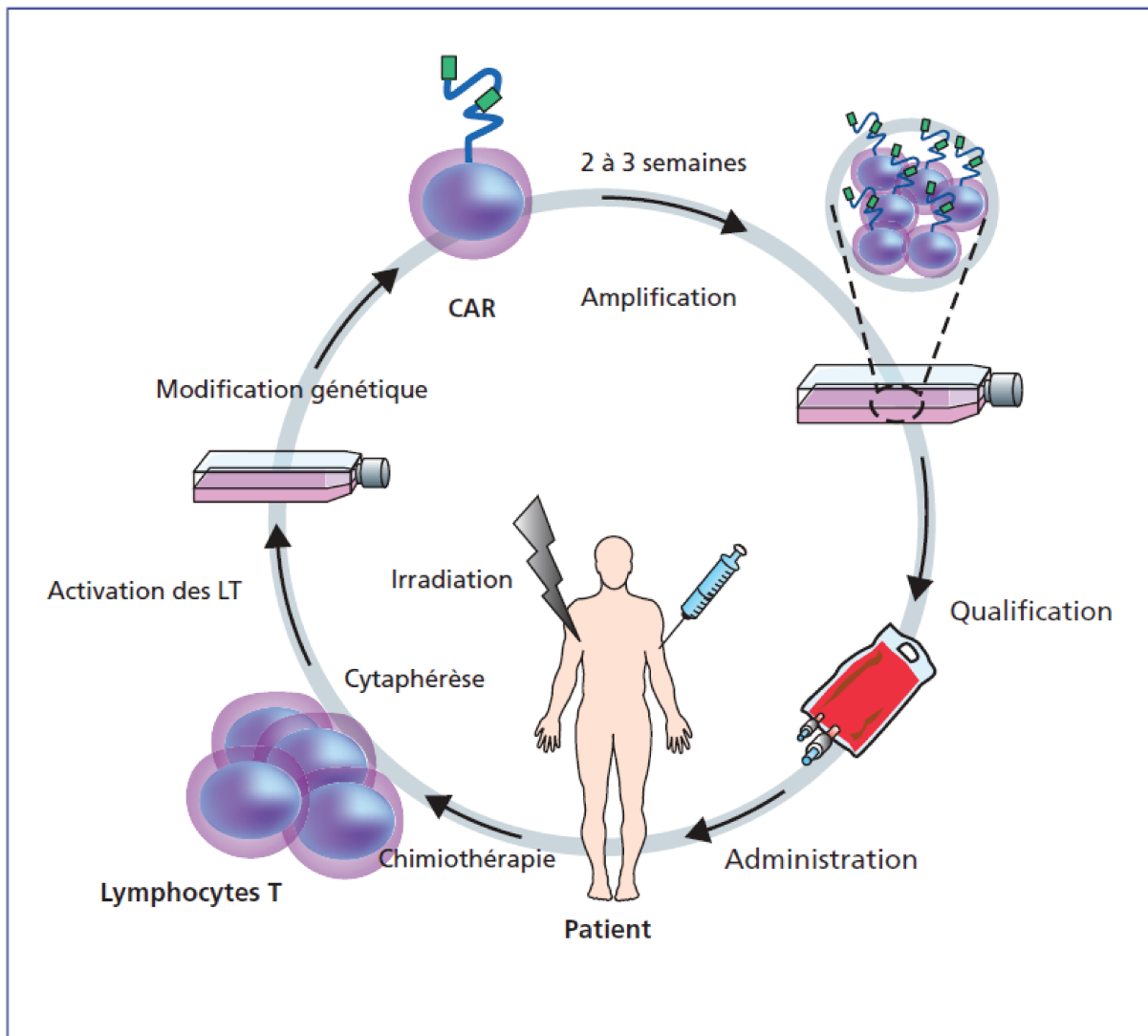


Figure 3. Production des lymphocytes T (LT) modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) (14).

Toute la procédure de production des cellules CAR-T est compliquée. Elle se déroule en plusieurs étapes (Figure 3). Premièrement, les lymphocytes T du sang périphérique sont prélevés chez le patient (approche autologue) ou chez un donneur non malade (approche allogénique) par une prise de sang. Jusqu'à aujourd'hui, seule l'approche autologue est utilisée pour les médicaments actuellement commercialisés.

Le sang prélevé subit une leucaphérèse, processus qui sépare les leucocytes (dont les lymphocytes) des érythrocytes et du sérum, qui est renvoyé au patient. Les cellules T sont séparées ensuite par aphérèse, puis ils sont congelés et expédiés vers un centre spécialisé. Ces cellules sont alors mises en culture au laboratoire et activées par différentes protéines pour réaliser les modifications génétiques, et ensuite favoriser leur multiplication. La modification génétique est réalisée par l'intermédiaire d'un vecteur viral CAR ou non viral, qui

permet l'insertion artificielle d'une section d'ADN au génome. L'étape suivante est une étape clé car elle va conditionner l'efficacité de la thérapie : il s'agit de l'expansion et de la purification *ex vivo* des cellules T. La dose idéale est de 1 à 5×10^8 cellules.

Pour finir, la qualité et la stérilité des préparations sont testées, et cela peut durer de 2 à 4 semaines. Deux jours avant d'administrer ces cellules CAR-T au patient, il doit recevoir un traitement de conditionnement. Il s'agit d'une chimiothérapie lymphoablative, à base de fludarabine et de cyclophosphamide qui permet d'éliminer les lymphocytes T régulateurs (Treg) et ainsi assurer une plus grande expansion des cellules CAR-T (12,13).

Ce processus prend généralement entre 3 et 4 semaines, mais le temps peut varier pour chaque patient (17).

Comme pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), ces approches nécessitent que le donneur et le receveur aient une compatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) minimale. C'est pour cela que la production est encore réalisée en autologue, mais cela limite le développement et l'automatisation de ce traitement. Les lymphocytes T génétiquement modifiés sont ensuite administrés au patient par voie intraveineuse et une surveillance est mise en place (14).

V. Historique des cellules CAR-T

La mise au point des premiers CAR remonte à 1989, par le chercheur Z. Eshhar qui les avait alors appelés T-bodies. Dès 1990, ils ont été évalués dans des essais cliniques, mais le type de construction utilisé à cette époque conférait à ces cellules une toxicité sévère, ainsi qu'une perte d'activité cytotoxique après infusion.

Après plusieurs modifications consécutives à ce premier échec thérapeutique, des essais menés *in vitro* et *in vivo* en 2003 montrent, pour la première fois, le puissant potentiel thérapeutique des CAR anti-CD19.

En 2018, l'équipe de M. Brenner, à Houston, réalise un essai clinique avec 11 patients en utilisant des CAR spécifiques du GD2 (disialoganglioside). On observe alors une réponse clinique complète chez une petite fille de 4 ans atteinte d'un neuroblastome.

Mais, pour les CAR anti-CD19, il faut attendre 2010 pour observer des cas de régression tumorale spectaculaires lors d'essais de phase I, incluant des patients ayant des lymphomes folliculaires B et des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ou aiguës (LAL). Les résultats de ces essais ont été décrits par les équipes de l'Université de Pennsylvanie (UPenn) à Philadelphie, et du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York, qui relatent la fonte de masses tumorales volumineuses en quelques jours. « Citons ainsi l'exemple d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B) CD19+, en rechute de sa maladie et réfractaire à tout traitement. Son inclusion dans un essai de phase I lui a permis de recevoir

des CAR anti-CD19 de deuxième génération. Les adénopathies qu'il présentait et qui étaient suivies par des examens par scanner de façon répétée, ont alors disparu en 28 jours. Le caryotype de ses cellules s'est normalisé et les cellules B anormales ont disparu de la moelle osseuse, parallèlement à la détection d'une réponse immunitaire spécifique. » Il a été observé également que les cellules CAR-T transférées lors de ces essais ont persisté pendant 6 mois dans le sang et la moelle osseuse (7).

Un autre essai pionnier a été réalisé en 2013 sur 5 patients atteints de leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) réfractaires à la chimiothérapie, avant d'être étendu un an plus tard à 16 autres patients. Cette étude a permis de confirmer la réduction rapide de masses ganglionnaires volumineuses. En effet, plus de 80 % des patients ont présenté une réponse complète et les patients sont devenus éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, l'efficacité du traitement a été couplée à des effets indésirables importants dus à la destruction simultanée de nombreuses cellules et au relargage dans le sang d'une quantité massive de cytokines. D'autre part, cette fois-ci, les clones des cellules CAR-T injectées ont persisté plusieurs années dans le sang et cela a permis de traiter la maladie résiduelle dans la durée. Néanmoins, cet avantage s'est révélé être également un inconvénient du fait de la destruction simultanée des lymphocytes B CD19+ normaux, qui a entraîné des lymphopénies et des aplasies médullaires sévères (7).

Ces différentes toxicités ont entraîné la décision d'hospitaliser systématiquement en soins intensifs les patients traités par les cellules CAR-T. L'injection de corticoïdes permet notamment de maîtriser le syndrome de relargage des cytokines. L'expérience a permis également d'affiner et donc de limiter le nombre d'injections et de cellules activées nécessaires à une rémission durable. On observe aujourd'hui des rémissions maintenues à plus de 5 ans.

Face à ces résultats prometteurs, de nombreuses entreprises pharmaceutiques se sont lancées tour à tour dans le développement des CAR. En 2017, la première approbation réglementaire d'un médicament CAR-T cells a eu lieu aux Etats Unis. Il s'agit de KYMRIAH® (tisagenlecleucel), un CAR anti-CD19, développé par la société Novartis en collaboration avec l'université de Pennsylvanie (UPenn). Au vu des résultats exceptionnels observés au cours des premiers mois de l'étude et du besoin médical, KYMRIAH® a bénéficié d'une autorisation bien avant la fin de l'essai clinique prévue pour 2024 (7).

Ainsi, Kymriah® a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique en février 2017 aux Etats Unis et en 2018 en Europe. Pour traiter le lymphome diffus à grandes cellules B, Kymriah® a été autorisé en 2018 aux Etats Unis et en Europe. De plus, ce médicament fait actuellement l'objet d'études pour d'autres types de tumeurs.

La FDA a ainsi déclaré que Kymriah® était la première thérapie génique à être commercialisée (18).

Un autre CAR anti-CD19, YESCARTA™ (axicabtagene ciloleucel), commercialisé par la société Gilead a également été approuvé par la FDA peu après. La mise au point de ce CAR résulte d'un partenariat entre le National Cancer Institute (NCI) américain et la société Kite Pharma initialement propriétaire du brevet avant d'être rachetée par Gilead. Yescarta® a reçu une autorisation aux Etats Unis en 2017 et son AMM européenne en 2018 pour le lymphome diffus à grandes cellules B (19,20).

Le Laboratoire suisse Novartis et l'américain Gilead sont donc les deux seules firmes pharmaceutiques à avoir actuellement une autorisation de mise sur le marché pour leur traitement CAR-T cells. Ces médicaments sont les produits finis qui résultent du prélèvement des cellules du patient et de la modification génétique qui leur est appliquée. Ils se présentent sous la forme d'une dispersion pour perfusion de $1,2 \times 10^6$ à 6×10^8 cellules dans une solution, le tout contenu dans une ou plusieurs poches EVA (éthylène vinyl acétate) copolymère suremballée(s) avec matériel(s) de perfusion (Figure 4) (17).



Figure 4. Présentation du médicament Kymriah® (tisagenlecleucel) (21).

Outre ces deux médicaments, de nombreux autres sont en cours de développement actuellement. En effet, l'approche CAR-T pouvant être appliquée à d'autres récepteurs, les chercheurs s'emploient actuellement à déterminer comment l'utiliser comme traitement pour d'autres cancers (22).

Par exemple, la société JUNO Therapeutics, fondée aux Etats Unis en 2013 par des chercheurs pionniers des CAR, réalise en ce moment plusieurs essais de phase I et II dans différents centres. Ces essais évaluent les CAR 19-28z dans des lymphomes non hodgkiniens, mais aussi les CAR anti-WT1 (Wilms Tumor 1) dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM), les anti-CD22 dans des lymphomes non hodgkiniens et les LAL et des multi-CAR en combinaison avec des anticorps thérapeutiques (7).

VI. Les maladies actuellement traitées avec les CAR-T cells

A l'heure actuelle, la thérapie par les cellules CAR-T concerne deux types d'hémopathies malignes, qui sont la leucémie aiguë lymphoblastique et le lymphome diffus à grandes cellules B.

1. La leucémie aiguë lymphoblastique

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est un type de cancer qui se développe à partir des cellules souches du sang. Les cellules souches sont des cellules immatures qui sont présentes dans la moelle osseuse et qui vont ensuite se transformer en différentes cellules ayant des fonctions distinctes et migrer vers le sang.

Dans le cas d'une leucémie, les cellules immatures se multiplient et se développent anormalement, ne conduisant pas à la production de cellules sanguines matures. Ces cellules non fonctionnelles vont se retrouver dans le sang et ne pourront pas remplir leur fonction.

Les symptômes seront, dans un premier temps, semblables à ceux d'une grippe. C'est une maladie d'évolution relativement silencieuse. Néanmoins, si elle n'est pas traitée avec succès, cette production incontrôlée de cellules anormales peut entraîner la mort (23).

La leucémie aiguë lymphoblastique survient majoritairement chez l'enfant entre 2 et 15 ans, bien qu'elle puisse survenir à n'importe quel âge. Cette maladie est ainsi la première cause de cancer dans cette tranche d'âge. En France par exemple, environ 23 % des cancers chez les enfants sont des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Aux Etats Unis, une leucémie aiguë lymphoblastique est diagnostiquée chez environ 5 000 enfants et adolescents chaque année.

Grâce aux progrès accomplis depuis 1990, le taux de guérison pour cette maladie est d'environ 85 %. Cependant, le traitement actuel est lourd et complexe, et une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est parfois nécessaire. En outre, environ 15 % des enfants et 30 % des adultes atteints de LAL rechuteront. Aussi, entre 2 % et 3 % des patients vont échouer au traitement d'induction : ils sont donc ce qu'on appelle "réfractaires". Avec ces deux cas cumulés (réfractaire et en rechute), la leucémie aiguë lymphoblastique reste l'une des

principales causes de décès par cancer chez les enfants et la survie globale pour cette maladie se compte en mois (24,25).

2. Le lymphome diffus à grandes cellules B

La survenue d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est liée à la multiplication incontrôlée de lymphocytes B anormaux. Les lymphocytes B ont pour rôle la production des anticorps. D'une part, les lymphocytes B anormaux produits dans le cas de cette maladie ne sont donc pas capable d'assurer leur fonction, et le patient présente un système immunitaire défaillant. D'autre part, l'accumulation de ces cellules malignes a pour conséquence la formation d'une ou plusieurs tumeurs qui se développent généralement dans les ganglions lymphatiques ; on peut alors les sentir au toucher. Elles peuvent également être présentes dans d'autres organes, comme la rate et la moelle osseuse.

Des symptômes, comme une fièvre inexplicquée, des sueurs nocturnes importantes et une perte de poids inexplicquée, peuvent alors se manifester. Le lymphome diffus à grandes cellules B est le type de lymphome non hodgkinien (LNH) le plus courant, et c'est aussi l'un des plus agressifs (23).

L'âge moyen du diagnostic de cette maladie est aux alentours de 60 ans. Le traitement permet d'obtenir une guérison du lymphome chez plus de 50 % des patients. Cependant, certains patients rechutent ou sont récidivants, et la médiane de survie sur la 3ème ligne des patients est de 4 à 6 mois (26).

Chapitre II. Aujourd'hui : état des lieux de l'immunothérapie par les cellules CAR-T

Dans cette partie, je détaillerai l'état actuel des aspects industriels, cliniques et médico-économiques des thérapies à base de cellules CAR-T.

I. Aspects industriels

1. La composition des CARs dans la thérapie cellulaire CAR-T : plusieurs générations

Quatre générations de CAR existent actuellement et se sont succédées lors de cette dernière décennie pour optimiser la structure des CAR et donc la fonctionnalité des cellules CAR-T. La Figure 5 illustre en détails la structure des trois premières générations de CAR (14).

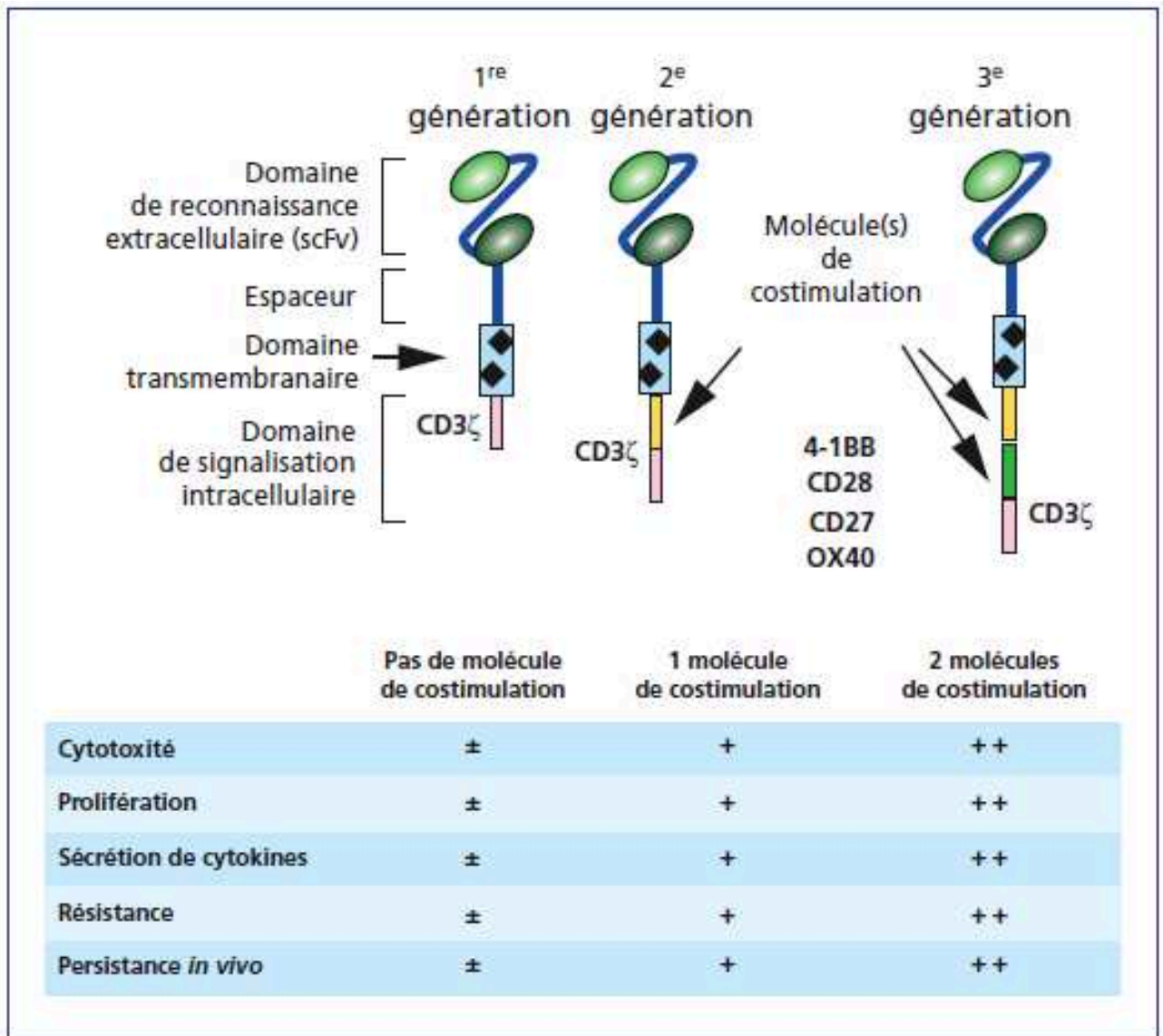


Figure 5. Structure des trois premières générations de CAR (14)

1.1. Première génération

Comme on peut l'observer, les domaines extracellulaires et transmembranaires restent inchangés quelle que soit la génération. Le domaine de signalisation intracellulaire en revanche a évolué au fil du temps. Dans les CAR de première génération, cette partie est constituée uniquement de la chaîne ζ du complexe CD3. Cette dernière, naturellement présente sur les TCR, permet la transmission des signaux d'activation cellulaire et confère aux lymphocytes T des capacités de sécrétion cytokinique et de lyse des cellules cibles.

Néanmoins, cette génération de CAR ne possédant aucun domaine de costimulation, il a été observé que les lymphocytes T devenaient anergiques et que seule une administration locale permettait d'entraîner une réponse thérapeutique. Ainsi, les essais chez l'homme des CAR de

première génération n'ont révélé, ni une bonne persistance *in vivo*, ni une efficacité antitumorale suffisante. Pour pallier le problème de la persistance des cellules CAR-T *in vivo*, les chercheurs ont utilisé les lymphocytes T mémoires de virus latents, tels que le cytomégalovirus (CMV) ou le virus d'Epstein-Barr (EBV) qu'ils ont modifié génétiquement afin de leur intégrer un CAR de première génération. Ces LT mémoires présentent l'avantage d'être stimulés en permanence par leur TCR endogène. Des réponses thérapeutiques ont alors été décrites chez des enfants présentant un neuroblastome et traités par des LT anti-EBV modifiés avec un CAR de première génération ciblant le disialoganglioside GD2. Cependant, cette technique présente l'inconvénient d'être très peu reproductible, car elle requiert des lymphocytes T bien particuliers (14).

1.2. Deuxième génération

L'ajout d'une molécule de costimulation dans le domaine intracellulaire a donné naissance aux CAR de deuxième génération. Ce domaine costimulant peut être de plusieurs natures, comme on peut le voir sur la Figure 5 : CD28, ou encore 4-1BB (CD137), CD27 et OX40 (CD134) qui proviennent de la famille du récepteur TNF. Le fait d'inclure une de ces molécules au domaine intracellulaire a permis d'augmenter la cytotoxicité des LT, leur prolifération, la sécrétion des cytokines, leur résistance, mais aussi leur persistance *in vivo*. Les CAR-T de deuxième génération ont ainsi révélé une meilleure efficacité tumorale dans des essais sur des modèles de xéno greffes murines, avant de montrer des résultats spectaculaires en clinique (14,15).

Yescarta® et Kymriah® sont tous les deux composés de CAR de deuxième génération, ayant pour domaine costimulateur respectivement CD28 et 4-1BB. Des chercheurs s'emploient actuellement à déterminer s'il y a une différence entre ces deux derniers, en termes d'efficacité et de persistance notamment.

1.3. Troisième génération

Les CAR de troisième génération comportent un domaine de costimulation supplémentaire par rapport à la deuxième génération de CAR. Ils contiennent donc deux des molécules évoquées précédemment. Celles-ci sont toujours associées à la chaîne ζ du complexe CD3 du récepteur T. Ces différents signaux costimulateurs entraînent l'expression de récepteurs recombinants qui permettent l'activation du lymphocyte T lorsqu'il rencontre des cellules présentant sa cible et la destruction de ces cellules.

Bien que les essais sur les modèles animaux aient montré une amélioration de tous les composants de l'activité antitumorale, les données cliniques restent limitées (7,14).

Une quatrième génération de CAR est en cours de développement et sera abordée par la suite, car elle se situe encore à un stade très expérimental.

2. L'industrialisation de la fabrication des cellules CAR-T

2.1. Exigences de qualité et de suivi

Tout d'abord, leur statut d'OGM apporte plusieurs exigences et notamment la formation du personnel pour éviter la dissémination de ces cellules. Le personnel doit également être déclaré à la médecine du travail et une déclaration d'utilisation d'OGM auprès du Ministère de la Santé doit être faite pour tous les services impliqués.

D'autre part, aux obligations réglementaires s'ajoutent ce que le Laboratoire peut mettre en place pour assurer la qualité de son traitement. En effet, un défaut dans la fabrication de ces CAR-T cells peut grandement mettre en jeu la sécurité des patients. C'est donc une grande différence par rapport aux médicaments plus conventionnels, car il est beaucoup plus compliqué d'assurer la qualité et l'homogénéité de ce traitement, étant donné qu'il est fabriqué extemporanément à partir des cellules de chaque patient. Comme on l'a vu, la fabrication, le transport et le stockage de ces produits sont des étapes critiques et parfois nouvelles pour certains professionnels de santé (27).

En effet, les traitements à base de cellules CAR-T constituent le premier exemple de médicament pour lequel la matière première est prélevée directement chez le patient. Cela implique des enjeux considérables au niveau de la qualité pour ces produits. Un problème de qualité engendrerait des jours voire des semaines de pertes et ces patients étant réfractaires et à un stade avancé de cancer, il existe un risque pour leur survie. En effet, il arrive que dans la pratique courante, même quand la fabrication se déroule bien, le patient meure avant de pouvoir recevoir son traitement.

Une analyse publiée récemment a mené une évaluation centrée sur les obstacles gênant l'adoption des thérapies cellulaires, mais non spécifique aux cellules CAR-T (28). Les auteurs ont abordé les problèmes de l'extraction cellulaire, de l'administration de la thérapie et de la gestion et du suivi postopératoires grâce à leur expérience acquise lors des essais cliniques du médicament de Novartis (Kymriah®). La conclusion a été qu'une équipe multidisciplinaire bien formée et l'infrastructure associée étaient absolument nécessaires à la réussite et à la livraison rapide des cellules CAR-T.

Il faut donc des moyens humains et matériels suffisants, en nombre, mais aussi sur le plan qualitatif, pour prendre en charge cette activité liée aux CAR-T et assurer leur sécurité d'utilisation. Ainsi, le Laboratoire doit investir sur la formation de toutes les personnes impliquées dans le circuit de ce médicament.

2.2. Les différentes approches

2.2.1. L'approche autologue

Elle consiste à prélever les lymphocytes T directement chez le patient qui a besoin de recevoir ce traitement. C'est cette approche qui est utilisée dans les deux traitements ayant déjà une AMM et dans la plupart des traitements qui sont en cours d'essais cliniques, comme on peut le voir dans le Tableau 1. En effet, cette technique est la plus simple à utiliser, car en utilisant les propres cellules du patient, on s'assure que son organisme ne va pas les rejeter.

On peut également observer, dans ce tableau, qu'il y a de petites différences entre les deux médicaments actuellement sur le marché, notamment au niveau des domaines de costimulation qui vont permettre l'interaction entre les CAR-T et les cellules tumorales. Néanmoins, cela suffit à justifier l'obtention d'un nouveau brevet. Remarquons que de nouveaux concurrents sont en développement actuellement, comme le Laboratoire Celgene, qui a déjà passé la phase I des essais cliniques.

Etant donnée la vitesse à laquelle évolue la science dans ce domaine, alors que les premiers médicaments viennent d'être approuvés, on devrait bientôt voir apparaître la prochaine génération de CAR-T cells, la quatrième.


| | Yescarta ^a Kite/Gilead | Kymriah ^b Novartis | JCAR017 ^c Celgene | UCART-19 ^d Collectis/Servier | bb21217 (BCMA) ^e BlueBird/Celgene |
|---|--|--|--|--|---|
|  | anti-CD19 / FMC63 | anti-CD19/ FMC63 | anti-CD19/ FMC63 | anti-CD19/ FMC63 | anti-BMCA |
| Hinge | IgG1 | CD8A | IgG4 | CD8A | nk |
| Transmembrane | IgG1 | CD8A | IgG4 | CD8A | nk |
| Costimulatory domain | CD28 | 4-1BB | 4-1BB | 4-1BB | 4-1BB |
| Signalling domain | CD3ζ | CD3ζ | CD3ζ | CD3ζ | CD3ζ |
| Cell population | PBMC | PBMC | CD4 ⁺ + CD8 ⁺ | PBMC | PBMC |
| Ablation/safety module | None | None | EGFR cetuximab | RQR8 rituximab | None |
| Other modification | None | None | None | TCRα/CD52 ko | None |
| Vector | Retrovirus | Lentivirus | Lentivirus | GE/Talen | Lentivirus |
| T-cell activation | CD3/IL-2 | CD3/CD28 | nk | nk | nk |
| Donor | Autologous | Autologous | Autologous | Allogeneic | Autologous |
| Dose | 2 × 10 ⁵ – 2 × 10 ⁸ /kg CD3 ⁺ /CAR ⁺ | 0.2 × 10 ⁶ – 2.5 × 10 ⁸ /kg CD3 ⁺ /CAR ⁺ | 5 × 10 ⁷ or 1 × 10 ⁸ cells (total) | 6 × 10 ⁶ * CAR ⁺ cells total | 50 – 800 x 10 ⁶ CAR ⁺ T cells total |
| Indication | ALL | DLBCL | ALL | ALL | MM |
| Phase | MA/US | MA/US | Post Phi | Phi | Phi |

Tableau 1. Différences dans la conception, les matériaux et l'utilisation clinique des premiers produits de lymphocytes T CAR autologues approuvés par rapport aux autres lymphocytes T CAR (autologues et allogéniques) en cours d'essais cliniques (29).

(a Yescarta, US FDA assessment report; b Kymriah, US FDA assessment report; c JCAR017 clinical trial; d Poirot L. et al. and ASH abstract 887 (2017); e bb21217 clinical trial, BlueBirdBio/Celgene press release and Garrett et al.; *CALM dose escalation trial, first dose results presented; nk=not known ; Kymriah, Yescarta JCA017 and bb21217 have received the EU PRIME status)

2.2.2. L'approche allogénique

Dans cette approche, les lymphocytes modifiés qui seront injectés ne proviennent pas du patient. Ces cellules CAR-T sont donc fabriquées à partir de lymphocytes T de volontaires sains et leur fabrication peut ainsi être standardisée. Cela permettrait de préparer ces traitements à l'avance et de pouvoir constituer un stock qui garantirait un accès plus rapide aux patients.

De plus, pour les premières CAR-T autologues autorisées, l'efficacité dépend grandement de l'état de santé et de la capacité de prolifération des cellules prélevées, qui peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre, entraînant parfois un échec pour certains patients. Ainsi, l'intérêt est déjà en train d'être déplacé vers cette nouvelle méthode et d'énormes moyens sont mis en œuvre pour le développement de produits allogéniques. Cependant, cela n'est pas aussi évident qu'il n'y paraît, car il y a de nombreux problèmes de compatibilité liés au CMH. En effet, la thérapie allogénique par cellules CAR-T présente un risque considérable de réaction greffon-hôte, qui peut être fatale pour le patient (29,30).

Il n'y a donc encore aucun médicament de ce type actuellement sur le marché, mais, comme on peut le voir dans le Tableau 1, l'entreprise Cellectis, en partenariat avec les Laboratoires Servier, est en train de tester cliniquement un candidat médicament fabriqué en utilisant cette approche allogénique.

3. Circuit des cellules CAR-T

3.1. Acteurs clefs

Le circuit des CAR-T cells est spécifique et implique de nombreux intervenants qui participent à la fois à la production et à l'administration de ces médicaments. Il est nécessaire de mettre en place des organisation nouvelles, que ce soit au sein de l'hôpital, mais aussi pour la communication avec les industriels.

Le processus de fabrication des cellules CAR-T est personnalisé : il est réalisé *in extenso* pour chaque patient et à partir de ses propres cellules. Une équipe dédiée, travaillant sur un projet à la fois, gère les cellules de chaque patient. Le processus se déroule en plusieurs étapes et il est important qu'elles soient toutes coordonnées entre elles. Tout d'abord, les cellules du patient sont collectées par cytophérèse au sein d'une unité autorisée préalablement par l'Agence Régionale de Santé (ARS), puis le produit est expédié *via* une unité de thérapie cellulaire vers un site de production qui fabriquera le produit final. Enfin, celui-ci est envoyé à la pharmacie à usage intérieur (PUI) où il est réceptionné, stocké, décongelé et dispensé par le pharmacien hospitalier pour être finalement administré au patient (31,32). Cela comprend également la mise en conditionnement du médicament, c'est-à-dire la décongélation, la dilution du flacon et le transfert du flacon pour une mise en seringue ou poche de perfusion. En parallèle, un système de pharmacovigilance et de traçabilité du produit doit être mis en place afin de garantir une traçabilité complète pour chaque CAR-T cells administré. Les données doivent également être archivées de façon prolongée. Tout ceci fait intervenir de nombreux acteurs différents qui doivent travailler en étroite collaboration.

D'autre part, la gestion des effets indésirables nécessite une étroite collaboration entre les différents spécialistes tels que les oncologues, hématologues, neurologues et réanimateurs.

3.2. Aspects logistiques

L'arrivée des CAR-T cells dans les services hospitaliers implique une totale réorganisation des hôpitaux. Il faut mettre en place des structures spécialisées, notamment pour le prélèvement des cellules, leur stockage, qui est particulier, ou encore pour la prise en charge du patient et son suivi.

3.2.1. Sites habilités pour la fabrication

Nous pouvons observer sur la Figure 6, les différentes phases de la fabrication des cellules CAR-T, de la collecte des lymphocytes T du patient à libération du produit fini avant son administration.

La fabrication de ces cellules CAR-T a fait apparaître le besoin de développer de nouvelles technologies et de nouveaux processus de fabrication. Ainsi, conformément aux règles concernant les locaux, la fabrication doit se faire dans des ZAC (Zone à Atmosphère Contrôlée) ou des PSM (Poste de Sécurité Microbiologique). De plus, en raison de la fragilité des cellules et de leur durée de conservation réduite, le long transport depuis les installations de fabrication peut poser des problèmes aux fabricants. En effet, les cellules doivent être conservées dans de l'azote liquide, à une température de -150°C et leur transport doit se faire dans des cuves spéciales appelées « Dry-Shipper ». L'élimination des déchets liés aux cellules CAR-T suit un circuit d'élimination spécifique aux OGM de classe I (33).

La fabrication, le stockage, le transport et la gestion des déchets sont donc des étapes critiques qu'il faut optimiser, et des contrôles sont nécessaires pour s'assurer de la stabilité du produit (34).

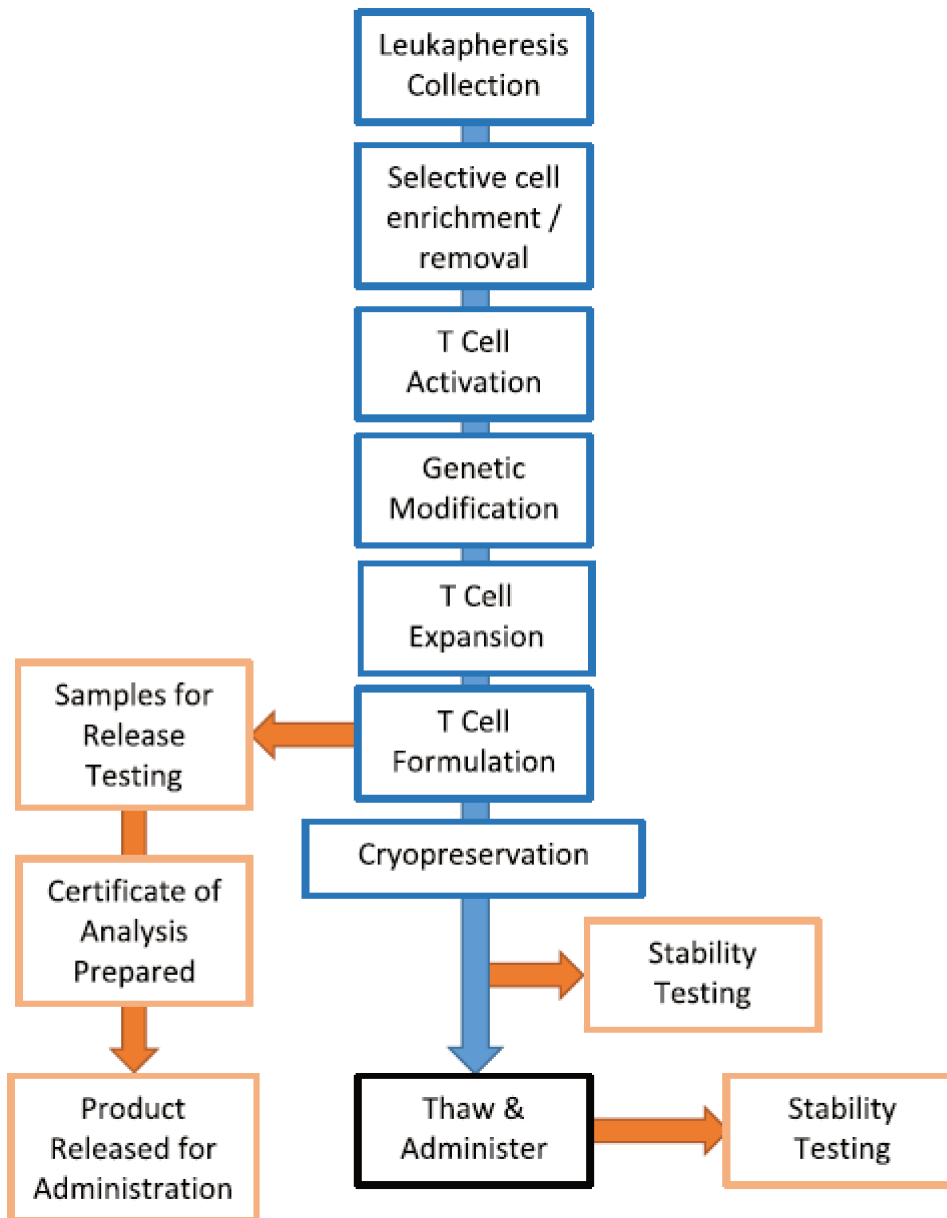


Figure 6. Principales étapes de la fabrication des cellules CAR-T (34).

Il est important de noter que le taux d'échec pour la fabrication de cellules CAR-T varie de 2 à 14 %. C'est donc un véritable challenge pour les entreprises de s'assurer de la meilleure qualité possible lors de la fabrication de ces produits, en rédigeant des processus complets et adaptés, avec des contrôles, et en auditant régulièrement les centres de production et les hôpitaux dans la mesure du possible (34).

Les exigences réglementaires qui s'appliquent à ces sites de fabrication sont nombreuses. En effet, il faut respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication MTI (Partie IV - ANSM 2019), mais également les Bonnes Pratiques de Préparation qui s'appliquent aux préparations magistrales et hospitalières « classiques » et dont la révision a introduit le terme MTI. La complexité des

processus à mettre en place fait qu'il n'y a actuellement que très peu de sites habilités pour la fabrication des cellules CAR-T.

Novartis, comme Gilead, ne possèdent jusqu'alors qu'un centre capable de réaliser la modification génique qui conduit à la fabrication des cellules CAR-T aux Etats Unis. La logistique permettant de mettre en relation tous les centres de prélèvements, qui assurent le prélèvement des lymphocytes du patient, et ce laboratoire central, qui assure la préparation des CAR est particulièrement sensible et elle doit être assurée par le laboratoire (7). Cependant les deux laboratoires sont actuellement en train de mettre en place des nouveaux sites de production en Europe, comme nous le verrons par la suite.

3.2.2. Sites habilités pour la délivrance

Le 28 mars 2019, un arrêté a été publié au Journal Officiel de la République Française (JORF), "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."

Cet arrêté précise l'ensemble des caractéristiques qui doivent être respectées pour qu'un centre hospitalier puisse être qualifié pour délivrer des cellules CAR-T.

Ainsi, l'une des particularités du lancement des cellules CAR-T est que leur accès au marché doit être fait localement. En général, un médicament hospitalier, après obtention de son prix et de son taux de remboursement, sera disponible immédiatement dans tous les centres hospitaliers. Dans le cas des CAR-T, l'hôpital doit être qualifié pour pouvoir utiliser ce traitement. C'est l'équipe du laboratoire qui s'occupe de cette qualification des centres, les Cell Therapy Network Manager (CTNM) qui sont sur le terrain et qui vont être le point de contact entre les centres et Novartis, et vont aider les centres à faire leur qualification selon les règles fixées par l'arrêté et les règles supplémentaires imposées par Novartis.

Il faut savoir que le processus de qualification des centres prend entre 6 et 9 mois ; ce n'est donc pas quelque chose d'instantané et cela demande une réflexion et une planification anticipées. A titre d'exemple, Gilead peut actuellement compter sur 82 centres aux Etats Unis qui sont qualifiés pour délivrer le produit Yescarta® aux patients.

II. Aspects cliniques et médico-économiques

1. Thérapie cellulaire CAR T des tumeurs malignes à cellules B

1.1. Efficacité clinique des cellules CAR-T

Avant tout, l'administration de ces immunothérapies cellulaires et géniques personnalisées se réalise en une perfusion unique, ce qui constitue déjà un changement de paradigme dans le traitement de certains cancers. De plus, étant donné leurs résultats intéressants, les cellules CAR-T représentent vraiment une révolution pour les patients atteints de certains cancers du sang, comme le montrent les témoignages suivants : « Il s'agit d'un traitement de rupture, on entre dans une nouvelle ère pour les lymphomes agressifs », s'enthousiasme la Pr Catherine Thieblemont, cheffe du service d'hématologie-oncologie de l'hôpital Saint-Louis (Paris). « Environ 80 % des patients, dont certains en soins palliatifs, sont en rémission après l'injection. Aucun traitement n'atteint aujourd'hui ce niveau », confirme le Pr Nicolas Boissel, hématologue à l'hôpital Saint-Louis.

D'après l'Institut National du Cancer, la rémission se définit par « la diminution ou la disparition des signes d'une maladie ». Dans le cas du cancer, une rémission complète se traduit par l'absence de cellules cancéreuses décelables dans l'organisme (35).

Lors d'une présentation au congrès annuel de l'American Society of Hematology en décembre 2018, les médecins de l'hôpital pour enfants de Philadelphie ont reporté un taux de rémission de 82 % dans les trois mois suivant l'injection de Kymriah® chez des enfants et de jeunes adultes traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique. Ces patients étant tous réfractaires ou en rechute, ce chiffre est au-delà des espérances. « Voir ce taux de rémission de 82% chez nos patients va au-delà de ce que j'avais imaginé lorsque nous avons traité notre premier patient en 2012 », a déclaré Stephan Grupp, MD, directeur de l'immunothérapie du cancer à l'hôpital pour enfants, dans un communiqué de presse publié par l'hôpital. Les médecins de Philadelphie ont également signalé un taux de survie sans rechute à 24 mois.

Toujours lors de ce congrès annuel de l'American Society of Hematology, Gilead a annoncé que près de 40% des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B traités avec son traitement CAR-T, Yescarta®, répondaient toujours au moins deux ans après le traitement.

La stratégie thérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B nous éclaire sur les caractéristiques des patients actuellement ciblés par les cellules CAR-T. Les patients ayant un LDGCB en rechute ou réfractaire vont recevoir une chimiothérapie de récupération (ou sauvetage) à base de platine puis un traitement immunosuppresseur et une greffe de cellules souches. Cependant, environ 50 % des patients seulement sont éligibles à cette transplantation. Parmi ces patients, environ la moitié ont une tumeur chimio-sensible et recevront effectivement la transplantation, et seulement 40 % pourront être guéris. Pour les autres patients, les options curatives sont limitées (15).

Pour recevoir un traitement à base de cellules CAR-T, certaines conditions doivent être respectées. En effet, les patients ne doivent pas présenter de comorbidité majeure, ni d'antécédant de pathologie neurologique et avoir un ECOG compris entre 0 et 1. Ensuite, il y a classiquement trois situations cliniques dans lesquelles les patients vont recevoir une thérapie par lymphocytes T CAR dans le DLBCL.

Le premier cas est la rechute dans l'année après la greffe de cellules souches. Ces patients ont généralement un pronostic très défavorable. Néanmoins, les résultats de l'essai pivot de Yescarta® ont révélé un taux de réponse objective (ORR) de 39 % à 1 an chez ces patients. Le taux de réponse objective est la proportion de malades dont la tumeur régresse ou n'évolue pas sous traitement. Ainsi, les données actuelles montrent de meilleurs résultats à long terme pour la plupart des patients atteints de rechute post-GCS qui sont capables de recevoir des CAR-T.

Le deuxième cas de figure est l'absence de réponse complète après la première thérapie de récupération. Dans ce cas, un traitement par les cellules CAR-T sera certainement préféré à un deuxième sauvetage dans le but d'obtenir une réponse complète, qui pourra ensuite éventuellement être suivie d'une transplantation. En pratique, comme les patients non répondeurs ont souvent besoin d'un traitement urgent, une récupération peut encore être nécessaire dans ce contexte, avec la décision finale d'administrer des cellules CAR-T.

Enfin, les patients peuvent recevoir une thérapie par cellules CAR-T dans le cas d'une réponse partielle à la première thérapie de sauvetage. Les patients de cette catégorie ont reçu deux lignes de traitement antérieures et ont toujours une tumeur maligne active, justifiant alors l'utilisation CAR-T. Cependant, cette situation est controversée, car les données rétrospectives indiquent que les patients LDGCB ayant eu une réponse partielle au premier sauvetage et qui subissent une GCS ont une chance de survie à 3-4 ans d'environ 55 %. En outre, plus d'un tiers de ces patients devraient obtenir une réponse complète après le deuxième sauvetage. Ainsi, des essais prospectifs randomisés doivent encore prouver l'utilité des cellules CAR-T dans ce contexte (15).

1.2. Multiplication et persistance des cellules CAR-T *in vivo*

L'efficacité de ces traitements dépend grandement de la capacité de propagation et de persistance des lymphocytes T modifiés dans l'organisme du malade.

Les cellules CAR-T de première génération présentent une expansion et une persistance limitées *in vivo*. Pour améliorer l'activation et l'expansion des cellules T, il a été démontré qu'il fallait à la fois le récepteur CD3- ζ des cellules T et des domaines de costimulation, tels que CD28 ou 4-1BB. C'est pourquoi ces domaines ont été rajoutés dans la conception des cellules CAR-T de deuxième génération. Celles-ci ont alors présenté une cytotoxicité, une expansion et une persistance accrues (37).

Cependant, les degrés de persistance et d'expansion des cellules T *in vivo* ne sont toujours pas optimisés, ce qui peut limiter leur efficacité clinique. Dans les tumeurs solides notamment, les échecs cliniques observés sont en partie liés à une faible persistance des cellules CAR-T dans l'organisme. Par conséquent, plusieurs approches sont en cours d'essai pour améliorer leur persistance, comme le prétraitement avec une chimiothérapie cytoréductrice, des conditions de culture optimisées pour les cellules T et des procédures de sélection des cellules T.

En plus des problèmes de persistance, une stimulation excessive des cellules CAR-T peut conduire à leur épuisement et ainsi réduire la puissance des cellules CAR-T. Dans un essai avec des CAR anti-CD19, des expressions plus élevées de marqueurs d'épuisement sur les cellules CAR-T ont été trouvées chez les non-répondeurs par rapport à ceux qui ont obtenu une réponse complète. De fait, ces résultats suggèrent que la persistance et la puissance des cellules CAR-T peuvent être améliorées et que cela permettrait d'augmenter les taux de succès du traitement (30).

1.3. Problèmes de spécificité

Le récepteur CAR étant composé de fragments d'anticorps, il présente une excellente spécificité. Cependant, les biomarqueurs moléculaires reconnus par les cellules CAR-T peuvent être également exprimés dans certains tissus ou organes normaux, entraînant des lésions à différents niveaux, en particulier dans les tissus lymphatiques. Ce phénomène est appelé toxicité « off target », c'est-à-dire hors cible ou hors tumeur. Celui-ci est à l'origine de l'aplasie des cellules B dans le traitement des cellules CAR-T anti-CD19 car les cellules B expriment également l'antigène CD19. (10)

1.4. Rechutes après thérapie cellulaire CAR-T

En octobre 2018, une étude de cas a été publiée dans la revue Nature Medicine (38), décrivant un cas de rechute fatale apparue 9 mois après un traitement par les cellules CAR-T. Il s'agit d'un patient de 20 ans atteint de leucémie aigüe lymphoblastique et traité par l'agent expérimental CTL019 (tisagenlecleucel) lors d'un essai de phase 1. Les chercheurs de l'Université de Pennsylvanie ont rapporté ceci : « Un gène CAR a été involontairement introduit dans une seule cellule de leucémie au cours du processus de fabrication à Penn. La cellule cancéreuse exprimant le récepteur a été réinjectée dans le patient avec des cellules CAR-T thérapeutiques, où elle s'est multipliée. Le CAR exprimée par les cellules leucémiques s'est lié à l'antigène cible sur les mêmes cellules, en les masquant des cellules CAR-T. Cela a conféré une résistance et le patient est décédé des complications de la leucémie environ 20 mois après le traitement. »

Ce cas unique de rechute est le seul de ce genre à avoir été rapporté jusqu'à aujourd'hui. Selon une déclaration faite par Novartis (qui commercialise actuellement ce traitement sous le nom de Kymirah®), le processus de fabrication de l'entreprise est différent du processus de fabrication universitaire utilisé lors de cet essai. De plus, les deux processus ont été améliorés depuis lors.

Une autre étude, publiée dans la même revue *Nature Medicine* (39), décrit une voie de résistance plus courante à la thérapie par cellules CAR-T. En effet, des chercheurs de Novartis ont observé que des mutations génétiques dans des cellules tumorales résistantes pouvaient entraîner une perte de CD19, les antigènes ciblés par les cellules CAR-T. Cette étude et d'autres démontrent « que les cellules leucémiques, lorsqu'elles sont mises sous très haute pression, peuvent trouver des moyens d'échapper à la détection immunitaire », a déclaré J. Joseph Melenhorst, PhD de UPenn, coauteur principal de l'étude de cas (40).

Ainsi, cet échappement antigénique, qui se traduit par une rechute CD19 négative de la malignité des cellules B, empêche les cellules CAR-T de reconnaître et de détruire leurs cibles, les cellules tumorales. Ce phénomène, qui concerne environ 25 % des patients, peut remettre en question le taux de réussite des cellules CAR-T (10,41).

2. Les effets indésirables et la toxicité de la thérapie cellulaire CAR-T

2.1. Syndrome de relargage des cytokines

Ce type de traitement a la particularité de présenter des risques potentiels. En effet, il est fréquent de voir apparaître, après son administration, des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu la vie du patient.

Le plus souvent expérimenté est le syndrome de libération de cytokines (SRC). Ce phénomène est dû à l'activation simultanée de plusieurs cellules cibles par les cellules CAR-T, qui conduit à la libération de cytokine en quantités importantes. Ces cytokines sont les médiatrices des symptômes du SRC. Les symptômes sont les suivants : fièvre, hypoxie, hypotension, frissons, nausées aiguës, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires sévères ou articulaires, étourdissements, et, rarement, une insuffisance multiviscérale ou une évolution de la lymphohistiocytose hémophagocytaire. Dans ces derniers cas, plus graves, le syndrome de libération des cytokines peut conduire à la mort du patient.

Ce syndrome apparaît généralement assez vite dans la semaine suivant l'administration, et atteint un pic entre la première et la deuxième semaine. Par exemple, les cohortes ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND ont rapportés des débuts médians de 2, 3 et 5 jours avec axi-cel, tisagenlecleucel et JCAR017 respectivement.

L'étude des cytokines impliquées dans ce phénomène a identifié l'IL-6 comme une cytokine majeure induite par la thérapie CAR. Il a été observé que l'IL-6 ne provient pas que des cellules

tumorales lysées, mais également des cellules B apoptotiques ou des macrophages activés. Ainsi, l'anticorps antagoniste des récepteurs de l'IL-6 tocilizumab a prouvé son efficacité pour affaiblir les effets de la libération des cytokines et est maintenant utilisé quasiment systématiquement en clinique.

Les corticostéroïdes systémiques sont également utilisés chez les patients atteints de SRC pour réduire, voire éliminer, les cellules CAR-T activées hyperprolifératives. Mais, dans le même temps, cela induit une diminution de l'efficacité antitumorale des cellules CD19 CAR-T, et donc un risque de progression ou de rechute de la maladie.

Cependant, le classement du SRC n'ayant été normalisé par aucune échelle de notation, cela conduit à des pratiques différentes selon les centres concernant l'utilisation des corticostéroïdes et des agents anti-IL-6.

En parallèle des traitements, des stratégies de dosage des cellules CAR-T sont mises en place pour limiter le risque. En effet, une incidence plus élevée de SRC sévère avait été constatée chez les patients présentant une morbidité plus élevée et qui avaient donc été traités avec des doses plus élevées de cellules CAR-T. Cela a permis de mettre en évidence un lien entre la dose administrée et la sévérité des symptômes (10,15).

2.2. Toxicité neurologique

Également appelée syndrome d'encéphalopathie liée aux cellules T CAR, elle est encore mal connue. Les différents scénarios qui expliquent cette neurotoxicité incluent la diffusion de cytokines inflammatoires à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), la toxicité directe du système nerveux central (SNC) par les cellules T modifiées et le dysfonctionnement endothélial de la BHE.

En fonction de la sévérité de cette toxicité, les manifestations peuvent aller de la somnolence et la confusion à l'aphasie, l'encéphalopathie, l'œdème cérébral ou encore les convulsions. Les cohortes COMPLETE et TRANSCEND ont permis de mettre en évidence que la neurotoxicité peut également varier en fonction du produit administré. Ainsi, une neurotoxicité de classe égale ou supérieure à 3 a été rapportés chez 31 % des patients traités par ZUMA-1, 12 % des patients traités par tisagenlecleucel et 7 % avec JCAR017.

Dans le premier scénario qui conduit à une neurotoxicité aiguë, l'IL-6, l'IL1, l'IFN- γ et le TNF ont été identifiées comme les cytokines responsables (42).

Ainsi, à l'instar du SRC, le tocilizumab peut également être utilisé pour supprimer les voies inflammatoires médiées par l'IL-6. D'autre part, trois études évaluant un antagoniste des récepteurs IL-1 en traitement ou en prévention de la neurotoxicité des CAR-T sont en cours de réalisation aux Etats Unis. Les autres traitements incluent des antiépileptiques, des corticostéroïdes à haute dose et des interventions spécifiques pour l'état de mal épileptique

et l'œdème cérébral prises en charge au niveau des soins intensifs. Ces effets indésirables uniques justifient donc une prise en charge dans des centres spécialisés avec du personnel expérimenté (10,15).

2.3. Autres toxicités

D'autres complications sont rapportées avec l'utilisation des CAR-T, liées à leur mécanisme d'action et le fait qu'elles peuvent cibler également les cellules normales présentant le CD19 à leur surface. Ces événements indésirables comprennent des infections, des cytopénies et l'aplasie des cellules B. Pour palier cela, le patient peut recevoir des injections intraveineuses d'immunoglobulines.

Ces toxicités pouvant être plus ou moins importantes et durables selon les patients et le produit utilisé, il serait intéressant d'identifier, grâce aux données d'utilisation, des facteurs prédictifs de la sévérité de ces effets indésirables. Le Tableau 1 compare également les données d'efficacité et d'innocuité des trois médicaments examinés (15).

Les effets indésirables pouvant être aussi spectaculaires que l'efficacité de ces médicaments, leur gestion nécessite une synchronisation rapide entre spécialistes de différentes disciplines, mais particulièrement entre hématologues et réanimateurs (43). Ainsi, une standardisation des processus de prise en charge de ces toxicités a dû être mise en place afin de garantir la meilleure rapidité d'action possible (7).

3. L'accès au marché

3.1. Obtention de l'AMM

Nous allons maintenant nous concentrer sur le processus d'approbation réglementaire de Kymriah®, que j'ai décidé de prendre en exemple pour cette partie.



Figure 7. Calendrier de développement et d’approbation de Kymriah® (en bleu: jalons liés aux essais cliniques; en rouge: jalons liés à la réglementation) (1).

La Figure 7 montre la chronologie du développement et des étapes réglementaires qui ont conduit à l’approbation de Kymriah®. Huit ans se sont déroulés entre le premier essai de ce

médicament sur l'Homme et son autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis, ce qui est relativement rapide, étant donné que ce processus prend habituellement entre 10 et 12 ans.

Cela s'explique par le fait que Kymriah® a reçu successivement les désignations de médicament orphelin, de thérapie de rupture, la désignation "fast track" et, enfin, la désignation de médicament traitant une maladie rare chez l'enfant. Ces différentes désignations ont permis d'accélérer les processus habituels de mise sur le marché aux Etats Unis. La désignation "traitement de rupture" notamment a permis de soumettre les données de demande de licence biologique (BLA) au fur et à mesure de leur accumulation, au lieu de les regrouper en un seul jet à l'issue d'essais cliniques pivots, comme l'exigent habituellement les procédures d'approbation conventionnelles de la Food and Drug Administration (FDA), permettant donc une approbation réglementaire plus rapide. Dans ce cas, le processus réglementaire a été accéléré, passant de la moyenne conventionnelle de 10 mois à compter de la date de soumission de la licence biologique initiale, à seulement 6 mois (1).

Le processus d'enregistrement qui vient d'être décrit est celui qui s'est déroulé aux Etats Unis, mais cela a été évalué de la même façon en Europe et Kymriah® a également bénéficié d'accélération pour sa mise sur le marché européen. Ces processus accélérés ont mis en évidence le besoin non couvert et le besoin de mettre à disposition cette thérapie rapidement auprès des patients. Néanmoins, même avec l'approbation réglementaire, il reste certains défis concernant l'accès au marché de ces thérapies, que sont la négociation du prix et du taux de remboursement entre les industriels et les autorités de chaque pays.

3.2. Négociation du prix

Avant que le prix de Kymriah® ne soit négocié, certains analystes anticipaient un prix allant jusqu'à 750 000 dollars, et des responsables de Novartis précisait que les analyses coût-efficacité pouvaient justifier un prix allant de 600 000 à 750 000 dollars (21). De plus, aux Etats-Unis, les thérapies conventionnelles, telle que la greffe de moelle osseuse, peuvent coûter jusqu'à 800 000 dollars (44). Le NICE, par exemple, a déclaré que jusqu'à 650 000 \$ pourraient être justifiés si le traitement augmentait la survie chez les patients pédiatriques.

Pour commencer, le coût de fabrication de Kymriah® pourrait atteindre 200 000 dollars, les lymphocytes T des patients devant être prélevés, envoyés dans un centre de production, modifiés génétiquement, congelés et renvoyés pour être administrés. De plus, une autre société, Oxford BioMedica, fournit un élément clé pour la production au prix de 100 millions de dollars sur 3 ans et perçoit en plus des royalties de Novartis (45).

Un autre argument à prendre en compte dans la définition de leur prix est que ces thérapies géniques offrent l'opportunité d'un traitement en une seule prise ou avec quelques administrations rapprochées. La comparaison de données d'efficacité et d'efficience par

rapport à la stratégie de référence – qui est souvent un traitement symptomatique à long terme – sera donc essentielle dans la démonstration d'un bénéfice pour le payeur. En France comme dans beaucoup d'autres pays, nous sommes actuellement dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé. En effet, l'arrivée de ces thérapies géniques s'inscrit dans une tendance d'augmentation des coûts des traitements et soulève la question de la capacité des systèmes de soins à assumer ces dépenses nouvelles du fait d'une enveloppe budgétaire limitée, qu'est, par exemple, l'ONDAM (Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie). Au regard du nombre croissant de technologies innovantes en cours de développement, les agences HTA (Health Technology Assessment) ont commencé à se demander si les modèles d'évaluation actuels étaient adaptés à l'évaluation de ces thérapies potentiellement curatives.

Enfin, on peut utiliser l'indicateur des années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) qui mesure à la fois la qualité et la quantité de vie dans une même métrique. Les années de QALY permettent de comparer les bénéfices d'interventions dans différentes aires thérapeutiques et, de fait, déterminer des priorités de financement grâce à l'ICER (Institute for Clinical and Economic Review) et une valeur seuil communément admise. Cette approche permet de s'assurer que de nouveaux traitements ne soient pas pris en charge au détriment d'autres, ce qui diminueraient ainsi le bénéfice total avec une enveloppe limitée. Ainsi, une valeur seuil de coût par QALY est utilisée dans certains pays, comme au Royaume-Uni.

À la suite de l'évaluation de leur dossier d'inscription, la HAS a rendu un avis concernant les deux thérapies CAR-T. Ainsi, Kymriah® a obtenu un SMR Important et un ASMR III dans le traitement de la LAL, montrant bien l'intérêt clinique dans cette indication ; il a obtenu un SMR Important et un ASMR IV dans le traitement du LDGCB (19). Quant à Yescarta®, il a obtenu un SMR Important et un ASMR III dans sa seule indication, à savoir le LDGCB (20).

Grâce à tous ces éléments, un prix a pu être négocié entre les laboratoires et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Ainsi, le prix de Kymriah® a été fixé à 297 666 euros (46). Dans le LDGCB, Yescarta® est commercialisé au prix de 327 000 euros.

Aux Etats Unis, il y aurait 600 patients éligibles à Kymriah® chaque année, ce qui représenterait près de 300 millions de dollars de chiffre d'affaires par an (14). Au premier semestre 2018, les revenus de Kymriah® étaient de 28 millions de dollars alors que les analystes en attendaient près de 160 millions sur l'année entière. Ainsi, les sommes évoquées sont encore loin du milliard de dollars d'un blockbuster, mais le produit est, ou sera, commercialisé dans d'autres régions et dans d'autres indications (47).

Une étude américaine (43, 44) réalisée en 2018 discute de l'efficacité du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B par le tisagenlecleucel (Kymriah®) chez les enfants atteints de leucémie récidivante ou réfractaire. Le point de vue adopté afin d'appréhender l'efficacité de Kymriah® est donc celle d'un payeur américain. Kymriah® est

actuellement le traitement oncologique le plus coûteux. L'objectif de cette publication est d'évaluer son rapport coût-efficacité par rapport aux traitements actuellement disponibles.

L'intérêt principal de l'étude est d'avoir pris en compte l'incertitude liée au traitement en simulant trois possibilités d'efficacité clinique :

- taux de survie sans rechute à 5 ans = 40 %
- taux de survie sans rechute à 5 ans = 20 %
- taux de survie sans rechute à 5 ans = 0 %

En supposant un taux de survie sans rechute de 40 % à 5 ans, tisagenlecleucel augmenterait l'espérance de vie de 12,1 ans et coûterait 61 000 \$/QALY gagné. Cependant, avec un taux de survie sans rechute à 5 ans de 20 %, l'espérance de vie serait plus modeste (3,8 ans) et plus coûteuse (151 000 \$/QALY gagnée). Finalement, avec un taux de survie sans rechute de 0 % à 5 ans et une utilisation comme pont vers la transplantation, tisagenlecleucel augmenterait l'espérance de vie de 5,7 ans et coûterait 184 000 \$/QALY gagné.

Cette étude permet de mettre en rapport l'incertitude clinique à long terme du traitement avec le coût de ce dernier. Si Kymriah coûte 200 000 \$, cela permet de respecter un seuil de consentement à payer de 100 000 \$/QALY dans tous les scénarios d'efficacité clinique à long terme. Si Kymriah coûte 350 000\$, cela permet de respecter un seuil de consentement à payer de 150 000 \$/QALY dans tous les scénarios d'efficacité clinique à long terme.

Ainsi, dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, il y a toujours une incertitude, notamment en oncologie, où l'incertitude clinique est relativement importante. Néanmoins, compte tenu de l'augmentation rapide du nombre d'essais cliniques de thérapies géniques anticancéreuses en cours, qui constitueront probablement les prochaines générations de traitements, on peut d'ores et déjà penser que cette situation inédite en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité va bientôt concerner toute une classe de traitements. Par conséquent, il semble donc primordial de récupérer rapidement des données fiables et robustes en vie réelle afin de confirmer l'efficacité clinique. C'est pourquoi, en France par exemple, la HAS a décidé de réévaluer cette classe de thérapies tous les ans, avec potentiellement des baisses de prix à venir en fonction de l'efficacité et de la toxicité observées.

Le graphique (Figure 8) nous montre très nettement qu'il y a eu une augmentation exponentielle du nombre d'essais cliniques évaluant des CAR-T lors de la dernière décennie, de 2009 à 2019. De plus, 67 essais ont débutés depuis le 1^{er} janvier 2020, ce qui suit la tendance de la croissance du nombre d'essais cliniques démarrant chaque année. Enfin, trois essais cliniques sont déjà prévus pour 2021 et deux pour l'année 2022 (22).

Cela met en lumière l'engouement pour ce nouveau type d'immunothérapie qui ouvre le champ des possibles à de nombreuses applications. Nous verrons donc, dans cette dernière partie, les très nombreuses perspectives qui sont envisagées avec les cellules CART -T, dans un futur proche ou à plus long terme.

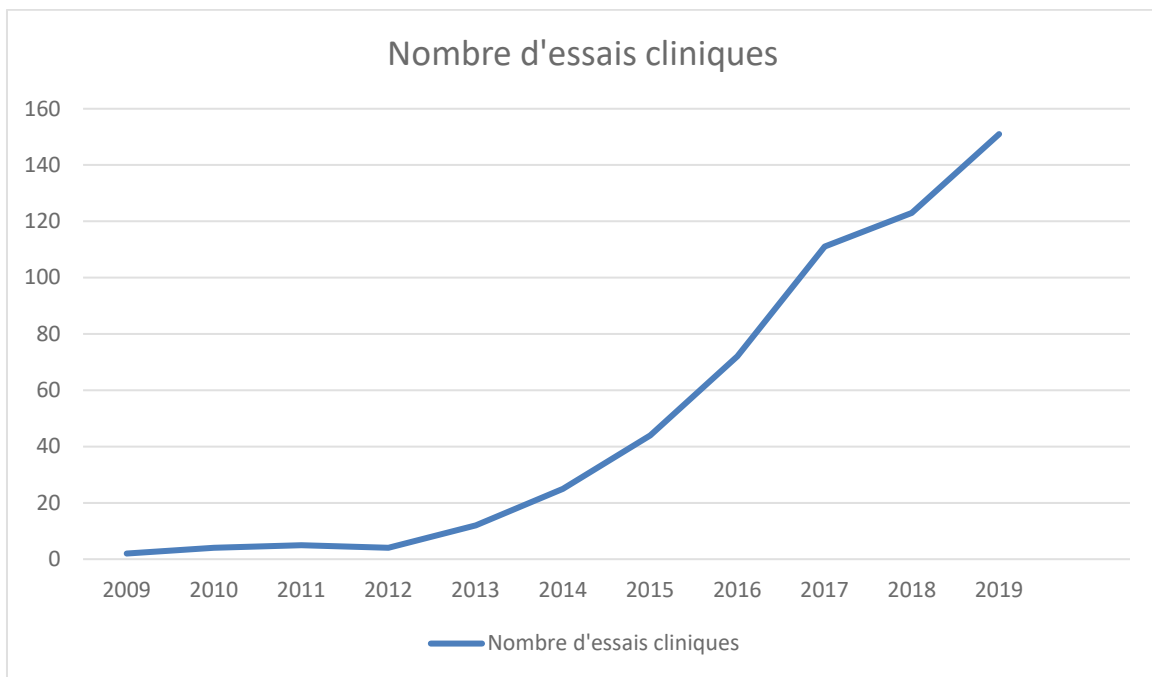


Figure 8. Nombres d'essais cliniques portant sur des CAR-T par an depuis 2009 (au 10 mai 2020) (22)

Chapitre 3. Demain : défis majeurs et perspectives pour les années à venir

Une étude rétrospective menée par Dodson a catégorisé les défis rencontrés par les thérapies cellulaires en défis de pré-commercialisation, de post-commercialisation et défis de fabrication, qui démarrent avant la commercialisation et se poursuivent dans la phase post-commercialisation. Les « défis post-commercialisation » incluent la négociation d'un modèle de remboursement et l'encouragement de l'adoption par les médecins, ainsi que les difficultés pour l'entreprise liées à la délivrance du traitement et à la sécurité à long terme (50). Nous allons donc voir de quels défis il s'agit, plus particulièrement, et comment ils sont surmontés.

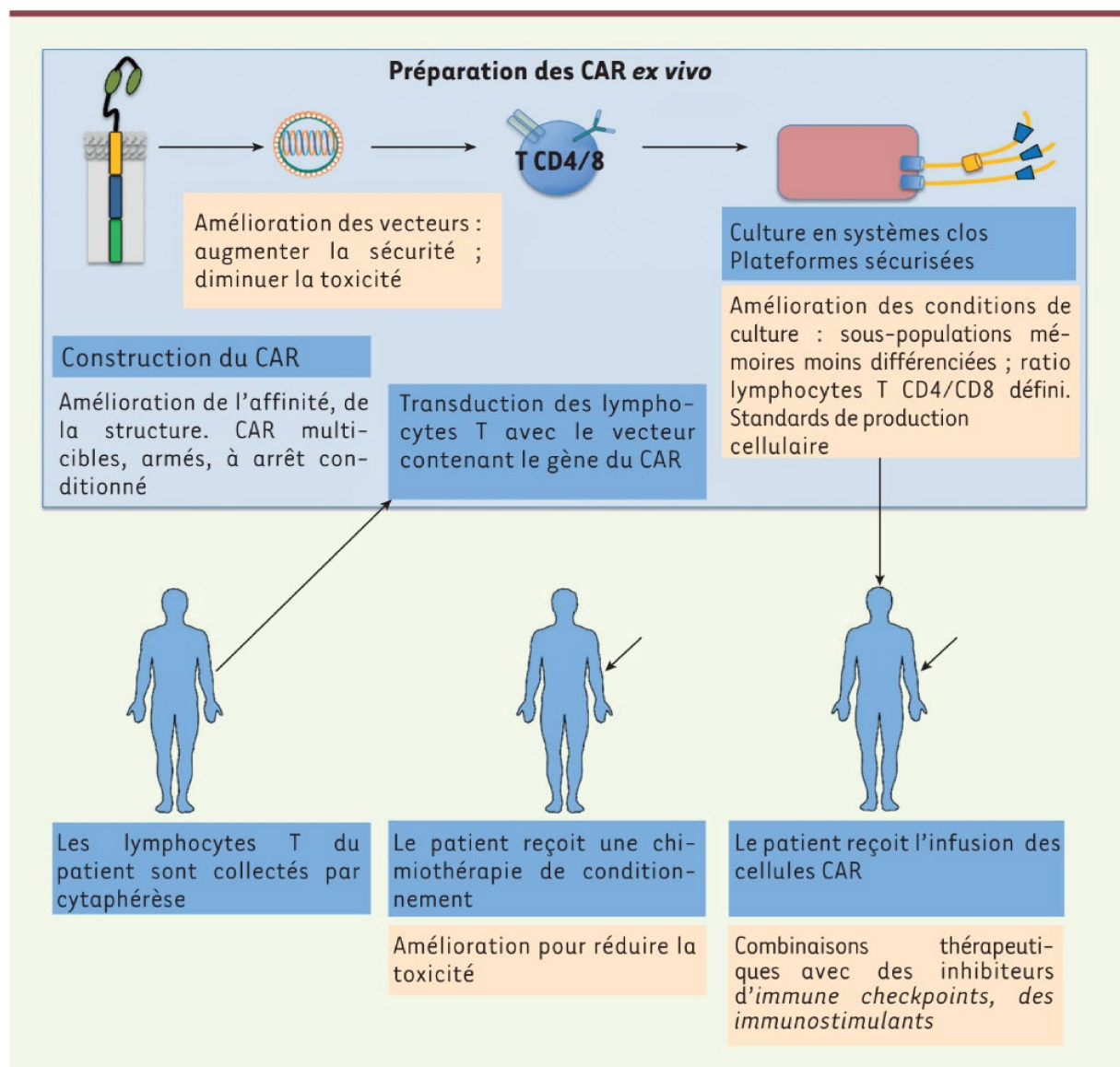


Figure 9. Grandes étapes et améliorations en cours pour les thérapies cellulaires par les CAR-T cells (7).

Comme on peut le voir sur la Figure 9, toutes les étapes du circuit des cellules CAR-T peuvent être améliorées, de la modification génétique des lymphocytes T à leur combinaison avec d'autres thérapies en passant par les caractéristiques des CAR (7).

I. Aspects industriels

1. Vers une simplification des processus

1.1. Création de nouveaux centres de production

Un des challenges actuels pour les Laboratoires commercialisant des CAR-T est d'augmenter leur capacité de production et d'étendre dans les différentes régions du monde leur sites de production afin de permettre un meilleur temps d'accès pour les patients.

Novartis par exemple ne possède jusqu'alors qu'un seul site de production opérationnel qui se situe aux Etats Unis, dans le New Jersey. Cela signifie que les cellules prélevées chez les patients dans n'importe quel pays du monde doivent passer par les Etats Unis pour être modifiées génétiquement et être ensuite renvoyées avant d'être administrées aux patients. Ce processus est évidemment chronophage et cela pose des difficultés en termes de stockage et de stabilités des produits.

C'est pourquoi Novartis a investi 78,8 millions d'euros pour conclure en avril 2019 un accord de rachat auprès du Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB). En effet, ce dernier possédait un site de production dans l'Essonne appelé « CellForCure » qui intéressait le laboratoire suisse car il y voyait l'occasion de produire ses cellules CAR-T a plus grande échelle. En plus d'augmenter ses capacités de production en Europe, celui permettra de réduire les distances entre les différents acteurs du circuit qui aboutit à la mise à disposition de la thérapie aux patients. Début 2020, Novartis a déclaré que « les équipes de CellforCure étaient formées et que la production commerciale devrait débuter dans le courant de l'année. » (51). Un autre site de production a été acquis en Suisse et sera bientôt opérationnel également. De la même façon, Gilead a ouvert un centre aux Pays Bas pour la production de son médicament.

1.2. Formation initiale et continue du personnel

Le statut particulier de thérapie génique et le caractère exceptionnel de celle-ci suppose que les soignants qui sont en charge, ainsi que les agents responsables, de la fabrication des cellules CAR-T ou encore de leur transport doivent être qualifiés et formés. Il est important d'avoir du personnel, mais également du temps dédié pour les actions liées aux cellules CAR-T. A titre indicatif, le temps pharmaceutique investi pour chaque patient est estimé à 20-25

heures, temps qu'il va falloir optimiser pour pouvoir soigner plus de patients avec cette thérapie (52).

Aux exigences réglementaires s'ajoute ce que le Laboratoire peut mettre en place. Ainsi, Novartis explique que « le caractère individualisé et innovant de Kymriah® implique que les centres suivent une formation et nécessite de mettre en place une organisation spécifique à l'hôpital pour atteindre les standards de qualité attendus ». Ainsi, Kymriah® sera uniquement délivré aux hôpitaux et aux centres associés qualifiés et uniquement si les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont effectué le programme éducationnel (17).

Cependant, avec l'expansion rapide de cette nouvelle immunothérapie, la prise en charge à l'hôpital des patients recevant des CAR-T devra être intégrée dans la formation universitaire des médecins de demain. Il est important également de former les futurs pharmaciens hospitaliers à la logistique autour de ces cellules CAR-T et à leur dispensation (33). En effet, cette nouvelle forme de traitement représente l'avenir de la prise en charge des malades et pas uniquement en oncologie, ce sont donc de nouveaux challenges pour tous les soignants, qu'il est important d'ajouter à leur formation initiale. De plus, étant donnée la rapidité avec laquelle évoluent les connaissances sur ce sujet, il est indispensable d'y ajouter une formation continue.

1.3. Semi-automatisation de la fabrication

De nombreux investissements peuvent être faits pour optimiser les équipements nécessaires à la fabrication, au stockage et à l'administration aux patients des cellules CAR-T (33).

Un des défis majeurs concerne la fabrication des cellules CAR-T. Il s'agit de simplifier le processus pour atteindre une production à grande échelle sans compromettre la nature personnalisée du traitement. Les avantages seraient de raccourcir le temps de production et donc de mise à disposition aux patients, mais aussi de réaliser des économies d'échelle.

Certaines entreprises travaillent donc actuellement au développement de systèmes de fabrication des cellules CAR-T semi-automatisés et fermés. Ces plateformes isolées permettent de réaliser des cycles de fabrication CAR-T avec transduction, expansion et récolte à l'aide de réactifs de qualité BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Ainsi, l'installation d'un système automatisé et fermé permettrait de s'affranchir de l'infrastructure et des ressources nécessaires pour une installation suivant les BPF et ainsi d'augmenter les capacités de production. Cependant, certains aspects réglementaires et d'assurance qualité compliquent la mise en place de ces plateformes (53).

2. Quatrième génération de CAR : les TRUCKS ou « armored CARs »

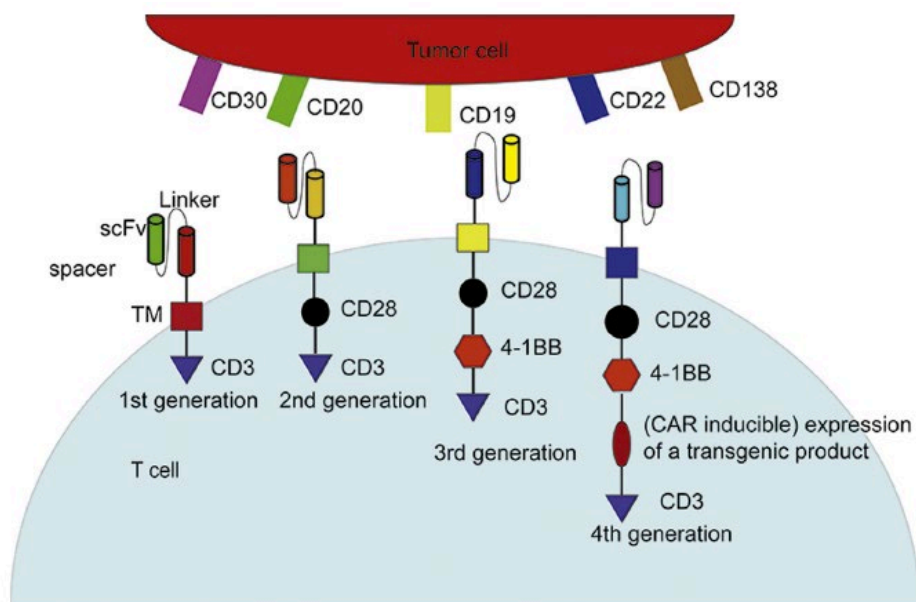


Figure 10. Illustration de la structure de base de 4 générations des cellules T chimériques de récepteur d'antigène (cellule CAR-T) et des cibles communes sur les cellules tumorales. Différents segments intracellulaires représentent différentes générations de cellules CAR-T (10).

Récemment développés, les LT possédant un CAR de quatrième génération font l'objet d'une attention grandissante. Comme on peut l'observer sur la Figure 10, ils se différencient par la présence d'un élément « facteur nucléaire de l'expression sensible aux cellules T activée », en plus des domaines de costimulation. Cet élément, appelé TRUCK, est une cassette dont l'expression génique est induite par le CAR. Lorsque le CAR reconnaît son antigène, les TRUCKs vont alors être activés et se mettre à sécréter le produit transgénique pour lequel ils codent, qui peut être l'IL-12 ou une autre cytokine. La production et la libération de cette cytokine permettent de moduler le microenvironnement tumoral et d'améliorer notamment la persistance des cellules CAR-T (14).

Cependant, la production de cette quatrième génération de CAR est complexe. De plus, des essais cliniques sont en cours pour tester cette version de CAR sur des tumeurs solides, mais les résultats actuels sont insuffisants pour conclure sur son efficacité (10).

3. Cellules CAR-T universelles

Bien que le fait d'utiliser les propres cellules du patient permette d'éviter les problèmes de rejet ou de réaction du greffon contre l'hôte, développer un traitement individualisé pour chaque patient n'en reste pas moins un processus long et complexe.

C'est pourquoi l'attention est actuellement portée sur le transfert de lymphocytes provenant de donneurs sains, et non du patient lui-même. L'idée serait de produire des banques de cellules CAR-T à partir de lymphocytes T de donneurs sains. Pour cela, il est nécessaire d'inactiver les TCR endogènes des cellules par thérapie génique afin d'éviter les réactions immunitaires (14). Ces cellules "standardisées" pourraient être produites à l'avance et seraient stockées et utilisées à la demande, on appelle cela une « *therapy off the shelf* » (6).

Les étapes de la mise au point de cellules CAR-T anti-CD19 allogéniques (UCAR19) sont les suivantes. Il s'agit d'abord d'insérer un CAR anti-CD19 comme pour les cellules CAR-T autologues. Ensuite, il faut éliminer le gène codant pour le récepteur TCR afin d'éviter des réactions de greffon contre l'hôte lors de l'administration au patient. Il est impératif qu'il reste moins de 1 % de cellules T ayant un TCR. L'étape suivante est l'élimination du gène codant pour le CD52 comme on peut le voir sur la Figure 11. Cela permettra ensuite de provoquer une lymphodéplétion chez le patient avec un anti-CD52, l'alemtuzumab, sans que celui-ci ne vienne détruire les cellules CAR-T. Enfin, il faut ajouter un gène de sécurité (SG) qui pourra être utilisé en cas de rejet de greffe. Ce gène code pour un mimotope qui imitera l'antigène CD20 membranaire et cela permettra si nécessaire d'inactiver les cellules CAR-T en administrant au patient un anti-CD20, le rituximab.

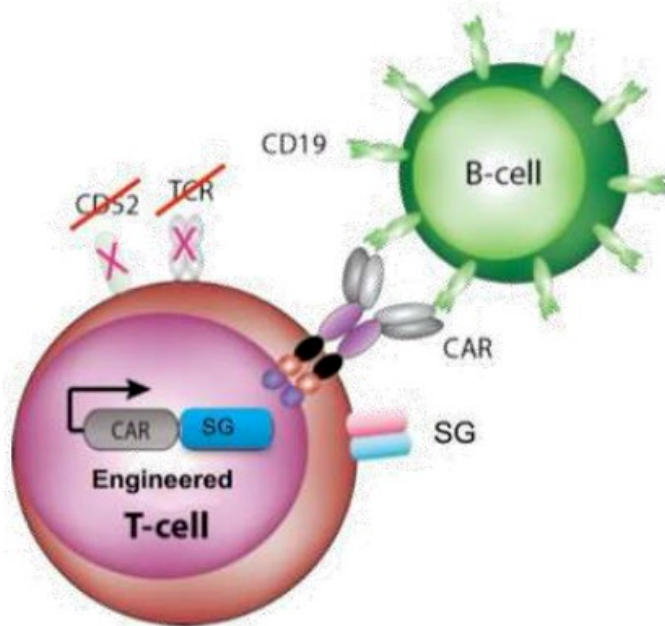


Figure 11. Schéma d'une cellule CAR-T anti-CD19 allogénique et sa reconnaissance avec la cellule B (25).

L'entreprise Collectis a lancé en 2016 un premier essai clinique avec des cellules CAR-T anti-CD19 allogéniques chez des enfants atteints de LAL (7).

D'autre part, les cellules tueuses naturelles (NK) peuvent être xéno greffées, car leur reconnaissance des antigènes tumoraux est indépendante du phénotype HLA des patients. Les thérapies cellulaires utilisant des NK à la place des lymphocytes T (CAR-NK) ont donc le potentiel de devenir des produits standards et universels. Il y a actuellement un intérêt croissant pour ces cellules CAR-NK, en particulier la lignée cellulaire NK-92, qui peut fournir un nombre illimité de cellules et représente donc une possibilité de rendre la thérapie moins coûteuse (54). Ainsi, lorsque les données cliniques seront plus nombreuses, les thérapies cellulaires CAR-NK pourraient conduire à des avancées révolutionnaires dans les prochaines années.

II. Aspects cliniques et medico-économiques

1. Améliorer l'efficacité

1.1. Améliorer la capacité de déplacement vers les sites tumoraux

Une des pistes pour améliorer l'efficacité des cellules CAR-T contre les cancers est d'augmenter leur adressage sur le site tumoral et de favoriser leur entrée dans la tumeur. Pour cela, la première solution envisagée est de faire exprimer sur les cellules CAR-T des récepteurs de chimiokines telles que CSF-1R, CCR4 ou CCR2b. Ces chimiokines étant sécrétées par les tumeurs, cela favorisera le déplacement des cellules CAR-T vers celles-ci (2).

Une autre solution serait de concevoir des cellules CAR-T capables de cibler la protéine FAP (fibroblast activated protein) exprimée par les fibroblastes du stroma tumoral comme on peut le voir sur la Figure 12. D'autre part, des études ont montré que les lymphocytes T cultivés *in vitro* n'exprimaient plus l'enzyme héparanase, qui dégrade les principaux composants de la matrice extracellulaire. La mise au point de cellules CAR qui sécrètent des héparanases permet donc d'augmenter la pénétration des cellules CAR-T dans les tumeurs (2).

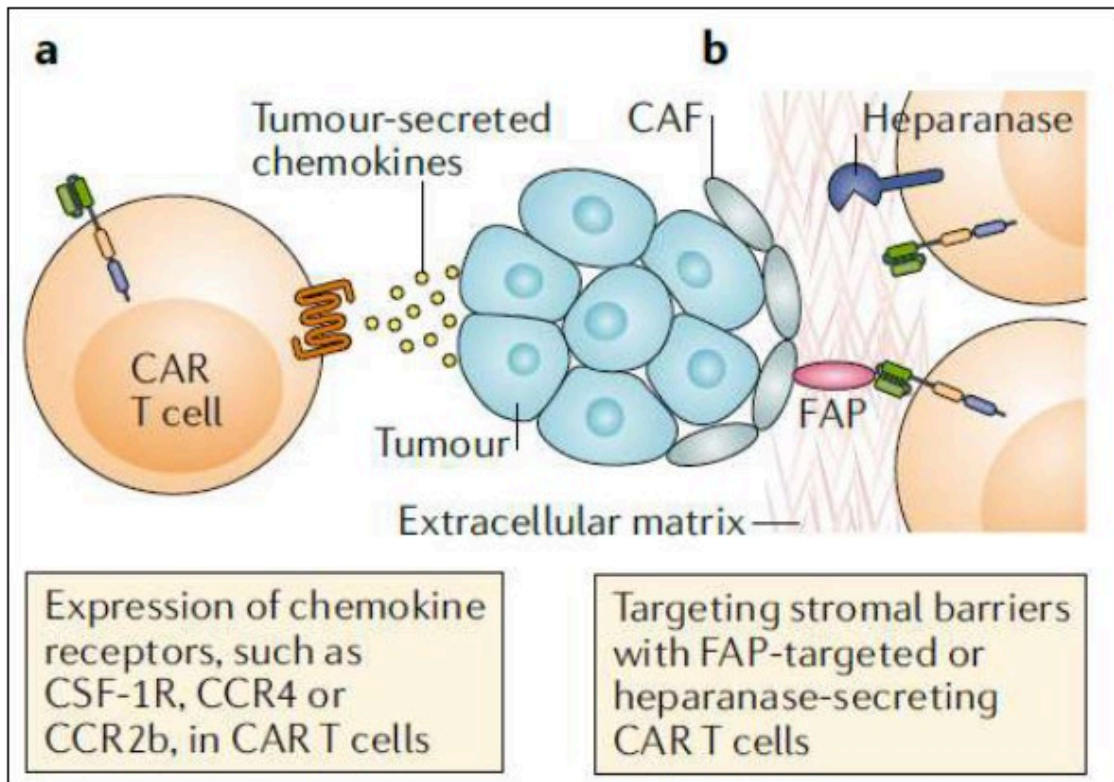


Figure 12. Pistes pour améliorer le déplacement des cellules CAR-T vers les sites tumoraux (2).

Enfin, les cellules fibroblastiques de la zone T produisent de l'IL-7 et du CCL19 qui sont essentiels pour la formation et le maintien de la zone des cellules T dans les organes lymphoïdes. Cette découverte a conduit au développement de cellules CAR-T produisant de l'IL-7 et du CCL19 pour imiter la fonction des cellules réticulaires de la zone T. Les cellules CAR-T pourront alors avoir la double fonctionnalité de cellules effectrices antitumorales directes mais aussi de cellules vectrices de molécules qui permettent le recrutement et le maintien des cellules T et des cellules dendritiques dans les tissus tumoraux. Cela pourrait ainsi potentialiser leurs effets thérapeutiques contre les tumeurs solides (55).

1.2. Améliorer la persistance *in vivo*

Comme on l'a vu précédemment, la persistance des cellules CAR-T après leur injection n'est pas encore optimale, mais plusieurs approches tentent d'y remédier. Tout d'abord, l'ingénierie du récepteur CAR qui a permis l'apparition des « armored cells », les cellules CAR-T de quatrième génération qui sécrètent constitutivement des cytokines telles que l'IL-12, l'IL-15 et l'IL-18 suscitent un espoir pour surmonter le problème de la persistance (37).

D'autre part, il semblerait que l'utilisation de lymphocytes T moins différenciés, tel que les cellules T naïves et à mémoire centrale, soit associée à une meilleure persistance *in vivo* grâce

à un meilleur potentiel prolifératif de ces cellules. De fait, les chercheurs ont développé des protocoles permettant de préserver le plus grand pourcentage de ces phénotypes peu différenciés de cellules T avant de les modifier génétiquement. Il a ainsi été démontré que « la réduction de la durée de la culture *ex vivo* à 3 à 5 jours donnait des cellules moins différenciées avec une meilleure efficacité thérapeutique par rapport aux cellules étendues avec le protocole standard de 9 à 12 jours » (37). D'autres chercheurs ont remplacé l'IL-2, facteur de croissance habituellement utilisé, par l'IL-7 et l'IL-15 pendant la phase de multiplication *ex vivo* des cellules CAR-T et ont obtenu une population plus importante de cellules souches à mémoire T. Il a été montré que les cellules CAR-T enrichies avec cette combinaison de cytokines ont une meilleure persistance et une meilleure activité antitumorale (37).

Enfin, une autre stratégie envisagée est de concevoir des cellules CAR-T coexprimant 4-1BBL afin qu'il se lie au 4-1BB des cellules dendritiques comme on l'observe sur la Figure 13. Cette reconnaissance a pour objectif de favoriser l'activation des cellules dendritiques et de leur faire sécréter des cytokines de soutien telles que l'IL-6 et l'IL12, améliorant ainsi la persistance des cellules CAR-T.

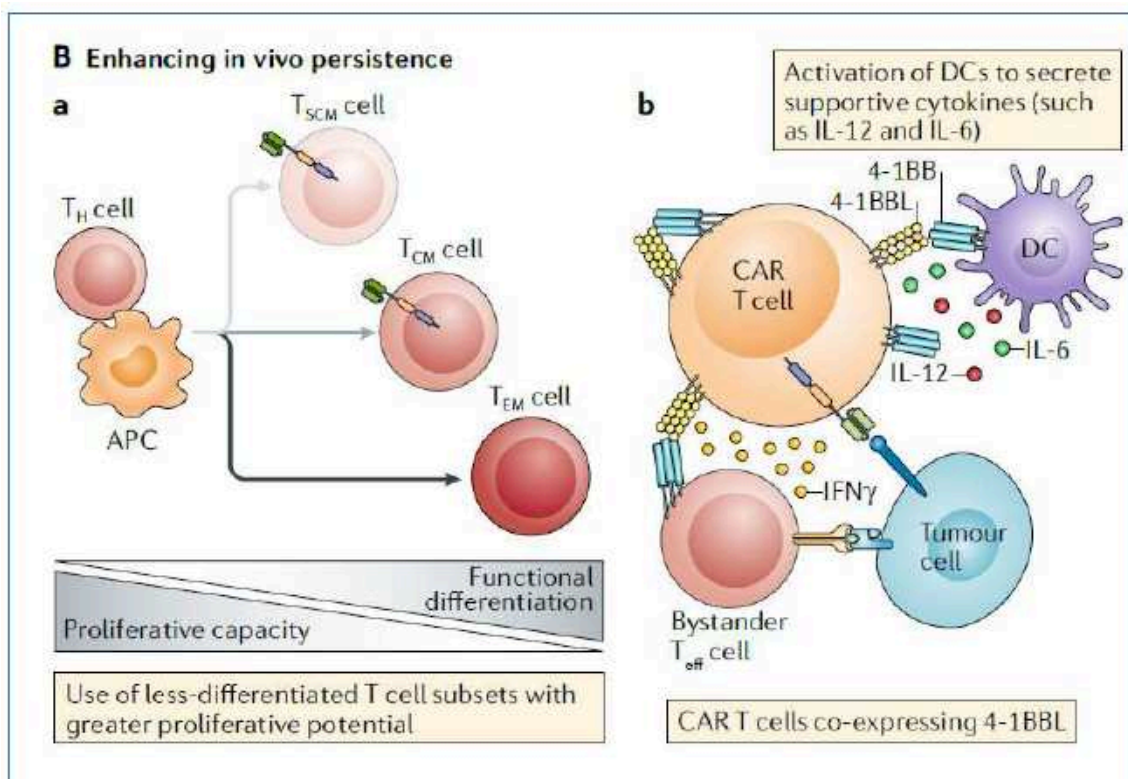


Figure 13. Approches pour améliorer la persistance *in vivo* (2).

1.2.1. Addition de nouveaux domaines co-stimulateurs

Pour améliorer l'effet du traitement, les cellules CAR-T peuvent être davantage équipées en ajoutant de nouvelles parties au CAR comme des domaines co-stimulants afin d'améliorer leur efficacité et leur persistance. Ainsi, l'ajout de la protéine liée au récepteur TNF induite par les glucocorticoïdes (GITR) aussi appelée CD357 est actuellement étudié. En effet, combiner cette molécule co-stimulatrice avec CD28 et 4-1BB pourrait permettre de renforcer l'effet des cellules CAR-T (10).

1.2.2. Virus oncolytiques

Ils ont pour fonction d'intégrer des protéines virales dans les cellules tumorales, permettant ainsi aux lymphocytes T CD8 de les reconnaître et de les détruire. Ces virus ont donc l'avantage de pouvoir infecter l'hôte, se répliquer et endommager certaines cellules tumorales sans nuire aux cellules normales. De plus, la libération de particules virales peut également permettre de détruire directement les cellules tumorales. Des études précliniques évaluent actuellement l'utilisation de virus oncolytiques contenant des gènes de chimiokines, qui, lorsqu'ils seront exprimés par les cellules tumorales, pourront recruter les cellules CAR-T, prolonger leur persistance et attaquer directement les cellules tumorales. Cette approche apparaît prometteuse pour le traitement des tumeurs malignes hématologiques (10).

1.3. Utilisation de thérapies combinées

Des approches existent et ont déjà fait leurs preuves en clinique pour stimuler les fonctions des cellules T dans le microenvironnement tumoral immunosuppresseur. Il s'agit d'anticorps contre les récepteurs du point de contrôle immunitaire (ICR) que sont PD-1, PDL1, et CTLA-4. De la même façon, ces approches peuvent être utilisées pour stimuler les fonctions des cellules CAR-T. De fait, des études pré-cliniques ont été réalisées en administrant de façon concomitante des cellules CAR-T et des anticorps bloquant PD-1 ou PD-L1. Ces essais ont mis en évidence une amélioration de la persistance et de la cytotoxicité des cellules CAR-T dans le microenvironnement tumoral lorsqu'elles ont été coadministrées avec un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1.

Cliniquement, l'utilisation de cellules CAR-T anti-CD19 combinées à des anti-PD-L1 chez des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires a montré des résultats prometteurs avec taux de réponse objective de 90 % et six patients ayant présenté une réponse complète. De plus, l'utilisation de CAR-T anti-CD19 combinées à un anti-PD-1, le nivolumab, a également démontré une meilleure efficacité clinique avec un taux de réponse objective de 81,8 % et un taux de réponses complètes de 45,5 % chez un total de 11 patients atteints de lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaire. Les résultats préliminaires de l'utilisation de cette

combinaison chez les enfants atteints de LAL réfractaires en rechute sont prometteurs. Pour finir, deux essais cliniques étudient actuellement la thérapie combinée avec des cellules CAR-T et un inhibiteur de l'ICR dans le lymphome de Hodgkin et le glioblastome (37).

D'autres essais se concentrent sur la suppression de PD1 dans les cellules CAR-T afin d'empêcher son effet immunosuppresseur. Ou encore sur la conception de cellules CAR-T pouvant sécréter de manière constitutive des inhibiteurs de PD-1 et PD-L1. Deux études évaluant des cellules CAR-T génétiquement modifiées pouvant produire *in vivo* des anticorps anti-PD-L1 ou anti-PD-1, l'une sur des modèles de xénogreffe de cancer du poumon CD19+ et l'autre sur des modèles murins de RCC métastatique ou de cancer de l'ovaire, ont montré des performances supérieures par rapport aux CAR-Ts conventionnels ou avec co-administration d'inhibiteurs de point de contrôle. Du fait de l'amélioration de leur survie et de leur cytotoxicité, des cellules CAR-T conçues pour sécréter des anticorps PD-1, PD-L1 ou CTLA-4 sont à l'étude dans des essais cliniques pour diverses tumeurs malignes.

En plus des inhibiteurs du récepteur de point de contrôle immunitaire, il est envisagé d'utiliser des immunomodulateurs tels que le lénalidomide ou le pomalidomide pour stimuler les fonctions des CAR-T. La démonstration a été faite sur des modèles murins que le lénalidomide augmente la production de cytokines et l'activité cytolytique des cellules CAR-T. Un essai clinique de phase I évalue donc actuellement l'utilisation de CAR-T anti-BCMA avec ou sans lénalidomide chez des patients atteints de myélome multiple. Des anticorps monoclonaux stimulant les cellules T tels que le daratumumab ou l'isatuximab sont également testés dans le myélome multiple (37).

1.4. Diversifier les cibles

Bien que le CD19 soit une cible idéale pour traiter la LAL, le phénomène d'« échappement antigénique » est un obstacle potentiel au développement de l'immunothérapie par les cellules CAR-T. Or, les patients atteints de LAL et qui rechutent ou sont résistants à une thérapie par cellules CAR-T anti-CD19 ont très peu d'options thérapeutiques.

Pour pallier ce problème de perte d'antigène, il est donc impératif d'identifier de nouvelles cibles antigéniques. Une stratégie alternative a donc été trouvée et consiste à cibler le CD22, un autre antigène présent sur les cellules B. Ainsi, deux cellules CAR-T anti-CD22 sont actuellement testées (10).

Les résultats d'une étude de phase I sur 58 patients ont été publiés dans la revue *Journal of Clinical Oncology*. La plupart des patients avaient déjà reçu des cellules CAR-T anti-CD19. Le taux de réponse complète observé a alors été de 70% et la médiane de survie globale a été de 13,4 mois. Les résultats observés justifient la poursuite du développement des cellules CAR-T anti-CD22 comme option thérapeutique chez les patients atteints de LAL pour compenser la résistance au traitement anti-CD19 (56).

1.5. Les TanCAR

Afin de palier l'échappement d'antigène, mais aussi l'hétérogénéité des tumeurs, il peut être intéressant de cibler non pas un mais plusieurs antigènes. En effet, dans certains types de tumeurs malignes comme le lymphome et le myélome multiple, plusieurs antigènes tumoraux coexistent. C'est dans cette optique qu'ont été créés les TanCAR, CAR en tandem.

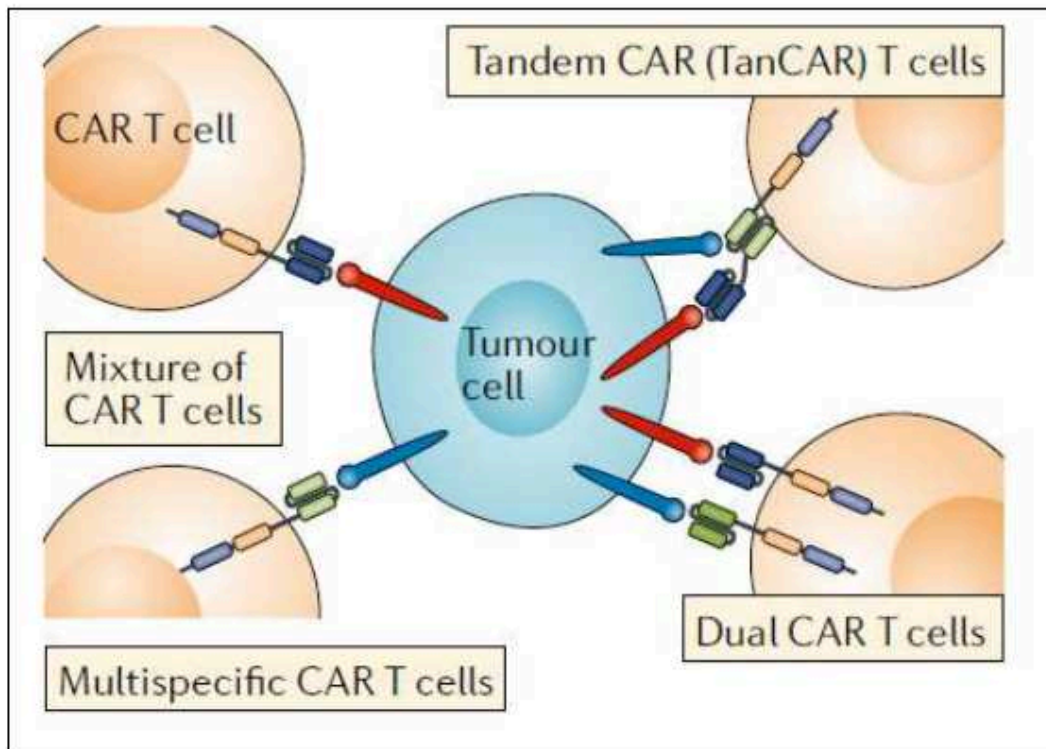


Figure 14. Différentes stratégies pour palier la perte d'antigène et l'hétérogénéité des tumeurs (2).

Comme on peut le voir sur les Figures 14 et 15, les TanCAR sont des cellules CAR-T dont le récepteur CAR est composé de deux fragments scFv d'anticorps différents «main dans la main». Le TanCAR est un type de cellule T bispécifique dans lequel deux anticorps sont connectés en tandem et cela permet aux cellules CAR-T de se lier à deux types d'antigènes tumoraux en même temps ou de se lier aux cellules tumorales exprimant l'un ou l'autre antigène ciblé. Néanmoins, des défis existent toujours dans cette approche TanCAR, comme la recherche de cibles coexistantes sur une cellule tumorale et la sélection de l'épitope approprié pour la fabrication des CAR (10).

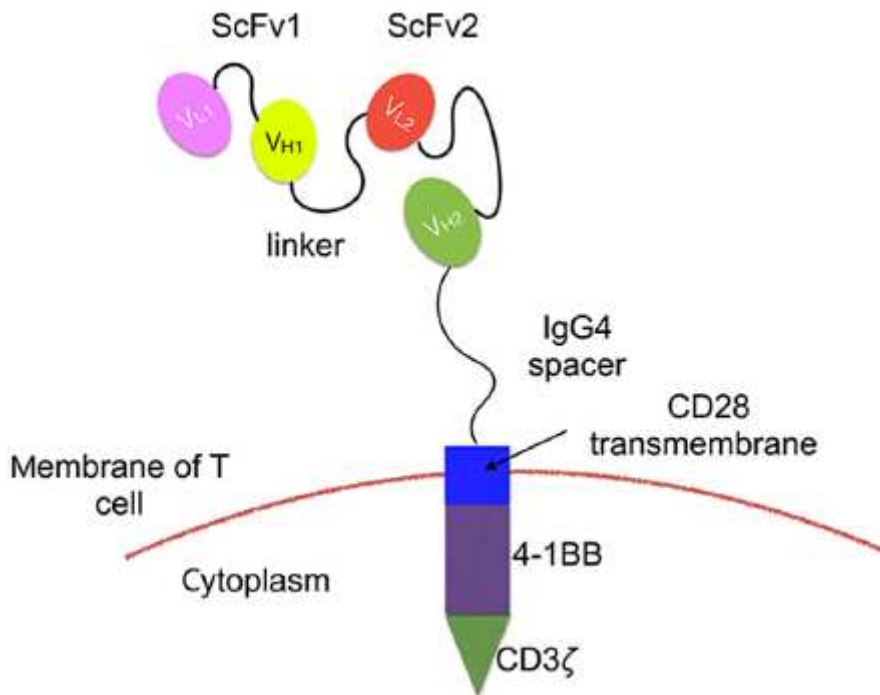


Figure 15. Structure des TanCARs avec deux scFv différents « main dans la main » (10).

1.6. Les multi-CAR

Les multi-CAR peuvent être des mélanges de plusieurs cellules CAR-T ciblant des antigènes différents ou des cellules CAR-T conçues pour reconnaître plusieurs cibles à la fois (CAR à double signalisation), comme le montre la Figure 14. Ainsi, l'objectif est de viser plusieurs cibles en introduisant plusieurs récepteurs chimériques avec des scFv différents dans une même cellule T ou en introduisant des CAR différents dans différents pools de cellules T et en les infusant simultanément ou séquentiellement. Cette stratégie permet d'augmenter le nombre de cibles reconnues par les cellules CAR-T et de réduire la toxicité « hors cible » en réduisant les doses de chaque type de CAR injectés au patient.

On assiste aujourd'hui aux tout premiers essais cliniques utilisant des multi-CAR, notamment pour des essais de traitement des glioblastomes combinant des CAR anti-EGFRvIII, -HER2 et -IL13Ra2 qui ont déjà fait, séparément, l'objet d'essais cliniques (7).

2. Elargir les applications cliniques

2.1. Tumeurs hématologiques

De nombreuses tumeurs hématologiques présentent encore un besoin médical non satisfait et pourraient bénéficier de cette nouvelle classe de traitement.

Novartis a récemment obtenu aux Etats-Unis un statut de "traitement régénératif avancé" pour son traitement Kymriah® dans l'indication contre le lymphome folliculaire. Cette indication pourrait donc être la troisième tumeur hématologique traitée par une thérapie à base de cellules CAR-T (57).

D'autres CAR sont en développement, ciblant notamment CD138 ou la molécule BCMA (B-cell maturation antigen) dans le myélome multiple, CD33 et CD123 dans la leucémie myéloïde chronique, et CD22 dans les LAL. Pour chacune de ces cibles, il faut concevoir un nouveau récepteur CAR et l'optimiser, ce qui se révèle fastidieux (7).

2.2. Tumeurs solides

Un des défis qu'il est maintenant nécessaire d'adresser rapidement est d'identifier des cibles pour traiter les tumeurs solides *via* la thérapie par les cellules CAR-T (58). Le site internet www.clinicaltrials.gov qui référence tous les essais cliniques dans le monde recense actuellement plus de 40 essais cliniques de CAR-T dans des tumeurs solides (22).

Cependant, plusieurs obstacles sont à surmonter avant d'accéder aux tumeurs non hématologiques. Le premier problème à résoudre est le choix de l'antigène à cibler car cela va être crucial pour l'efficacité et la sécurité du traitement. La majorité des antigènes exprimés par les cellules tumorales sont également exprimés à un niveau plus faible par les cellules saines, ce qui entraîne des risques de réactions auto-immunes. Il y a également des antigènes qui sont nécessaires pour la croissance des tumeurs, mais qui ne sont pas présents sur les cellules tumorales, comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Les seuls antigènes exprimés par les cellules tumorales et spécifiques à celles-ci sont les antigènes dérivés de mutations (néo-antigènes) ou les antigènes viraux, qui n'existent pas dans toutes les tumeurs (14). Il sera donc parfois nécessaire de cibler plusieurs récepteurs avec les CARs de nouvelles générations.

Outre le fait qu'il est difficile d'identifier des antigènes spécifiques des tumeurs, d'autres raisons expliquent les échecs observés avec les premières générations de CAR dirigés contre des tumeurs solides. Il y a d'autres paramètres cruciaux pour la clairance tumorale à prendre en compte. Pour commencer, les lymphocytes T provenant du sang doivent pouvoir migrer vers le site tumoral, phénomène appelé la domiciliation. De plus et à l'inverse de cellules tumorales du sang, les cellules de tumeur solides sont protégées par une barrière physique

qu'on appelle le stroma. Les conditions métaboliques sont également particulières dues à un pH acide, une hypoxie, un très faible apport en nutriments et une inflammation. Ce microenvironnement tumoral est défavorable à la survie et à la multiplication des lymphocytes T. En revanche, cet état est propice au recrutement de cellules immunitaires immunosuppressives comme les lymphocytes T régulateurs (Treg), les cellules myéloïdes suppressives et les macrophages immunosuppresseurs, et à l'expression de récepteurs inhibiteurs (ICR) qui s'opposent à l'activité des cellules CAR-T (7,14).

Afin de surmonter l'immunosuppression induite par le microenvironnement tumoral, il est nécessaire de développer des constructions moléculaires plus élaborées. Il peut s'agir comme on l'a vu précédemment d'inhiber la tolérance due aux points de contrôle immunitaires. La Figure 16 nous montre l'ingénierie qu'il est possible de réaliser sur les cellules CAR-T avec l'exemple de PD1. Ainsi, on peut, soit supprimer le gène qui code pour PD1, soit modifier la signalisation de PD1 afin qu'il ne se lie plus à son récepteur. On peut également élaborer des cellules CAR-T sécrétant des anti-PD1. Des essais sont en cours sur des stades avancés de tumeurs solides avec des cellules CAR-T combinés ou sécrétant des anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-L1 et anti-PD-1 (7).

Enfin, la sécrétion de cytokines comme l'IL-12 grâce aux CAR de quatrième génération (armored CAR) permet d'altérer l'inflammation et de cette manière, favoriser l'action antitumorale des CAR (2).

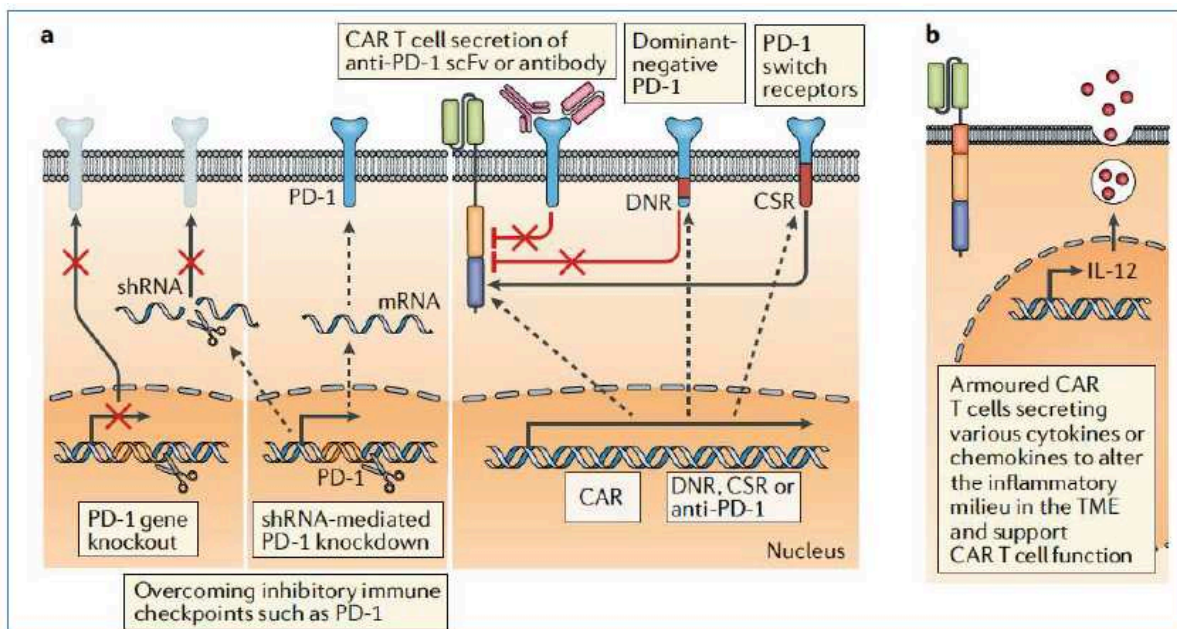


Figure 16. Différentes approches pour surmonter l'immunosuppression induite par le microenvironnement tumoral (2).

2.2.1. Un exemple d'application

Lors du congrès annuel de l'ASCO qui s'est tenu du 29 au 31 mai 2020, les résultats d'un traitement par cellules CAR-T dans des tumeurs solides ont été présentés (59). Les CAR-T en question ont été développés par la société Adaptimmune Therapeutics et ciblent un antigène tumoral appelé MAGE-A4, qu'on retrouve dans un grand nombre de tumeurs solides. Celui-ci a pour fonction de bloquer l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

Cette thérapie a été évaluée dans une étude de phase I chez 38 patients présentant neuf types tumoraux différents, mais principalement des sarcomes synoviaux. L'efficacité de ce traitement est apparue prometteuse notamment dans les sarcomes synoviaux avec 43,8 % de taux réponse et 90 % de taux de contrôle de la maladie. Les réponses ont également été durables avec une médiane de survie sans progression pour l'ensemble de la cohorte de 20 semaines.

Une étude de phase II a débuté dans les sarcomes synoviaux et certains types de liposarcomes. Une autre étude ayant pour but d'évaluer ce CAR-T associé à un anti-PD-1 devrait également débuter dans l'année. De plus, « l'essai SURPASS qui évalue quant à lui une nouvelle version du CAR-T ciblant MAGE-A4, se centrera sur des cancers du poumon, de la jonction oesogastrique, de la tête et du cou et de la vessie » indique Adaptimmune Therapeutics dans un communiqué (59).

3. Améliorer la tolérance

3.1. Utilisation de gènes suicides

Pour améliorer la tolérance, il est nécessaire de limiter la prolifération des cellules CAR-T, d'éviter le syndrome de relargage des cytokines et les effets « hors cible ». Le phénomène de libération de cytokines notamment peut avoir des ampleurs très différentes selon les patients et il est difficile de le prévoir et de le contrôler. A cet effet, des systèmes de gènes suicides, également appelés « gènes d'élimination » peuvent être utilisés. Ces gènes suicides ont pour effet de détruire les cellules CAR-T infusées afin de réguler leur expansion et raccourcir leur durée de vie. En effet, si la toxicité devient trop importante, il est utile de pouvoir inactiver les cellules CAR-T.

Pour cela, plusieurs méthodes existent, notamment le système suicide utilisant Herpès Simplex thymidine kinase/ganciclovir, mais également des systèmes suicides non immunogènes *via* un membre caspase-9 modifié de la voie d'apoptose intrinsèque. Cependant, le fait de raccourcir la durée de vie des cellules CAR-T en les détruisant complètement a aussi pour effet de réduire la durée du traitement et ainsi compromettre son efficacité (10).

3.2. Cellules CAR-T permutables

Afin de corriger le défaut des gènes suicide qui est de détruire totalement et définitivement les cellules CAR-T, les chercheurs ont conçu des cellules CAR-T « switchables ». Le principe repose sur l'ajout d'un petit complexe moléculaire qui vient s'insérer entre le fragment scFv et la surface des cellules T et qui permet d'activer la fonction des cellules CAR-T. Le fait de cesser d'ajouter ce complexe a pour effet de les rendre inactives et donc de contrôler les effets indésirables.

Une autre façon de basculer la cellule entre les états de « marche » et « arrêt » est d'ajouter une molécule intercellulaire soluble qui sert de synapse entre la cellule tumorale et la cellule CAR-T grâce à un anticorps spécifique de l'antigène tumoral et un fragment secondaire se liant au CAR. Cela permet de moduler la fonction des cellules CAR-T en modifiant la concentration des molécules intermédiaires, comme le schématise la Figure 17. Cette technique permet également de concevoir un seul type de cellules CAR-T, qui ne reconnaît que la molécule soluble, et de pouvoir utiliser différentes molécules solubles qui reconnaissent différentes cibles antigéniques et qu'on peut administrer simultanément ou consécutivement pour contrer la perte d'antigène notamment.

Ces nouvelles stratégies permettent ainsi de réguler l'activité et la toxicité des cellules CAR-T et sont actuellement en cours de test (3,10).

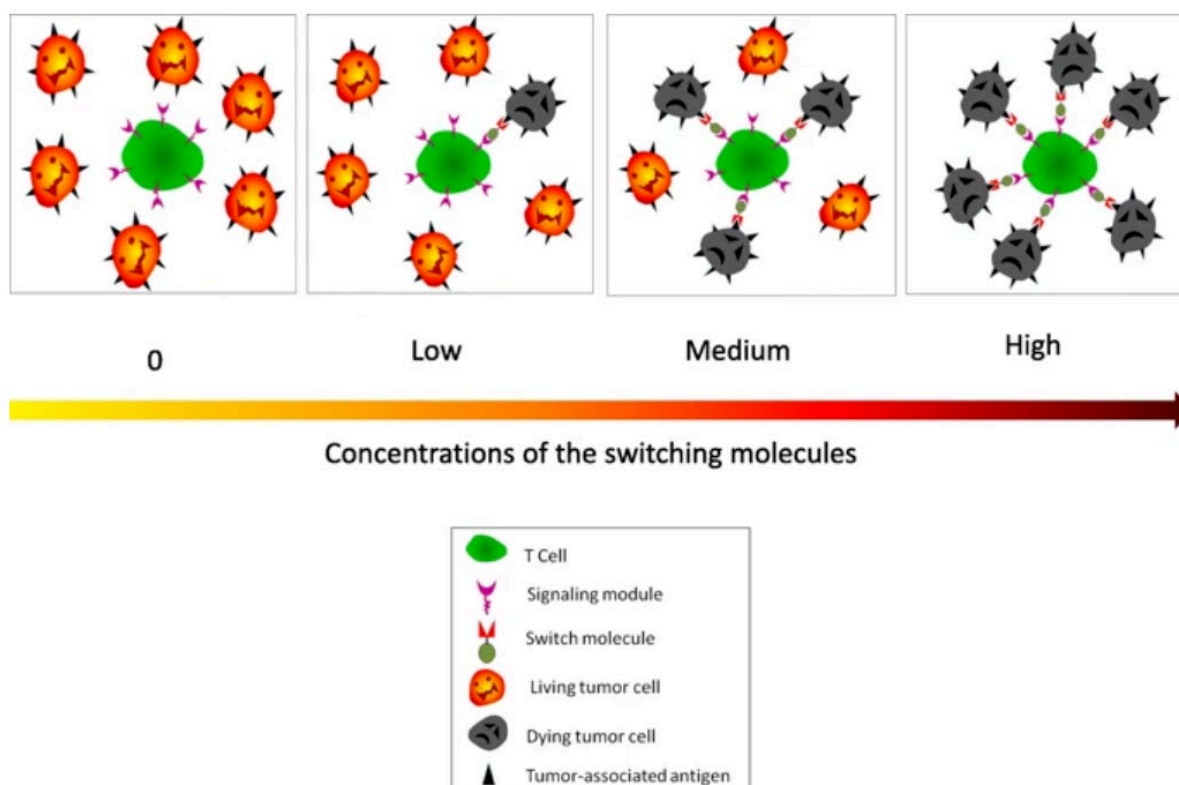


Figure 17. La puissance destructrice des cellules CAR-T peut être ajustée et programmée en modifiant la concentration des molécules intercellulaires solubles (3).

4. Identifier les patients répondeurs

Les études cliniques nous montrent que les traitements à base de cellules CAR-T ne sont efficaces que chez une fraction des patients et qu'ils n'apportent pas toujours un bénéfice majeur. Les patients dont la charge de morbidité est plus élevée sont plus susceptibles de présenter des toxicités après une injection de cellules CAR-T. De plus, certains patients doivent recevoir une greffe de cellules souches allogénique comme traitement de consolidation après le traitement par les cellules CAR T. Ces complications réduisent considérablement la valeur prédite de la thérapie étant donné son coût élevé et ses effets négatifs sur la qualité de vie des patients (60). Identifier les patients qui répondront à ces traitements représente donc un double bénéfice. Cela permet aux patients qui vont être résistants d'éviter une perte de temps et des effets indésirables inutiles, et cela permet d'épargner des coûts significatifs qui pourront être utilisés afin de soigner d'autres patients dits « répondeurs ».

En outre, l'identification de biomarqueurs prédictifs pourrait être utilisée pour sélectionner ou améliorer certains phénotypes cellulaires pour la fabrication des cellules CAR-T. En effet, des chercheurs de l'université de Pennsylvanie aux Etats Unis ont découvert que les patients atteints de leucémie lymphatique chronique (LLC) avec un sous-ensemble de cellules T « plus saines » avant la thérapie par les cellules CAR T avaient une réponse partielle ou complète, tandis que ceux manquant de ces cellules T n'ont pas répondu. Ces cellules T « plus saines » sont marquées par l'expression de CD8 et de CD27 et l'absence de CD45RO. « Le profilage transcriptomique a révélé que les cellules CAR T de patients atteints de LLC complètement répondeurs étaient enrichies en gènes liés à la mémoire, y compris la signature IL-6/STAT3. Les cellules CAR T CD27+, PD-1- et CD8+ exprimant des niveaux élevés d'IL-6R prédisent fortement une réponse thérapeutique et sont responsables du contrôle des tumeurs » (61).

La capacité de prédire si un patient répondra à la thérapie par cellules CAR-T est donc une nécessité absolue pour optimiser l'efficacité de sa prise en charge mais aussi pour une question d'éthique, car cela évite des pertes de chances pour le patient. De nombreuses recherches sont menées à ce sujet mais elles n'ont pas encore d'application en clinique actuellement (6).

5. De nouvelles solutions pour le remboursement

Selon la HAS et le LEEM, plus de 2 000 médicaments de thérapie innovante sont en cours de développement dans le monde ; il devient donc urgent de trouver de nouveaux modes d'accès au marché et de financement.

Une des raisons de l'inquiétude des agences HTA et des pouvoirs publics vis-à-vis des thérapies géniques est l'administration en une seule fois, « one-shot », d'un produit qui engendre un bénéfice sur le long terme. Ceci peut être difficile à prendre en charge pour des systèmes de santé dont les capacités de financement sont limitées.

Pour Eric Baseilhac, directeur économique du LEEM, il faut apprendre à "regarder le prix d'une thérapie génique différemment de la manière dont on regarde le prix des médicaments habituels", "parce que les prix auxquels on est habitué, qui servent de référentiel implicite pour chacun d'entre nous, sont les prix des traitements chroniques". "Avec une thérapie génique, on achète [...] la guérison d'une pathologie avec un traitement qu'on achète en une fois". Une des solutions les plus simples à ce problème pourrait être la mise en place de paiements échelonnés, comme le préconise Eric Baseilhac (62).

Afin de relever ce challenge, le système doit selon lui mettre plus d'efforts sur l'anticipation, avec par exemple « la création par les pouvoirs publics d'une cellule prospective pour regarder ce qu'il va se passer dans cinq ans d'un point de vue budgétaire et organisationnel ». Il réclame aussi de définir les budgets de manière pluriannuelle, et non plus annuelle comme c'est le cas actuellement dans les lois de financement de la sécurité sociale (LFSS), car cela ne s'applique pas aux thérapies qui sont administrées en une seule fois (63).

Il faut également noter que des produits biologiques phares, tels que Humira® ou Avastin®, ont pour la plupart perdu leurs brevets. Ayant constitué un fardeau financier pour les pouvoirs publics ces dernières années, l'apparition des biosimilaires, tout comme précédemment pour les génériques, devrait néanmoins libérer des ressources supplémentaires pouvant dès lors être allouées aux dernières innovations en date. En plus de cette source de financement liée à la baisse des prix des médicaments les plus matures, il faudrait inventer de nouvelles modalités de financement de l'innovation. Eric Baseilhac a suggéré de créer « un fonds de financement pluriannuel de l'innovation de rupture, qui pourrait par exemple être abondé par les remises conventionnelles » (63). Cette solution est partagée par le directeur du LEEM. « De même, pour les médicaments innovants, de nouveaux modes de financements – eux-mêmes innovants – devraient s'appliquer, telle la constitution d'un fonds de financement de l'innovation » écrit le représentant de l'industrie pharmaceutique française, Frédéric Collet, dans sa tribune du 27 mai 2020 (64).

Les évaluations des thérapies géniques soulèvent une problématique inhérente à celles-ci. En effet, des difficultés sont rencontrées pour démontrer l'efficacité à long terme de ces traitements en raison d'une trop grande incertitude clinique. Ces difficultés liées à l'incertitude ont entraîné l'introduction de nouvelles mesures. A cet effet, le remboursement conditionnel trouverait une place de choix permettant de réduire les incertitudes sur la valeur des médicaments en renforçant une évaluation continue dans un contexte où les données cliniques à long terme manquent. Cela permettrait de mieux mesurer la valeur du médicament et de construire progressivement davantage de certitudes sur l'efficacité réelle de ces thérapies. Par exemple, aux Etats Unis, si le patient ayant reçu Kymriah® ne répond pas au traitement après 30 jours, le traitement est intégralement remboursé à l'assureur.

En outre, il est demandé aux exploitants de produire des données cliniques supplémentaires démontrant l'efficacité et la sécurité des traitements, grâce à l'enregistrement des données de vie réelle ; ces données conditionnant le remboursement futur de ces traitements. Dans les avis de transparence récemment parus de Kymriah® et Yescarta®, on peut notamment lire que la Commission procèdera à une réévaluation annuelle de ces thérapies sur la base de nombreuses données par la mise en place d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T (19, 20).

Ce suivi permet de contrôler l'efficacité et la tolérance en vie réelle, mais également de veiller à la maîtrise des dépenses. Cette contrainte supplémentaire inédite permet d'assurer, dans un contexte d'abordabilité financière limitée, un financement plus rationnel des innovations et de leur valeur. D'autres mécanismes se mettent en place pour assurer le financement des thérapies géniques, comme les nouveaux types de contrats tels que les contrats, de risques partagés ou de paiement à la performance. Néanmoins, lors d'un colloque ayant eu lieu de septembre 2019, le CEPS et la direction de la sécurité sociale (DSS) ont écarté l'hypothèse de paiements étalés et à la performance, sous prétexte que l'incertitude clinique était déjà prise en compte dans la définition de l'ASMR, qui sert à définir le prix. Les discussions sont donc toujours en cours et le financement de l'innovation fait encore l'objet d'un débat entre payeurs et industriels (63).

Conclusion

Après des années de recherche autour de l'immunothérapie contre les cancers, on peut aujourd'hui dire que cette approche thérapeutique bouleverse totalement la prise en charge de ces maladies et la thérapie par les cellules CAR-T y occupe une place de choix. En effet, les lymphocytes T sont des armes efficaces pour détruire rapidement des masses tumorales volumineuses. Leur avantage majeur réside dans leur capacité à reconnaître les cellules tumorales indépendamment du CMH. La thérapie cellulaire CAR-T a ainsi fait ses preuves pour traiter les tumeurs malignes hématologiques, en particulier la LAL et le LDGCB, conduisant à l'approbation réglementaire, puis à la commercialisation de deux traitements dans ces indications.

Néanmoins, les applications cliniques sont encore limitées et ces types cellulaires sont aussi capables de toxicité aiguë, entraînant des effets indésirables importants ou chroniques (effets *off target*). Ainsi, leur spécificité, leur persistance et leurs effets indésirables sont encore des obstacles à l'utilisation généralisée de ces cellules CAR-T. De plus, comme toute immunothérapie, les cellules CAR-T sont susceptibles de générer une auto-immunité. De nouveaux développements sont donc nécessaires pour renforcer l'efficacité et la sécurité de cette thérapie (10). Le circuit hospitalier, impliquant de nombreux acteurs dont les pharmaciens, est très complexe du fait du caractère exceptionnel de cette thérapie. Il faut redoubler de prudence quant à la manipulation de ces cellules modifiées et optimiser les différentes étapes conduisant à leur injection.

Dans le futur, cette stratégie thérapeutique bénéficiera, comme on l'a vu, d'améliorations portant sur sa spécificité, son affinité et la maîtrise de ses toxicités, amplifiant ainsi son efficacité thérapeutique. La combinaison avec les anti-ICP offre également des nouvelles perspectives et permet de potentialiser les effets de ces deux types d'immunothérapies.

Enfin, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques reste un défi dans le développement de la thérapie cellulaire CAR-T dans le cancer (58). En outre, l'approche CAR-T n'est pas vouée à se limiter aux cancers ; d'autres applications cliniques sont déjà évoquées telles que les infections, les maladies auto-immunes et les allogreffes.

Au-delà des aspects cliniques, les questions de la production et du financement de ces thérapies restent problématiques. Un des enjeux majeurs sera d'arriver à concevoir des cellules CAR universelles, qui pourront être produites de façon anticipée et industrialisée, limitant les temps de mise à disposition aux patients, mais aussi les coûts de fabrication. Néanmoins, des nouveaux modèles de financement doivent impérativement être imaginés afin d'amortir ces thérapies dont le coût ne s'étale pas dans le temps.

Ainsi, les contraintes auxquelles font face les cellules CAR-T sont de multiples ordres mais les possibilités semblent infinies, entraînent l'implication des cliniciens et les investissements des industriels.

Références bibliographiques

1. Lam C, Meinert E, Halioua-Haubold C-L, Carter A, Yang A, Brindley D, et al. Systematic review protocol: an assessment of the post-approval challenges of autologous CAR-T therapy delivery. *BMJ Open*. 2019;9(7):e026172.
2. Kroemer M. Traitements immunologiques du cancer, perspectives. Biennale Monégasque de Cancérologie. 25 janvier - 1^{er} février 2020.
3. Liu D, Zhao J, Song Y. Engineering switchable and programmable universal CARs for CAR T therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):69-1.
4. A Single CAR T Cell Cured My Chronic Lymphocytic Leukemia - The ASCO Post [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ascopost.com/issues/november-25-2018/a-single-car-t-cell-cured-my-chronic-lymphocytic-leukemia/>
5. Carnoy C. Les immunothérapies anti-tumorales. DU de Pharmacie Clinique Oncologique. Université de Lille, Faculté de Pharmacie. Année universitaire 2018.
6. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
7. Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences*. 2019;35(4):316-26.
8. Abbal PM, Roche PH. Immunité et cancer. Biennale Monégasque de Cancérologie. 25 janvier - 1^{er} février 2020.
9. Kalos M, June CH. Adoptive T Cell Transfer for Cancer Immunotherapy in the Era of Synthetic Biology. *Immunity*. 2013;39(1):49-60.
10. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B*. juill 2018;8(4):539-51.
11. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/M#term_16640](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/M#term_16640)
12. What is Gene Therapy? FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 5 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>
13. Fesnak A. Clinical Development and Manufacture of Chimeric Antigen Receptor T cells and the Role of Leukapheresis. *Eur Oncol Haematol*. 2017;13(01):28-34.

14. Galaine J, Borg C. Utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) pour la thérapie cellulaire des cancers. 2017;3:158-68.
15. Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2018;132(8):777-81.
16. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science.2018;359(6382):1361-5.
17. Site internet de l'EMA. Résumé des Caractéristiques Produit_KYMRIAH. [Internet] [cité 22 mars 2020]. Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
18. FDA approval brings first gene therapy to the United States [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
19. KYMRIAH (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb
20. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19
21. At \$475,000, is Novartis' Kymriah a bargain—or another example of skyrocketing prices? [Internet]. FiercePharma. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/at-475-000-per-treatment-novartis-kymriah-a-bargain-or-just-another-example-skyrocketing>
22. Search of: car t - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=car+t+&cntry=&state=&city=&dist=>
23. Société canadienne du cancer. Lymphome diffus à grandes cellules B [Internet]. www.cancer.ca. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/?region=qc>
24. Société Française d'Hématologie. Leucémie aigüe lymphoblastique. 2009:1-2.
25. Boissel N. CAR T cell Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Biennale Monégasque de Cancérologie. 25 janvier - 1^{er} février 2020
26. Société Française d'Hématologie. Lymphome diffus à grandes cellules. 2009:1-2.
27. Metz C, Dhib-Char M, Tilleul P, Charbonnier-Beaupel F. The role of pharmacists in CAR-T cell management. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie. 2019;5:1-3.

28. McGuirk J, Waller EK, Qayed M, Abhyankar S, Ericson S, Holman P, et al. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery. *Cytotherapy*. 2017;19(9):1015-24.
29. Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P. Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR T-Cells) for Cancer Immunotherapy – Moving Target for Industry? *Pharm Res* [Internet]. 2018 [cité 18 avr 2020];35(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5982434/>
30. Ayuk F, Fehse B, Janson D, Berger C, Riecken K, Kröger N. Excellent proliferation and persistence of allogeneic donor-derived 41-BB based CAR-T cells despite immunosuppression with cyclosporine A. *Haematologica*. 2020:1-8
31. Larghero J. CAR T-cells : Unité de Thérapie Cellulaire, Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) : rôles et responsabilités de chacun & Impacts organisationnels. *Journées S.F.P.O.* 2019.
32. Arnaud P. et al. - Recommandations S.F.P.O. Circuit hospitalier des médicaments de thérapies innovantes (MTI) [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-MTI-V12-5-mai-2015vf-site.pdf>
33. Escalup L. Organisation des PUI pour les MTI. *Biennale Monégasque de Cancérologie*. 25 janvier - 1^{er} février 2020.
34. Gee AP. GMP CAR-T cell production. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(2):126-34.
35. Institut National du Cancer. Rémission - Suivi [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Suivi/Remission>
37. Petty AJ, Heyman B, Yang Y. Chimeric Antigen Receptor Cell Therapy: Overcoming Obstacles to Battle Cancer. *Cancers*. 2020;12(4):42-25.
38. Ruella M, Xu J, Barrett DM, Fraietta JA, Reich TJ, Ambrose DE, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. *Nat Med*. 2018;24(10):1499-503.
39. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M, et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med*. 2018;24(10):1504-6.
40. Abbasi J. Relapses After CAR-T Therapy. *JAMA*. 2018;320(18):1850-1.
41. Arnulf B. CAR T cells dans les proliférations lymphoïdes B matures. *Biennale Monégasque de Cancérologie*. 25 janvier - 1^{er} février 2020.
42. APMnews. La neurotoxicité des CAR-T est fréquente et sa prise en charge reste à optimiser [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=351851>

43. Chabannon C, Bouabdallah R, Fürst S, Granata A, Saillard C, Vey N, et al. CAR-T cells : lymphocytes exprimant un récepteur chimérique à l'antigène. *Rev Méd.* 2019;40(8):545-52.
44. Le Temps. Une thérapie génique commercialisée aux Etats-Unis, une première dans le monde [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.letemps.ch/sciences/une-therapie-genique-commercialisee-aux-etatsunis-une-premiere-monde>
45. Reuters. Profit on \$475,000 Novartis cancer drug could be a while coming [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-novartis-fda-price/profit-on-475000-novartis-cancer-drug-could-be-a-while-coming-idUSKCN1BB2EA>
46. VIDAL - KYMRIAHA : 2e représentant de la classe des CAR-T cells - Actualités [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www. Vidal.fr/actualites/24193/kymriah_2e_representant_de_la_classe_des_car_t_cells/
47. Labiotech.eu. The First CAR-T Therapy Is Not Living Up to Commercial Expectations. 2018 [Internet] [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.labiotech.eu/medical/kymriah-car-t-therapy-novartis-sales/>
48. Flowers CR, Ramsey SD. What Can Cost-Effectiveness Analysis Tell Us About Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia? *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2020]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.3570>
49. Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, Boursiquot BC, Tan YJ, Robinson AQL, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 13 sept 2018 [cité 19 avr 2020]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.79.0642>
50. Dodson BP, Levine AD. Challenges in the translation and commercialization of cell therapies. *BMC Biotechnol.* 2015;15(1):70-15.
51. APMnews - Novartis assure disposer d'une solution pour acheminer Kymriah* entre Europe et Etats-Unis [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/story.php?objet=348448&idmail=.O.oQ4xQ03Sib7LrDKvHBQowKb5DOyX1ZX9DnJeAvsOCps4kltdPKQx2V9INI7VZheQ-kwENCwSazl2MsfzVW881whkO87v8324FVQeTexmlupKqQhjMZSr9iLc9ZYZhyJdVlzEJ1fwL0mfZekKGHC6bnz1ar0VTVzCZi1g2z1sUMW0Ap9qGeeuEMR5djiyvM-KSr_0XGOxtaGYT9Ve6Pt8lIHLpzzrY53Dg7tzavmkFUA3GTZBRYDPoddLza8x9qJ_
52. CAR-T: « On n'a jamais investi autant de temps pharmaceutique par patient » (PUI de l'hôpital Saint-Louis) [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=346573>
53. CAR T-Cell Manufacturing: Challenges Remain [Internet]. BioProcess International. 2020 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://bioprocessintl.com/manufacturing/cell-therapies/challenges-and-opportunities-in-car-t-cell-manufacturing/>

54. Tang X, Yang L, Li Z, Nalin AP, Dai H, Xu T, et al. First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Am J Cancer Res.* 2018;8(6):83-89
55. Adachi K, Kano Y, Nagai T, Okuyama N, Sakoda Y, Tamada K. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. *Nat Biotechnol.* 2018;36(4):346-51.
56. Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, Yates B, Jin J, Wolters PL, et al. CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial. *J Clin Oncol.* 2020;JCO.19.03279.
57. Zone Bourse. Novartis: nouveau statut pour Kymriah, dans une 3e indication potentielle | [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.zonebourse.com/NOVARTIS-9364983/actualite/Novartis-nouveau-statut-pour-Kymriah-dans-une-3e-indication-potentielle-30455595/>
58. Wei J, Sun H, Zhang A, Wu X, Li Y, Liu J, et al. A novel AXL chimeric antigen receptor endows T cells with anti-tumor effects against triple negative breast cancers. *Cell Immunol.* 2018;331:49-58.
59. APMnews. Nouveaux résultats prometteurs pour un CAR-T dans des tumeurs solides [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=351977>
60. Silbert S, Yanik GA, Shuman AG. How Should We Determine the Value of CAR T-Cell Therapy? *AMA J Ethics.* 2019;21(10):844-51.
61. The European Hematology Association (EHA). Predicting response and improving efficacy of CAR T cell therapy [Internet] [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://ehaweb.org/congress/reports/eha23-report/topics-discussed/topics-in-focus-immunotherapy-with-car-t-cells/redicting-response-and-improving-efficacy-of-car-t-cell-therapy/>
62. Baseilhac E. Soutenabilité des thérapies géniques [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://bfmbusiness.bfmtv.com/mediaplayer/video/novartis-va-vendre-un-medicament-a-deux-millions-de-dollars-2905-1164831.html>
63. APMnews. Thérapies géniques: le Leem appelle à un changement de modèle économique [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=343115>
64. L'Opinion. «Faire du médicament une priorité stratégique». La tribune de Frédéric Collet (Leem) 2020 [Internet] [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.lopinion.fr/edition/economie/faire-medicament-priorite-strategique-tribune-frederic-collet-leem-217537>

Annexes

Annexe 1. Liste des résultats de la recherche sur www.clinicaltrials.gov : études cliniques évaluant des CAR T (au 11/06/2020).

ClinicalTrials.gov Search Results 06/11/2020

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|---|------------------------|----------------------|---|---|-----------------------------------|---|
| 1 | A Study of Anti-Lewis Y Chimeric Antigen Receptor-T Cells (LeY-CAR-T) in Patients With Solid Tumours | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Advanced Cancer | <ul style="list-style-type: none"> Biological: LeY CAR T cells | Study Start: November 24, 2016 | <ul style="list-style-type: none"> Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia |
| 2 | Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia | <ul style="list-style-type: none"> Other: additional biological samples during CAR-T CELL treatment | Study Start: February 25, 2020 | <ul style="list-style-type: none"> Département d'hématologie clinique, Montpellier, France |
| 3 | HER2/Mesothelin/Lewis-Y/PSCA/MUC1/PD-L1/CD80/86-CAR-T Cells Immunotherapy Against Cancers | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Lung Cancer Cancer Immunotherapy CAR-T Cell | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cells targeting HER2, Mesothelin, PSCA, MUC1, Lewis-Y, or CD80/86 | Study Start: July 1, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China |
| 4 | A Study of CD147-targeted CAR-T by Hepatic Artery Infusions for Very Advanced Hepatocellular Carcinoma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Advanced Hepatocellular Carcinoma | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CD147-CART | Study Start: May 27, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> Department of hepato-biliary & Pancreato Splenic Surgery Organ Transplant Center, Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi, China |
| 5 | CD30-directed Chimeric Antigen Receptor T (CART30) Therapy in Relapsed and Refractory CD30 Positive Lymphomas | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Hodgkin's Lymphoma Non-Hodgkin's Lymphoma | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CART30 | Study Start: October 2014 | <ul style="list-style-type: none"> Chinese PLA General Hospital, Beijing, Beijing, China |
| 6 | CAR-T Cell Immunotherapy for EphA2 Positive Malignant Glioma Patients | Completed | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> EphA2 Positive Malignant Glioma CAR-T Cell Immunotherapy | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cell immunotherapy | Study Start: September 2015 | <ul style="list-style-type: none"> Central laboratory in Fuda cancer hospital, Guangzhou, Guangdong, China |
| 7 | CD147-CART Cells in Patients With Recurrent Malignant Glioma. | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Recurrent Glioblastoma CD147 Positive | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CD147-CART | Study Start: May 30, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> National Translational Science Center for Molecular Medicine & Department of Cell Biology, Xi'an, Shaanxi, China |
| 8 | Cord Blood Derived CAR-T Cells in Refractory/Relapsed B Cell Malignancies | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Refractory Relapsed B Cell Lymphoma B Cell Leukemia | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cells | Study Start: February 27, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan, China Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan, China |
| 9 | CAR-T Cell Immunotherapy for HCC Targeting GPC3 | Completed | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> GPC3 Positive Hepatocellular Carcinoma CAR-T Cell Immunotherapy | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cell immunotherapy | Study Start: June 2015 | <ul style="list-style-type: none"> Central laboratory in Fuda cancer hospital, Guangzhou, Guangdong, China |
| 10 | Study of Anti-CD33 Chimeric Antigen Receptor-Expressing T Cells (CD33CART) in Children and Young Adults With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Acute Myelogenous Leukemia | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CD33CART | Study Start: January 8, 2020 | <ul style="list-style-type: none"> National Cancer Institute - NIH, Bethesda, Maryland, United States The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States |
| 11 | A Clinical Research of CAR T Cells Targeting EpCAM Positive Cancer | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Colon Cancer Esophageal Carcinoma Pancreatic Cancer Prostate Cancer Gastric Cancer Hepatic Carcinoma | <ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cell immunotherapy | Study Start: January 2017 | <ul style="list-style-type: none"> IEC of Chengdu Medical College, Chendu, China |
| 12 | A Study of GPC3 Redirected Autologous T Cells for Advanced HCC | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma, Hepatocellular | <ul style="list-style-type: none"> Drug: TAI-GPC3-CART cells | Study Start: March 2016 | <ul style="list-style-type: none"> Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, Shanghai, China |
| 13 | CTLA-4 and PD-1 Antibodies Expressing MUC1-CAR-T Cells for MUC1 Positive Advanced Solid Tumor | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Advanced Solid Tumor | <ul style="list-style-type: none"> Biological: Anti-CTLA-4/PD-1 expressing MUC1-CAR-T | Study Start: June 7, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> Ningbo No.5 Hospital (Ningbo Cancer Hospital), Ningbo, Zhejiang, China |
| 14 | CAR-T Re-treatment for Refractory/Relapsed Multiple Myeloma | Active, not recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> Multiple Myeloma Multiple Myeloma in Relapse Multiple Myeloma Progression | <ul style="list-style-type: none"> Drug: CAR-T Re-treatment | Study Start: July 26, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|--|------------------------|----------------------|--|---|-----------------------------------|---|
| 15 | CAR-T Cell Immunotherapy for GD2 Positive Glioma Patients | Terminated | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Glioma of Brain •CAR-T Cell Immunotherapy | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: GD2 CAR-T immunotherapy | Study Start: September 1, 2015 | |
| 16 | Phase 1b Study of CAR2Anti-CEA CAR-T Cell Hepatic Infusions for Pancreatic Carcinoma Patients With CEA+ Liver Metastases | Active, not recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Metastatic Pancreatic Carcinoma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CAR2 Anti-CEA CAR-T cells | Study Start: February 1, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •Roger Williams Medical Center, Providence, Rhode Island, United States |
| 17 | CD4-specific CAR T Cells (CD4 CAR T Cells) for Relapsed/Refractory T Cell Malignancies | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Multiple Myeloma in Relapse •Refractory Multiple Myeloma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CD4 CAR T cells | Study Start: November 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong, China •Chengdu Military General Hospital, Chengdu, Sichuan, China |
| 18 | Safety and Efficacy of CD123-Targeted CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Leukemia •Leukemia, Myeloid •Leukemia, Myeloid, Acute | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CD123 CAR-T cells | Study Start: December 1, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, Chongqing, China |
| 19 | Safety and Efficacy of CD19-Targeted CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ B Cell Leukemia and Lymphoma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Leukemia •Lymphoma •Leukemia, B-Cell •Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CD19 CAR-T cells | Study Start: December 1, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, Chongqing, China |
| 20 | Intraperitoneal Infusion of EpCAM CAR-T Cell in Advanced Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis (WCH-GC-CART) | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Neoplasm, Stomach •Metastases, Neoplasm •Neoplasm Seeding | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CAR-T cells targeting EpCAM •Biological: Chemotherapy | Study Start: August 30, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> •West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China |
| 21 | CD19-targeting CAR T Cells for B Cell Lymphoma | Completed | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •B Cell Lymphoma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CD19-targeting CAR T Cells infusion | Study Start: September 2015 | <ul style="list-style-type: none"> •Central laboratory in Fuda cancer hospital, Guangzhou, Guangdong, China |
| 22 | CAR-T Cell Immunotherapy for Advanced Lung Cancer | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Advanced Lung Cancer | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CAR-T cells to treat advanced lung cancer | Study Start: November 20, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> •Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong, China |
| 23 | Study Evaluating Safety and Efficacy of CAR-T Cells Targeting CD123 in Patients With Acute Myelocytic Leukemia | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Acute Myelocytic Leukemia | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CD123 CAR-T cells | Study Start: December 26, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> •Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Langfang, Hebei, China |
| 24 | BCMA Nano Antibody CAR-T Cells for Patients With Refractory and Relapsed Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: BCMA CAR-T Cells | Study Start: April 10, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> •Pregene Shenzhen Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen, Guangdong, China |
| 25 | BCMA-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Multiple Myeloma •Neoplasm, Plasma Cell •Multiple Myeloma in Relapse | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: BCMA CAR-T cells | Study Start: April 1, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming, Yunnan, China |
| 26 | CD123-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Leukemia •Leukemia, Myeloid •Leukemia, Myeloid, Acute | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CD123 CAR-T cells | Study Start: September 1, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming, Yunnan, China |
| 27 | Humanized CAR-T Cells of Anti-BCAM and Anti-CD19 Against Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: Autologous BCMA CAR-T cells and CD19 CAR-T cells | Study Start: December 1, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China |
| 28 | CAR-T Cells Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Relapsed/Refractory Multiple Myeloma(MM) | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CART therapy in Relapsed/Refractory multiple myeloma | Study Start: March 1, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> •Southern Medical University Zhujiang Hospital, Guangdong, Guangdong, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|--|-------------------------|----------------------|---|---|----------------------------------|---|
| 29 | CD19-Targeted CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ B Cell Leukemia and Lymphoma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Leukemia •Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse •Leukemia, B-cell •Lymphoma, B-Cell •Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell | •Biological: CD19 CAR-T cells | Study Start: June 1, 2019 | •920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming, Yunnan, China |
| 30 | CAR-T Cell Immunotherapy for GD2 Positive Glioma Patients | Completed | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •GD2 Positive Glioma •CAR-T Cell Immunotherapy | •Biological: CAR-T cell immunotherapy | Study Start: October 2015 | •Central laboratory in Fuda cancer hospital, Guangzhou, Guangdong, China |
| 31 | CD19 CAR-T Consolidation Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia | Enrolling by invitation | No Results Available | •Acute Lymphoblastic Leukemia, Adult B-Cell | •Biological: CAR-T infusion | Study Start: January 1, 2018 | •The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China |
| 32 | Safety and Efficacy of BCMA-Targeted CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Multiple Myeloma •Multiple Myeloma in Relapse •Neoplasm, Plasma Cell | •Biological: BCMA CAR-T cells | Study Start: December 1, 2019 | •Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, Chongqing, China |
| 33 | Anti-CD30 CAR-T Therapy in Patients With Refractory/Relapsed Lymphocyte Malignancies | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Adult T-Cell Lymphoma/Leukaemia •Anaplastic Large Cell Lymphoma •Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma •NK/T-cell Lymphoma •Peripheral T Cell Lymphoma •Hodgkin Lymphoma | •Genetic: Anti-CD30 CAR T cells | Study Start: July 3, 2019 | •Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China |
| 34 | CD19 and CD22 Dual-targeted CAR-T Cells for Relapsed or Refractory B-NHL | Not yet recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •B-cell Lymphoma Refractory •B-cell Lymphoma Recurrent | •Biological: CD19 and CD22 targeted CAR-T cells | Study Start: May 1, 2020 | •Department of Hematology, Xinqiao Hospital, ChongQing, Chongqing, China |
| 35 | GPC3-T2-CAR-T Cells for Immunotherapy of Cancer With GPC3 Expression | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Hepatocellular Carcinoma •Immunotherapy •CAR •GPC3 Gene Inactivation •T Cell •Squamous Cell Lung Cancer | •Biological: GPC3 and/or TGF# targeting CAR-T cells | Study Start: July 1, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> •The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China •The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China |
| 36 | A Clinical Research of CAR T Cells Targeting HER2 Positive Cancer | Withdrawn | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Breast Cancer •Ovarian Cancer •Lung Cancer •Gastric Cancer •Colorectal Cancer •Glioma •Pancreatic Cancer | •Biological: Anti-HER2 CAR-T | Study Start: March 2016 | •Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, Chongqing, China |
| 37 | a Clinical Research of Sequential CAR-T Bridging HSCT in the Treatment of Relapse/Refractory B-cell Malignancies | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse •Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell •Lymphoma#Malignant | •Biological: CD19 or CD20 CAR T cells bridging HSCT | Study Start: July 2016 | •Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, Chongqing, China |
| 38 | Safety and Efficacy Evaluation of 4th Generation Safety-engineered CAR T Cells Targeting Sarcomas | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Sarcoma •Osteoid Sarcoma •Ewing Sarcoma | •Biological: Sarcoma-specific CAR-T cells | Study Start: December 1, 2017 | •Shenzhen Geno-immune Medical Institute, Shenzhen, Guangdong, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|--|-------------------------|----------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| 39 | CAR-T Cells Therapy in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia | Recruiting | No Results Available | •Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia(AML) | •Biological: CART therapy in Acute myeloid leukemia(AML) | Study Start: April 1, 2018 | •Southern Medical University Zhujiang Hospital, Guangdong, Guangdong, China |
| 40 | Allogeneic CART-33 for Relapsed/Refractory CD33+ AML | Unknown status | No Results Available | •Relapsed and/or Refractory CD33+ AML | •Biological: allogeneic CART-33 | Study Start: October 2015 | •Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing, Beijing, China •Chinese PLA General Hospital, Beijing, Beijing, China |
| 41 | Humanized CAR-T Therapy for Treatment of B Cell Malignancy | Unknown status | No Results Available | •Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell | •Biological: CAR-T | Study Start: May 2016 | •Huaian First People's Hospital, Huaian, Jiangsu, China •Affiliated hospital of Xuzhou medical college, Xuzhou, Jiangsu, China |
| 42 | Study Evaluating the Efficacy and Safety With CD19CAR-T for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma | Recruiting | No Results Available | •Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma •Refractory Non-Hodgkin Lymphoma | •Combination Product: CD19 CART | Study Start: May 1, 2019 | •Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, China |
| 43 | Study Evaluating the Efficacy and Safety With CD19CAR-T for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia | Recruiting | No Results Available | •Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia •Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia | •Combination Product: CD19 CART | Study Start: May 1, 2019 | •Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, China |
| 44 | MB-CART20.1 Melanoma | Recruiting | No Results Available | •Melanoma (Skin) | •Biological: MB-CART20.1 | Study Start: March 8, 2019 | •University Hospital of Cologne - Clinic for Internal Medicine I, Cologne, NRW, Germany |
| 45 | Sequential Treatment With CD20/CD22/CD10-CART After CD19-CART Treatment Base on MRD in Relapsed/Refractory B-ALL | Enrolling by invitation | No Results Available | •Therapy Related Leukemia | •Biological: Sequential Treatment With different CART | Study Start: January 18, 2016 | •Southern Medical University Zhujiang Hospital, Guangdong, Guangdong, China |
| 46 | A Study of CD20/CD22 Targeted CAR T-cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies | Recruiting | No Results Available | •Relapsed and Refractory •Lymphoid Hematological Malignancies | •Drug: CD20/CD22 dual Targeted CAR T-cells | Study Start: May 23, 2018 | •The First Hospital of Zhejiang Medical College Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China |
| 47 | CAR-T Cells for Relapsed or Refractory Haematopoietic and Lymphoid Malignancies | Recruiting | No Results Available | •Leukemia •Lymphoma •Multiple Myeloma of Bone (Diagnosis) | •Biological: Autologous CAR-T cells | Study Start: August 29, 2017 | •Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Langfang, Hebei, China |
| 48 | CAR-T Therapy in Relapsed or Refractory Haematopoietic and Lymphoid Malignancies | Recruiting | No Results Available | •Leukemia •Lymphoma | •Biological: Autologous CAR-T | Study Start: December 26, 2016 | •Hematology Department, Hebei Medical University Fourth Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China |
| 49 | The Clinical Study of CD20 CAR-T Cells in Patients With Relapsed and Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma | Recruiting | No Results Available | •Relapsed and Refractory B Cell Lymphoma •Non-Hodgkin Lymphoma | •Biological: CD20 CAR-T | Study Start: November 22, 2019 | •The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China |
| 50 | Intervention of CAR-T Against Cervical Cancer | Recruiting | No Results Available | •Cervical Cancer | •Biological: Cervical cancer-specific CAR-T cells | Study Start: November 15, 2017 | •Shenzhen Geno-immune Medical Institute, Shenzhen, Guangdong, China |
| 51 | Safety and Efficacy Evaluation of IM19 CAR-T Cells | Unknown status | No Results Available | •Leukemia | •Biological: IM19 CAR-T | Study Start: August 30, 2016 | •Beijing hospital, Beijing, China •Peking University People's Hospital (PKUPH), Peking, China |
| 52 | NKG2D-based CAR T-cells Immunotherapy for Patient With r/r NKG2DL+ Solid Tumors | Not yet recruiting | No Results Available | •Hepatocellular Carcinoma •Glioblastoma •Medulloblastoma •Colon Cancer | •Biological: NKG2D-based CAR T-cells | Study Start: March 1, 2020 | •Affiliated hospital of jiujiang university, Jiujiang, Jiangxi, China |
| 53 | CD19/20 Bispecific Nanobody-derived CAR-T Cells in B Cell Lymphoma | Recruiting | No Results Available | •B-Cell Lymphoma Stage I •Refractory •Relapsed | •Biological: CD19/CD20 bispecific CAR-T cells | Study Start: February 1, 2019 | •Cancer Hospital Affiliate to Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan, China •Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|---|------------------------|----------------------|--|--|------------------------------------|--|
| 54 | Novel Autologous CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory B Cell Lymphoma | Active, not recruiting | No Results Available | •B Cell Lymphoma | •Combination Product: CAR-T | Study Start: September 15, 2017 | •The first affiliated hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China |
| 55 | Anti-CD19 CAR-T Therapy Combine With HSCT to Treat MRD+ B-cell Malignancies | Recruiting | No Results Available | •Acute Lymphoblastic Leukemia •B Cell Lymphoma | •Genetic: Second generation CAR-T cells •Procedure: Hematological stem cell transplantation | Study Start: May 1, 2016 | •Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China |
| 56 | Study Evaluating the Efficacy and Safety With CAR-T for Relapsed or Refractory Neuroblastoma in Children | Recruiting | No Results Available | •Relapsed or Refractory Neuroblastoma | •Biological: GD2-targeted CAR-T cells | Study Start: September 2016 | •Nanjing Children's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China •Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, Shanghai, China |
| 57 | A Clinical Study of CAR-T Cells Treatment for Children With CD19+/CD22+ R/R ALL and Lymphoma | Recruiting | No Results Available | •Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Childhood •Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Childhood •Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma, Childhood | •Biological: CAR-T19/CAR-T22 | Study Start: October 8, 2019 | •Xiangya Hospital Central South University, Changsha, Hunan, China |
| 58 | Anti-CD19 CAR-T Cells for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphomas | Recruiting | No Results Available | •Acute Lymphoblastic Leukemia, Lymphomas | •Biological: Anti-CD19 CAR-T | Study Start: December 1, 2019 | •The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China |
| 59 | Autologous CAR-T/TCR-T Cell Immunotherapy for Malignancies | Recruiting | No Results Available | •B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia •Lymphoma •Myeloid Leukemia •Multiple Myeloma •Hepatoma •Gastric Cancer •Pancreatic Cancer •Mesothelioma •Colorectal Cancer •Esophagus Cancer •and 6 more | •Biological: CAR-T cell immunotherapy | Study Start: March 1, 2018 | •The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China |
| 60 | A Study of Mesothelin Redirected Autologous T Cells for Advanced Pancreatic Carcinoma | Unknown status | No Results Available | •Pancreatic Cancer | •Drug: TAI-meso-CART | Study Start: March 2016 | •Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, Shanghai, China |
| 61 | the Sequential Therapy of CD19-targeted and CD20-targeted CAR-T Cell Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma(DLBCL) | Unknown status | No Results Available | •Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse | •Biological: Anti-CD19 CAR-T cells and Anti-CD20 CAR-T cells | Study Start: March 2016 | •Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, Chongqing, China |
| 62 | A Clinical Study of CD19 Targeted CAR-T for Patients With CD19+ Lymphoma and Leukemia | Recruiting | No Results Available | •B Cell Leukemia •B Cell Lymphoma | •Biological: ICAR19 CAR-T cells | Study Start: March 1, 2017 | •Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, China |
| 63 | CD19 CAR T Cells in Patients With Relapsed or Refractory CD19 Positive B-cell Lymphoma | Active, not recruiting | No Results Available | •Lymphomas Non-Hodgkin's B-Cell •Relapse | •Biological: CD19 CAR T cells | Study Start: June 8, 2017 | •Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Tianjin, China |
| 64 | CD7 CAR-T Cells for Patients With R/R CD7+ NK/T Cell Lymphoma,T-lymphoblastic Lymphoma and Acute Lymphocytic Leukemia | Recruiting | No Results Available | •T-lymphoblastic Lymphoma •NK/T Cell Lymphoma •Acute Lymphocytic Leukemia | •Drug: CD7 CAR-T cells infusion | Study Start: June 1, 2019 | •First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China |
| 65 | MB-CART20.1 Lymphoma | Recruiting | No Results Available | •Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma •Non-Hodgkin's Lymphoma •B-cell Lymphoma Refractory •B-cell Lymphoma Recurrent | •Biological: MB-CART20.1 | Study Start: September 25, 2018 | •University Hospital of Cologne - Clinic for Internal Medicine I, Cologne, Germany •Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Leipzig, Germany |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|---|--------------------|----------------------|--|---|-----------------------------------|--|
| 66 | CD19-CART Treatment for ALL | Recruiting | No Results Available | •Acute Leukemia | •Biological: CD19 CART | Study Start: August 1, 2018 | •Shanghai Bioray Inc., Shanghai, Shanghai, China |
| 67 | Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL | Unknown status | No Results Available | •Leukemia | •Biological: allogeneic CART-19 | Study Start: October 2015 | •Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences , Beijing, Beijing, China •Chinese PLA General Hospital, Beijing, Beijing, China |
| 68 | CART-123 FOR Relapsed/Refractory Acute Myelocytic Leukemia#AML# | Unknown status | No Results Available | •Leukemia, Myeloid, Acute | •Biological: CART-123 cells | Study Start: March 1, 2018 | •307 Hospital of PLA, Beijing, Beijing, China |
| 69 | CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia #ALL# | Unknown status | No Results Available | •Leukemia, Lymphocytic, Acute | •Biological: CART-19 cells | Study Start: March 1, 2018 | •307 Hospital of PLA, Beijing, Beijing, China |
| 70 | A Feasibility and Safety Study of CD38 CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia After CD19 CAR-T Adoptive Cellular Immunotherapy | Recruiting | No Results Available | •Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia After CD19 CAR-T ACI | •Biological: Specificity CD38 CAR-T Cells | Study Start: November 23, 2018 | •Biotherapeutic Department and Hematology Department of Chinese PLA, Beijing, Beijing, China |
| 71 | BCMA-CAR-T in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | •Relapsed/Refractory Myeloma | •Drug: BCMA nanobody CAR-T cells | Study Start: April 11, 2018 | •Cancer Hospital Affiliate to Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, Henan, China |
| 72 | CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study | Recruiting | No Results Available | •Long Term Safety of Patients Receiving CAR-T in an Eligible Clinical Trial or Managed Access Program | •Genetic: Previously treated CAR-T patients | Study Start: November 2, 2015 | •Mayo Clinic Arizona Mayo Clinic Building, Phoenix, Arizona, United States •Childrens Hospital Los Angeles SC CTL019, Los Angeles, California, United States •UCSF Medical Center, San Francisco, California, United States •Stanford University Medical Center SC - CTL019B2205J - B2206, Stanford, California, United States •Emory University School of Medicine/Winship Cancer Institute, Atlanta, Georgia, United States •Children's Healthcare of Atlanta SC CTL019, Atlanta, Georgia, United States •University of Chicago Medical Center, Hematology & Oncology, Chicago, Illinois, United States •University of Kansas Cancer Center SC, Westwood, Kansas, United States •University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States •University of Michigan Health System SC CTL019, Ann Arbor, Michigan, United States •and 47 more |
| 73 | Clinical Study on the Efficacy and Safety of c-Met/PD-L1 CAR-T Cell Injection in the Treatment of HCC | Not yet recruiting | No Results Available | •Primary Hepatocellular Carcinoma | •Biological: c-Met/PD-L1 CAR-T cell injection | Study Start: October 1, 2018 | |
| 74 | Safety and Efficacy of CEA-Targeted CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory CEA+ Cancer | Recruiting | No Results Available | •Solid Tumor •Lung Cancer •Colorectal Cancer •Liver Cancer •Pancreatic Cancer •Gastric Cancer •Breast Cancer | •Biological: CEA CAR-T cells | Study Start: April 20, 2020 | •Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, Chongqing, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|--|------------------------|----------------------|---|--|------------------------------------|---|
| 75 | Safety and Efficacy Evaluation of BCMA-CART for Treating Multiple Myeloma | Recruiting | No Results Available | •Multiple Myeloma | •Biological: BCMA-CART | Study Start: December 20, 2018 | •Shanghai Bioray Laboratories INC., Shanghai, Shanghai, China |
| 76 | MB-CART19.1 r/r CD19+ B-cell Malignancies (BCM) | Recruiting | No Results Available | •Acute Lymphoblastic Leukemia Recurrent •B-cell Lymphoma Recurrent •B-cell Lymphoma Refractory •Chronic Lymphocytic Leukemia Recurrent •Chronic Lymphocytic Leukemia Refractory | •Biological: MB-CART19.1 | Study Start: November 26, 2018 | •Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany •Universitätsklinikum Münster - Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin / Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, Germany •Universitätsklinikum Münster - Medizinische Klinik A / KMT Zentrum, Münster, Germany |
| 77 | CAR-T Intraperitoneal Infusions for CEA-Expressing Adenocarcinoma Peritoneal Metastases or Malignant Ascites (IPC) | Active, not recruiting | No Results Available | •Peritoneal Carcinomatosis •Peritoneal Metastases •Colorectal Cancer •Gastric Cancer •Breast Cancer •Pancreas Cancer •Carcinoembryonic Antigen | •Biological: anti-CEA CAR-T cells | Study Start: September 13, 2018 | •Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, New Jersey, United States •Roger Williams Medical Center, Providence, Rhode Island, United States |
| 78 | CD19-CAR-T in B-cell Malignancies Patients | Recruiting | No Results Available | •B-cell Malignancy | •Biological: CD19-CAR-T cells | Study Start: August 1, 2019 | •Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Sanhe, Hebei, China |
| 79 | CD19 CAR-T Cells for Patients With Relapse and Refractory CD19+ B-ALL. | Recruiting | No Results Available | •B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia | •Biological: CD19 CAR-T cells | Study Start: September 7, 2018 | •Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Langfang, Hebei, China |
| 80 | CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL | Terminated | Has Results | •Leukemia, Acute Lymphoblastic | •Biological: CART 19 | Study Start: October 2016 | •University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States |
| 81 | Interleukin-7 and Chemokine (C-C Motif) Ligand 19-expressing CD19-CAR-T for Refractory/Relapsed B Cell Lymphoma. | Recruiting | No Results Available | •B Cell Lymphoma | •Biological: Interleukin-7 and Chemokine (C-C Motif) Ligand 19-expressing CD19-CAR-T cells | Study Start: March 28, 2019 | •The first affiliated hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China |
| 82 | CD19-targeting 3rd Generation CAR T Cells for Refractory B Cell Malignancy - a Phase I/IIa Trial. | Completed | No Results Available | •B Cell Lymphoma •B Cell Leukemia | •Biological: Autologous 3rd generation CD19-targeting CAR T cells | Study Start: April 2014 | •Uppsala University Hospital, Dept of Oncology, Uppsala, Sweden |
| 83 | Safety and Efficacy Evaluation of MUC-1 CART in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma | Recruiting | No Results Available | •Intrahepatic Cholangiocarcinoma | •Biological: MUC-1 CART cell immunotherapy | Study Start: July 1, 2018 | •The second affiliated hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China |
| 84 | Immunotherapy for High Risk/Relapsed CD19+ Acute Lymphoblastic Leukaemia, B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL) and Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)/ Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Using CAR T-cells to Target CD19 | Active, not recruiting | No Results Available | •Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Lymphoma | •Biological: CD19CAT-41BBZ CAR T-cells | Study Start: September 29, 2017 | •University College London Hospital, London, United Kingdom |
| 85 | The Effect of Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy on the Reconstitution of HIV-specific Immune Function | Recruiting | No Results Available | •HIV/AIDS | •Biological: CAR-T cells | Study Start: October 4, 2017 | •Guangzhou 8th People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, China |
| 86 | CD19/CD20 Dual-CAR-T in B-cell Lymphoma Patients | Not yet recruiting | No Results Available | •B-cell Lymphoma | •Biological: CD19/CD20 Dual-CAR-T cells | Study Start: February 10, 2020 | •Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Sanhe, Hebei, China |
| 87 | CD19/CD20 Dual-CAR-T in B-cell Leukemia Patients | Not yet recruiting | No Results Available | •B-cell Leukemia | •Biological: CD19/CD20 Dual-CAR-T cells | Study Start: February 10, 2020 | •Hebei Yanda Ludaopei Hospital, Sanhe, Hebei, China |
| 88 | CAR-T for R/R B-NHL | Recruiting | No Results Available | •Relapsed Non Hodgkin Lymphoma •Refractory Non-Hodgkin Lymphoma •CAR - T CD19/CD20/CD22/CD30 | •Biological: CAR-T | Study Start: June 1, 2017 | •The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|----|---|------------------------|----------------------|--|--|----------------------------------|--|
| 89 | CAR T-CELL Therapy Educational Video Trial | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Hematologic Malignancy •CAR-T Cell Therapy | <ul style="list-style-type: none"> •Behavioral: Educational Video Tool | Study Start: May 25, 2020 | <ul style="list-style-type: none"> •Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States |
| 90 | CAR-T Hepatic Artery Infusions or Pancreatic Venous Infusions for CEA-Expressing Liver Metastases or Pancreas Cancer | Active, not recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Liver Metastases | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: anti-CEA CAR-T cells | Study Start: February 1, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> •University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado, United States •Roger Williams Medical Center, Providence, Rhode Island, United States |
| 91 | EGFR806-specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for EGFR-positive Recurrent or Refractory Pediatric CNS Tumors | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Central Nervous System Tumor, Pediatric •Glioma •Ependymoma •Medulloblastoma •Germ Cell Tumor •Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor •Primitive Neuroectodermal Tumor •Choroid Plexus Carcinoma •Pineoblastoma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: EGFR806-specific chimeric antigen receptor (CAR) T cell | Study Start: March 19, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington, United States |
| 92 | Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anti-CD38 CAR-T in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: CAR2 Anti-CD38 A2 CAR-T Cells | Study Start: April 5, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> •Mayo Clinic Florida, Jacksonville, Florida, United States •Mayo Clinic Minnesota, Rochester, Minnesota, United States •Icahn School of Medicine, New York, New York, United States •University of Pennsylvania, Abramson Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania, United States |
| 93 | Early cART and cART in Combination With Autologous HIV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) Infusion in The Treatment of Acute HIV-1 Infected Adults | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Acute HIV Infection | <ul style="list-style-type: none"> •Drug: cART(TDF/AZT+3TC+LPV/r) •Procedure: CTL infusion | Study Start: August 2014 | <ul style="list-style-type: none"> •Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing, Beijing, China •National Center for STD and AIDS Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, Beijing, China •The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China •China Medical University, Shenyang, Liaoning, China •Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China •Shandong Center for Disease Control and Prevention, Jinan, Shandong, China •Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China |
| 94 | A Study of GPC3-targeted T Cells by Intratumor Injection for Advanced HCC (GPC3-CART) | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Carcinoma, Hepatocellular | <ul style="list-style-type: none"> •Drug: GPC3-CART cells | Study Start: April 1, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> •302 Military Hospital, Beijing, China |
| 95 | Study of CD19 Specific Chimeric Antigen Receptor Positive T Cells (CAR-T) in ALL and NHL | Recruiting | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Acute Lymphoblastic Leukemia •Non Hodgkin Lymphoma | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: Car-T Cell Therapy | Study Start: October 12, 2019 | <ul style="list-style-type: none"> •Ac#badem Labcell Cellular Therapy Laboratories, Istanbul, Turkey |
| 96 | The Clinical Research of Anti-CD20 CAR-T Cells in Patients With Refractory or Relapsed B Lymphocyte Lymphoma | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •Relapsed or Refractory B-cell Lymphomas | <ul style="list-style-type: none"> •Drug: CD20 CAR-T cells | Study Start: April 4, 2018 | <ul style="list-style-type: none"> •The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China |
| 97 | EGFR CART Cells for Patients With Metastatic Colorectal Cancer | Unknown status | No Results Available | <ul style="list-style-type: none"> •EGFR-positive Colorectal Cancer | <ul style="list-style-type: none"> •Biological: EGFR CART | Study Start: June 15, 2017 | <ul style="list-style-type: none"> •The Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, China |

| | Title | Status | Study Results | Conditions | Interventions | Dates | Locations |
|-----|---|----------------|----------------------|---|---|--------------------------------|---|
| 98 | PSMA-CART in Treating Patients With Refractory Castrate-Resistant Prostate Cancer | Recruiting | No Results Available | •Castrate-Resistant Prostate Cancer | •Biological: PSMA-CART cells | Study Start: August 8, 2019 | •Changhai Hospital, Shanghai, Shanghai, China |
| 99 | CTLA-4 and PD-1 Antibodies Expressing EGFR-CAR-T Cells for EGFR Positive Advanced Solid Tumor | Unknown status | No Results Available | •Advanced Solid Tumor | •Biological: anti-CTLA-4/PD-1 expressing EGFR-CAR-T | Study Start: June 7, 2017 | •Ningbo No.5 Hospital (Ningbo Cancer Hospital), Ningbo, Zhejiang, China |
| 100 | Study of BCMA CAR-T in Multiple Myeloma | Unknown status | No Results Available | •Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | •Biological: Anti-BCMA CAR T cells | Study Start: June 2018 | |

990 additional studies not shown

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : PIETTRE
Prénom : Eugénie

Titre de la thèse : CAR-T et cancer : état des lieux et perspectives

Mots-clés : CAR-T, cancer, immunothérapie, thérapie génique

Résumé :

Les thérapies géniques et cellulaires forment une classe hétérogène de médicaments qui peuvent être efficaces dans un large éventail de domaines thérapeutiques, et notamment des domaines où les traitements disponibles sont limités.

Les cellules CAR T, des lymphocytes T humains génétiquement modifiés, sont des médicaments de thérapie génique développés pour traiter certains types de cancers. Ces produits se sont révélés être de nouvelles thérapies très prometteuses pour les besoins médicaux non satisfaits en oncologie. Ils sont en effet décrits comme « une thérapie unique, extrêmement innovante, qui reprogramme le système immunitaire du corps ».

Les deux premiers médicaments dans cette classe ont été approuvés pour une utilisation commerciale aux États-Unis en 2017 et en Europe en 2018. Leurs résultats en clinique sont prometteurs et ils ont permis la guérison de patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques B, de lymphomes malins non-Hodgkinien B et de leucémies lymphoïdes chroniques réfractaires ou à des stades avancés.

Cependant, des défis liés au caractère exceptionnel de ces thérapies se posent. La production de ces traitements personnalisés impose à la structure de soins de prendre en compte la sécurité du produit et celle du patient, tout en respectant un cadre réglementaire complexe. Et les challenges concernant l'accès au marché et la commercialisation de ces thérapies sont également nombreux et inédits.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Christophe CARNOY

- Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de pharmacie (Université Lille)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN

- Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)
- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques
- Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France)
- Ordre National des Pharmaciens : Membre élu du bureau du Conseil Central de la Section H.

Assesseur : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

- Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie (Université de Lille)
- Praticien Hospitalier, Chef de pôle des fonctions supports associées aux soins au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Monsieur Nicolas MAHIEU

- Pharmacien diplômé de la Faculté de Pharmacie de Lille
- Responsable accès au marché (Laboratoire Novartis)