

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2021

Par Mlle Pauline CLAEYS

LES CAR-T CELLS EN ONCO-HEMATOLOGIE

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT,
Professeur des Universités, Législation et Déontologie
pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY,
Professeur des Universités, Législation et Déontologie
pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame le Docteur Marie-Edith BONNETERRE,
Médecin Oncologue. Vice-Présidente Affaires Médicales
Oncologie – Laboratoire Synteract.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2021

Par Mlle Pauline CLAEYS

LES CAR-T CELLS EN ONCO-HEMATOLOGIE

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT,
Professeur des Universités, Législation et Déontologie
pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY,
Professeur des Universités, Législation et Déontologie
pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame le Docteur Marie-Edith BONNETERRE,
Médecin Oncologue. Vice-Présidente Affaires Médicales
Oncologie – Laboratoire Synteract.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie

M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie

M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie
-----	------	-----------------	---------------------------

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 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.

Table des matières

Remerciements	19
Liste des Figures :	23
Liste des Tableaux :	25
Liste des Abréviations	27
Introduction	33
I. Contexte clinique, thérapeutique et réglementaire	35
I.1. Contexte clinique en onco-hématologie	35
I.1.1. Les hémopathies myéloïdes	37
I.1.1.1. Leucémies Aiguës Myéloïdes	37
I.1.1.2. Syndromes Myéloprolifératifs (SMP)	37
I.1.1.3. Syndromes Myélodysplasiques (SMD)	38
I.1.2. Les hémopathies lymphoïdes	38
I.1.2.1. Les leucémies	38
I.1.2.1.1. La Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL)	39
I.1.2.1.2. La Leucémie Lymphoïde Chronique	42
I.1.2.2. Les lymphomes	44
I.1.2.2.1. Le lymphome hodgkinien	44
I.1.2.2.2. Les Lymphomes non Hodgkiniens	45
I.2. Aspects réglementaires de l'évaluation d'un médicament de thérapie génique 47	
I.2.1. Définition du médicament	47
I.2.2. Définition d'un médicament de thérapie innovante	48
I.3. Etapes réglementaires de l'évaluation d'un médicament de thérapie génique 49	
I.3.1. Etapes de pré-soumission de la demande d'AMM	51
I.3.1.1. Avis scientifiques	51
I.3.1.2. Eligibilité à la dénomination ATMP	52
I.3.1.3. Intérêt de la désignation ATMP	54
I.3.2. Statut de médicament orphelin :	55
I.3.2.1. Eligibilité au statut de médicament orphelin	55
I.3.2.2. Evaluation et octroi du statut de médicament orphelin par les autorités	56
I.3.2.3. Intérêt du statut de médicament orphelin	57
I.3.2.3.1. Protocol Assistance	58
I.3.2.3.2. Incitations financières et exonérations	58
I.3.2.3.3. Exclusivité commerciale	59
I.3.2.3.4. Cas des CAR-T Cells commercialisés	59
I.3.3. Programme PRIME :	61
I.4. Accès au marché des Cellules CAR-T	62

I.4.1.	Procédure d'AMM centralisée	63
I.4.1.1.	Evaluation du dossier d'AMM par l'EMA	64
I.4.2.	Les activités post-AMM portant sur ces MTI	65
I.4.2.1.	Les mesures de surveillance post-AMM	65
I.4.2.2.	Le suivi à long terme des MTI et les points de vigilance post-autorisations	68
II.	Les CAR-T Cell	71
II.1.	Généralités.....	71
II.1.1.	Contexte de cette thérapie génique.....	71
II.1.2.	Qu'est-ce qu'un CAR-T ?.....	72
II.1.3.	Structure du CAR.....	73
II.1.4.	Différentes générations de CAR-T Cells.....	75
II.1.4.1.	CAR-T Cells de première génération	76
II.1.4.2.	CAR-T Cells de deuxième génération.....	76
II.1.4.3.	CAR-T Cells de troisième génération.....	76
II.1.4.4.	CAR-T Cells de quatrième génération	77
II.1.5.	Mode d'activation des lymphocytes T	78
II.2.	Le statut particulier d'OGM	80
II.2.1.	Classification du statut d'OGM.....	81
II.2.1.1.	Groupes de risque	81
II.2.1.2.	Classe de confinement.....	82
II.2.2.	Dossier de demande d'autorisation d'utilisation d'OGM.....	83
II.3.	Mise en place des cellules CAR-T sur le marché hospitalier.....	84
II.3.1.	Processus d'éligibilité des patients et d'administration des CAR-T Cells.....	85
II.3.2.	Étapes de production des cellules CAR-T	85
II.3.2.1.	Aphérèse	85
II.3.2.2.	Sélection et activation.....	88
II.3.2.2.1.	Activation des cellules	88
II.3.2.2.2.	Transfert génétique via vecteur viral	89
II.3.2.2.3.	Expansion des cellules transduites	89
II.3.2.3.	Contrôle qualité des cellules CAR-T	90
II.3.2.4.	Production et libération de produit fini	91
II.3.3.	Circuit du médicament de thérapie génique à l'hôpital.....	91
II.3.3.1.1.	Critères d'autorisation de prélèvement du produit cellulaire	92
II.3.3.1.2.	Critères d'autorisation de transport du produit cellulaire.....	94
II.3.3.1.3.	Critères d'autorisation d'administration du produit cellulaire.....	96
II.3.3.1.4.	Qualification des centres	98
II.3.4.	Activité clinique en vue de l'administration au patient	99
II.3.4.1.	Chimiothérapie lymphodéplétive	101
II.3.4.2.	Infusion du CAR-T	102
II.3.4.3.	Élimination du déchet	103

II.3.5.	Effets indésirables suite à l'administration de CAR-T Cells.....	104
II.3.5.1.	Le syndrome de relargage des cytokines.....	104
II.3.5.1.1.	Les troubles hématologiques et la lymphopénie B.....	106
II.3.5.2.	La toxicité neurologique.....	107
II.3.6.	Suivi	108
II.3.6.1.1.	Lignes directrices européennes.....	109
II.3.6.1.2.	Le Registre français DESCAR-T [94]	110
II.4.	CAR-T en essai et commercialisés en onco-hématologie	111
II.4.1.	Yescarta® 0,4 - 2 x 10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion	112
II.4.2.	Kymriah® 1,2 x 10 ⁶ - 6 x 10 ⁸ cellules, dispersion pour perfusion.....	113
II.4.2.1.	Résultats cliniques dans la LAL : étude ELIANA (B2202) [104].....	113
II.4.2.2.	Résultats cliniques dans le LDGCB : étude JULIET	116
II.4.3.	Breyanzi®, 1,5 x 10 ⁶ to 70 x 10 ⁶ cellules CAR-T, solution pour injection intraveineuse 117	
II.4.4.	Les CAR-T universelles	119
III.	Expansion de cette nouvelle thérapie	121
III.1.	Indication émergente : développement des cellules CAR-T dans le traitement du Myélome multiple (Maladie de Kahler).	121
III.1.1.	Les caractéristiques et facteurs d'identification du Myélome multiple	121
III.1.2.	Les signes cliniques.....	122
III.1.3.	Le traitement du myélome multiple	123
III.2.	Le développement des CAR-T Cells dans le traitement du Myélome multiple 126	
III.2.1.	Cible de ces CAR-T Cells dans le myélome.....	126
III.2.1.1.	L'activité anti-BCMA	127
III.2.1.2.	Construction des CAR-T dans le myélome multiple.....	128
III.2.1.3.	Essais cliniques incluant les CAR-T anti-BCMA	128
III.2.2.	Les phases cliniques avancées des CAR-T Cells dans le myélome multiple	130
III.2.2.1.	Abecma® (idecabtagene vicleucel), 260 – 500 x 10 ⁶ cellules, dispersion pour perfusion 130	
III.2.2.1.1.	Méthodologie de l'étude, efficacité et tolérance observée	131
III.2.2.1.2.	Conclusions de l'étude	132
III.2.2.1.3.	ATU en France	132
III.2.2.2.	Ciltacabtagène autoleucel (JNJ-4528), laboratoire Janssen.....	133
III.2.2.2.1.	Etude pivot CARTITUDE-1.....	133
III.3.	Différences observées avec les CAR-T ciblant le CD19	134
III.4.	Discussion autour de ces nouvelles thérapies	136
III.4.1.	Etat des lieux en comparaison aux lignes de traitement standards	136
III.4.2.	Axes de réflexion autour de l'amélioration des CAR-T Cells : de leur mise en place à la prise en charge des patients	137
III.4.2.1.	Pistes pour potentialiser l'efficacité de ces nouvelles thérapies	137
III.4.2.1.1.	Développement des anticorps bi-spécifiques.....	137

III.4.2.1.2. Favoriser l'expansion des CAR-T Cells.....	139
III.4.2.2. Améliorer l'impact organisationnel des CAR-T Cells.....	140
III.4.2.2.1. La gestion des coûts connexes et la formation de l'équipe hospitalière	141
III.4.2.2.2. Réflexion sur le parcours patient.....	142
III.4.2.2.3. Accompagnement des tiers et des familles des patients	144
Conclusion.....	147
Annexes	149
Bibliographie	159

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, directrice et conseillère de thèse,

Je vous remercie de me faire l'honneur de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité et votre réactivité tout au long de son élaboration. Merci de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet et de votre accompagnement. Merci enfin pour vos cours passionnants et votre engagement à faire découvrir et transmettre cet intérêt pour les Affaires Réglementaires.

A Monsieur le Professeur Eric Sergheraert,

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury et de juger de la qualité de ce travail. Je souhaite également vous remercier pour votre encadrement du Master AREIPS et l'accompagnement dont vous faire preuve envers les étudiants.

A Marie-Edith Bonneterre,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Ta présence était très importante pour moi, toi qui a suivi mon parcours, qui a su m'offrir la chance de découvrir le milieu de l'industrie pharmaceutique, qui m'a guidé à travers mes expériences. Pour tous tes conseils et ton soutien sans faille, je te remercie.

A mes maîtres de stages et à mes collègues,

A toute l'équipe de la Grande pharmacie de France auprès desquels j'ai appris énormément et qui m'ont permis d'évoluer au sein de l'officine, activité que je considère comme la pierre angulaire du métier de pharmacien et le socle incontournable des connaissances pharmaceutiques. **A Monsieur Hervé Dhellot et toute l'équipe de pharmacovigilance** du laboratoire Pharma Mar à Madrid qui m'a fait découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique ; **à Monsieur Patrick Maury et toute l'équipe CTA** chez Sanofi qui m'ont initié aux affaires réglementaires. Un

remerciement tout particulier à **Madame Elisabeth Bourg** et au **pôle Oncologie au sein de la DRA** chez Novartis France : merci de m'avoir fait découvrir les CAR-T Cells et m'avoir transmis cet attrait pour l'hématologie, domaine en perpétuel renouvellement et constante évolution. Merci également de m'avoir donné la chance d'entamer ma première année en tant que Pharmacien Affaires Réglementaires.

Enfin merci à **Madame Jeannette Le Mestre** et à **mes collègues du pôle OH** chez Janssen France, que j'affectionne tout particulièrement : vous êtes une équipe merveilleuse dans laquelle je m'épanouis pleinement. J'espère travailler et apprendre encore beaucoup à vos côtés.

A ma famille extraordinaire,

A mes parents, je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout l'amour et le soutien inconditionnel que vous nous portez, à moi et mes frères. La concrétisation de ces études, je vous la dédie : vous l'avez attendue, vous m'avez apporté encouragements, écoute et soutien et c'est grâce à vous que j'en suis ici aujourd'hui. De tout cœur, merci.

A mes frères, Alexis et Julien, merci pour ce lien indéfectible qui nous unit, merci d'égayer mes journées par vos blagues, je suis très fière de vous et des hommes que vous devenez. A l'aube de vos vies d'adulte, je vous souhaite le meilleur.

A ma famille, ma marraine, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, mes grands-parents qui veillent sur moi, merci de m'avoir transmis cette fibre scientifique et médicale, de m'avoir accompagné tout au long de mon parcours et d'avoir toujours cru en moi.

A mes amis,

A mes **amies de toujours, Adèle, Laura**, vous êtes des personnes bien parties pour rester avec moi jusqu'à la fin de ma vie. Cette amitié résiste au temps : même sans nouvelle pendant longtemps, on finit toujours par se retrouver. Merci d'être toujours là pour moi, depuis des années.

A mes **copines de PACES, Emilie, Judith, Marie**, notre quatuor multi-professions aura été notre force et le ciment de notre amitié. Merci d'avoir été là dès le début de cette aventure.

A mes **amis de pharma**, d'abord mes **Pharmasterchef, Marine, Hélène, Germain, Aurélien, Loïc, Mathias**, liés depuis la 2A, c'est avec vous que j'ai construit mes études, que nous avons vécu TP, ED, examens, cours, stress, rires, soirées. Vous avez rendu mes études tellement plaisantes. Merci pour ces liens forts d'amitié qui tiendront encore longtemps. Un grand merci à **Manon** qui m'a accompagné de Sanofi à Novartis, merci de m'avoir aidé à construire la personne que je suis devenue aujourd'hui.

A ma **famille Claire, Alizée, Mehdi**, j'ai de sacrés souvenirs bien ancrés grâce à vous, des galères de couture aux cérémonies qui ont été le décor de grands moments. Merci pour tout l'amour que vous me donnez, merci de m'avoir intégrée également dans votre groupe d'amis à qui j'adresse également toute mon amitié, et merci Claire pour cette colloc géniale qui a clôturé nos années d'études et a accompagné notre entrée dans le monde professionnel.

A mes **amis du Master, Charlotte, Chloé, Claire, Briec, Victoria, Lucie, Célia**, merci d'avoir rendu cette 6^e année aussi incroyable. Nos week-ends retrouvailles chaque année sont un réel plaisir et j'espère recevoir encore longtemps nos questions auxquelles personnes ne sait répondre.

A **Amir**, avec qui je construis la suite de mon histoire. Merci pour ton amour, tes attentions, ta présence et surtout tes blagues qui me font tant rire. Tu as su me soutenir et m'épauler dans ce projet, à nous d'en construire de nouveaux. Pour tous ces moments passés avec toi et tous ceux qu'il reste encore à vivre, je te remercie de tout mon cœur.

Liste des Figures :

Figure 1: Schéma de la lymphopoïèse.[3]	36
Figure 2 : Leucémie aigüe lymphoblastique chez un enfant de 4 ans – présence de blastes lors d'un frottis sanguin [10]. Image en microscopie optique après coloration May Grunwald Giemsa.....	40
Figure 3 : Lymphome diffus à grandes cellules B : aspects histologiques (coloration HES). A : La prolifération cellulaire lymphomateuse a envahi de manière diffuse le ganglion. B. Les cellules lymphomateuses sont de grande taille avec un noyau contenant plusieurs nucléoles.[12]	46
Figure 4 : Etapes d'évaluation d'un médicament de thérapie génique en procédure centralisée et implication des comités et groupes de travail impactés [26]	50
Figure 5 : Arbre décisionnel pour la classification des médicaments de thérapie génique [28]	53
Figure 6 : Nombre de procédures d'avis scientifiques pour les médicaments de thérapie innovantes entre 2009 et 2020 [30].....	54
Figure 7 : Calendrier d'évaluation d'un candidat médicament en procédure centralisée [49]	65
Figure 8 : Arbre décisionnel de classification des mesures post-autorisation [50] ...	66
Figure 9 : Schéma d'un CAR-T de 3 ^e génération enchâssé dans la membrane cellulaire [60] [61].	74
Figure 10 : Structure d'un CAR anti-CD19 de 3 ^e génération dans la cellule T [62] ..	74
Figure 11 : Les différentes générations de CAR-T Cells [61]	78
Figure 12 : Mode d'activation des lymphocytes T conventionnels et des CAR-T Cells [61]	79
Figure 13 : Séparation des éléments sanguins par cytophérèse [71].....	86
Figure 14 : Schéma représentant le circuit des CAR-T Cells entre le centre qualifié et les CMO du laboratoire.	95
Figure 15 : Le parcours d'un patient lors d'un traitement par CAR-T Cells [84].....	100
Figure 16 : Durée de rémission, Taux de survie sans événement et survie globale observés dans l'étude ELIANA (B2202).....	115
Figure 17 : Structure schématique du ciltacabtagène autoleucel [121]	133
Figure 18 : Structure et mode d'action d'un anticorps bi-spécifique contre une cellule myélomateuse.....	138

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes) [4] ..	42
Tableau 2 : Désignations orphelines de Kymriah® et Yescarta® [37]–[39], [40, p. 3]	60
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques du CAR-T Cells en fonction du nombre de molécules de costimulation composant ce médicament. [66]	77
Tableau 4 : Recommandations du CARTOX group sur la prise en charge du SRC post-injection de CAR-T Cells [87], [88]	106
Tableau 5 : Les critères CRAB, leur norme et leur fréquence [10]	122

Liste des Abréviations

ABM	Agence de Biomédecine
ACT	<i>Adoptive Cell Therapy</i>
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
ARN	Acide Ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASCT	<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>
ASH	<i>American Society of Haematology</i>
ATMP	<i>Advanced therapy medicinal products</i>
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BAFF	B Cell Activating Factor
BCMA	B-Cell Maturation Antigen
BCR	Complexe du Récepteur des cellules B
BMS	Bristol-Myers-Squibb
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAR	Récepteur d'antigène chimérique
CARTOX	CAR-T-cell-therapy-associated TOXicity
CAT	<i>Committee for Advanced Therapy</i>
CE	Commission Européenne
CFU-GEMM	<i>Colony forming unit</i> – Granulocytes Erythrocytes Mégacaryocytes Monocytes
CFU-L	<i>Colony forming unit - lymphoid</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMO	<i>Central Manufacturing Organization</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CRAB	Calcium Renal Anemia Bone
CRES	<i>CAR-T cell-Related Encephalopathy Syndrome</i>
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Code de la santé publique
CTLA-4	<i>Cytotoxic T lymphocyte antigen-4</i>
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés
DOR	<i>Duration of Response</i>
DUO	Demande d'Utilisation d'Organismes génétiquement modifiés
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplant Society Registry</i>
EFS	Etablissement Français du Sang
EI	Effets Indésirables
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assesment Report</i>
FAB	classification franco-américano-britannique
FACT-JACIE	<i>Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy - Joint Accreditation Committee of the International Society for Cell Therapy and EBMT</i>
FCR	Programme de chimiothérapie : fludarabine cyclophosphamide rituximab
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practices</i>
GM-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
GRAAL	<i>Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia</i>
GSK	Glaxo-Smith-Kline

GTWP	<i>Gene therapy working party</i>
HAS	Haute autorité de santé
HCB	Haut Conseil des Biotechnologies
HES	Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukine
IMiD	Médicaments immunomodulateurs
IP	Inhibiteurs du Protéasome
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITK	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic leukemia</i>
LAL	Leucémie Aigüe Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aigüe Myéloïdes
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDGCB	Lymphome diffuse à grandes cellules B
LEG	<i>Legally Binding Measure</i>
LF	Lymphome folliculaire
LH	Lymphome Hodgkinien
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMPGCB	Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B
LNH	Lymphome non-Hodgkinien
LT	Lymphocyte T
LYSA	<i>Lymphoma Study Association</i>
MARR	Mesures Additionnelles de Réduction du Risque
MEA	<i>Pharmacovigilance Measures</i>

MESRI	Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
MGM	Micro-organismes Génétiquement Modifiés
MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>
MM	Myélome Multiple
MPR	Programme de chimiothérapie : melphalan, prednisone et légalidomide
MPT	Programme de chimiothérapie : melphalan, prednisone et thalidomide
MPV	Programme de chimiothérapie : melphalan, prednisone et bortézomib
MRD	<i>Minimal Residual Disease</i>
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
MTI-PP	Médicament de Thérapie Innovante – Préparé Ponctuellement
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORR	<i>Overall Response Rate</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PAES	<i>Post-Assessment Efficacy Study</i>
PASS	<i>Post-Assessment Safety Study</i>
PD-1	<i>Program cell death 1</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PRIME	<i>Priority medicine</i>
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
qPCR	<i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
REC	Recommandations
REMS	<i>Risk Evaluation and Minitation Strategy</i>

RC	Réponse Complète
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RP	Réponse Partielle
RR	Rechute ou Réfractaire
SAWP	<i>Scientific advice working party</i>
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SFGM-TC	Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SMD	Syndrome myélo-displasique
SMP	Syndrome myélo-prolifératif
SOB	<i>Specific Obligation</i>
SRC	Syndrome de Relargage des Cytokines
SSP	Survie Sans Progression
TCR	Récepteur de la Cellule T
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TPE	Très Petites Entreprises
TRUCKS	<i>T-cells Redirected Universal Cytokine product</i>
UCAR	<i>Universal Chimeric Antigen Receptor</i>
UE	Union Européenne
USA	<i>United States of America</i>
UTC	Unité de Thérapie Cellulaire
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Les hémopathies malignes sont des cancers dont le développement touche les cellules sanguines. En France, les hémopathies malignes représentent 12% des nouveaux cas de cancer par an. Environ deux tiers de ces cas sont des hémopathies lymphoïdes. [1] L'incidence est en augmentation pour les types d'hémopathies les plus fréquentes mais la mortalité par hémopathie maligne diminue depuis une quinzaine d'années, à l'exception des leucémies aigües. [2]

Au cours des dernières décennies, l'oncologie médicale a évolué, passant d'une approche de prise en charge par les chimiothérapies classiques très agressives, aux thérapies ciblées comprenant les anti-VEGF, les ITK, les anti-PD1 ou les anti-CTLA4. Les immunothérapies, avec l'utilisation des anticorps monoclonaux, ont également permis de cibler certaines protéines spécifiques présentes à la surface des cellules malignes et ont également permis d'introduire des modificateurs biologiques améliorant l'aptitude du système immunitaire à combattre les cellules cancéreuses. Le ciblage des cellules saines proposé par les thérapies ciblées réduit drastiquement la toxicité induite par ces traitements.

Aujourd'hui, l'objectif est de potentialiser cette action très ciblée en cherchant à exploiter directement le système immunitaire du patient. Il s'agit ainsi de thérapies « autologues ». C'est sur la base de ce postulat qu'ont été développés les CAR-T Cells, thérapie cellulaire et génique composées de cellules T porteuses d'un récepteur chimérique. Ces cellules sont fabriquées à partir de lymphocytes T du patient modifiés génétiquement en laboratoire afin d'ajouter le récepteur antigénique chimérique qui leur permettra de reconnaître et détruire de façon spécifique et sensible les cellules malignes. Ces cellules CAR-T ont été testées dans de nombreux essais, et ont été approuvées pour la première fois en 2018 par les autorités américaines et européennes dans deux pathologies malignes : la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) et le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). A la suite de ces succès, plusieurs essais cliniques ont été mis en place afin de tester ces CAR-T Cells dans plusieurs autres hémopathies ou cancers à tumeurs solides.

En tant que révolution de traitement, les autorités sanitaires et les industries pharmaceutiques ont avancé en parallèle dans l'établissement d'un cadre afin de permettre aux patients de bénéficier de ces nouvelles thérapies grâce à un accès au marché très précoce. Cependant, le manque de recul sur les données d'efficacité et

de sécurité à long terme entraîné *de facto* a mené les autorités à de nombreux questionnements tous les aspects gravitant autour de ces nouvelles thérapies : de l'axe organisationnel entre les centres hospitaliers et les laboratoires, à la prise en charge du patient avant, pendant et après la perfusion, jusqu'au recueil des données de suivi à long terme de ces patients.

L'objet de cette thèse consiste à analyser la mise en place des CAR-T Cells chez les patients atteints d'hémopathies malignes afin de comprendre les défis à relever pour chacun des acteurs impliqués dans le parcours associé par ces nouvelles thérapies.

La première partie sera alors consacrée à la présentation du contexte clinique et thérapeutique de ces principales hémopathies malignes, leur classification et leur prise en charge actuelle. Nous aborderons également le contexte réglementaire de l'évaluation d'un médicament de thérapie génique, conduisant ainsi aux caractéristiques de l'accès au marché des CAR-T Cells (I).

Nous poursuivrons avec une deuxième partie centrée autour des CAR-T Cells, débutant par les généralités de cette nouvelle structure et le statut particulier d'OGM propre à ces nouvelles thérapies. Nous aborderons ainsi l'impact de ces CAR-T sur le circuit hospitalier et l'aspect organisationnel déployé entre ces centres hospitaliers et les laboratoires afin de s'assurer du respect des spécificités relatives à ces traitements et d'assurer leur conformité et leur qualité. Enfin, nous passerons en revue les différentes CAR-T Cells en essais ou commercialisés actuellement, présentant chacun un intérêt dans la prise en charge des patients (II).

La troisième partie mettra en lumière les pistes de développement des CAR-T Cells, notamment dans une troisième grande classe d'hémopathies malignes : le myélome multiple. Nous aborderons quelques exemples de CAR-T Cells en essais ou déjà approuvés pour traiter cette pathologie et les différences observées avec les CAR-T ciblant le CD19. A la suite de cette revue globale et grâce au mince recul que nous commençons à obtenir, il sera opportun de développer différents axes de réflexion autour de ces nouvelles thérapies, de leur impact tant sur le patient que sur tous les acteurs directement ou indirectement impliqués dans l'administration des CAR-T Cells (III).

I. Contexte clinique, thérapeutique et réglementaire

Les CAR-T Cells actuellement commercialisés ou dont les essais cliniques sont le plus avancés s'inscrivent en grande majorité en onco-hématologie. Ce contexte clinique et le détail des principales hémopathies ainsi que leur prise en charge sera déployé dans cette partie (I.1). Afin de pouvoir appréhender le développement spécifique et la mise sur le marché de ces thérapies, nous aborderons dans un second temps le contexte réglementaire et l'évaluation spécifique d'un médicament de thérapie génique (I.2 et I.3), pour terminer par les aspects relatifs à l'accès au marché de ces CAR-T Cells (I.4).

I.1. Contexte clinique en onco-hématologie

Afin d'introduire au mieux ces différentes pathologies, il est nécessaire de rappeler certaines étapes constituant l'hématopoïèse. Les lymphocytes B, lymphocytes T, cellules NK et les cellules dendritiques proviennent tous d'une cellule souche hématopoïétique commune (CSH). Ces CSH peuvent se localiser dans deux niches en fonction de leur état de quiescence ou non. En quiescence, elles se situeront dans la niche endostéale. En état d'auto-renouvellement, elles se localiseront plutôt dans une zone péri-vasculaire afin de constituer un pool de cellules pluripotentes qui produiront les cellules sanguines.

Ces CSH n'ont pas de caractéristique morphologique permettant de les distinguer des autres cellules souches de la moelle osseuse. Cependant, elles présentent des marqueurs phénotypiques qui leur confèrent une fonctionnalité particulière. Ces marqueurs phénotypiques dépendront de la différenciation empruntée par la CSH :

- D'un côté, les cellules souches lymphoïdes CFU-L constituent la lignée lymphoïde et se différencieront en lymphocytes.
- De l'autre côté, les cellules souches myéloïdes CFU-GEMM constituent la lignée myéloïde et se différencieront en granulocytes, érythrocytes, monocytes ou mégacaryocytes.

Une fois que la cellule est rentrée dans le stade de différenciation correspondant à sa lignée, elle commence à acquérir les fonctions spécifiques de la cellule qu'elle tend à

devenir. Du stade pré-pro B au stade de cellule B immature, la cellule reste dans la moelle osseuse, pour ensuite rejoindre les organes lymphoïdes secondaires. A titre d'exemple, la différenciation d'une CSH en lymphocyte B puis en plasmocyte est décrit en Figure 1. Les cellules grises représentent les cellules ayant un potentiel de différenciation en cellule B. Les cellules bleues sont les cellules non B. Les cellules jaunes sont les cellules retrouvées dans la moelle osseuse présentant les différents stades de différenciation, et se transforment en cellules en phase tardive (vertes sur le schéma) localisées dans les organes lymphoïdes secondaires.

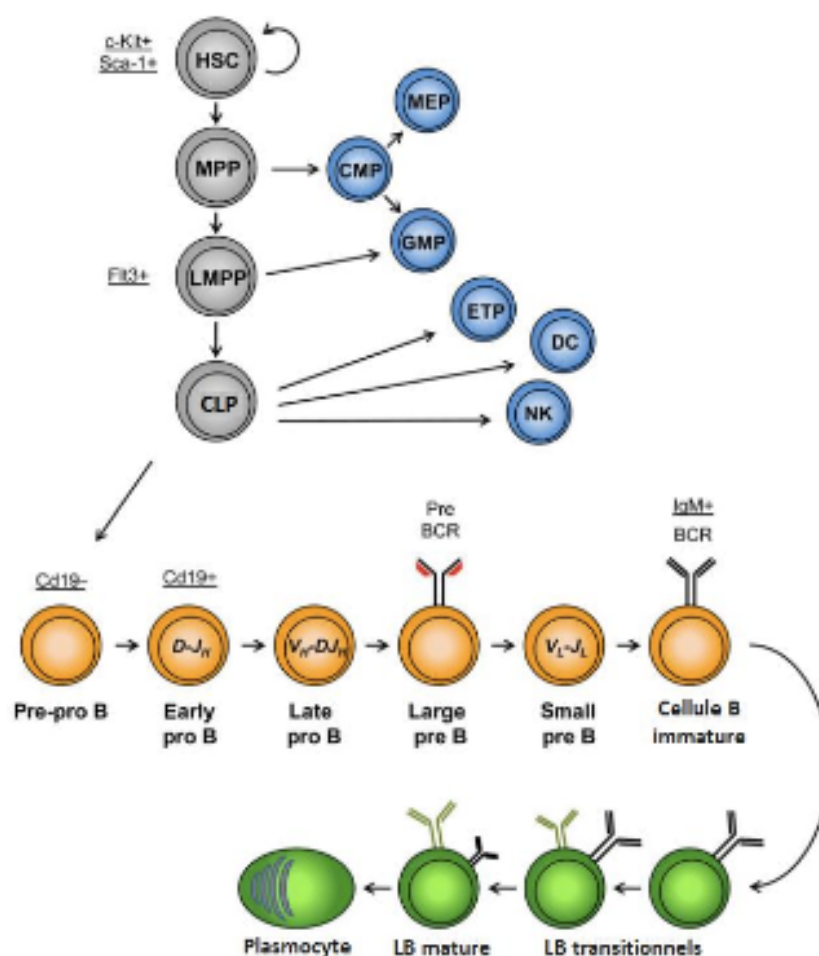


Figure 1: Schéma de la lymphopoïèse.[3]

A la suite de cette description, il est donc temps de différencier les hémopathies impactant les cellules de la lignée myéloïde (I.1.1) des hémopathies impactant les

cellules de la lignée lymphoïde (I.1.2). Ces catégories sont sub-divisées en différentes pathologies ou syndromes qui se caractérisent chacun par un tableau clinique différent.

I.1.1. Les hémopathies myéloïdes

Ces hémopathies impactent les cellules de la lignée myéloïde. Selon la classification de l'OMS, elles sont subdivisées en 3 catégories : les leucémies aiguës myéloïdes (I.1.1.1), les syndromes myéloprolifératifs (I.1.1.2) et les syndromes myélodysplasiques (I.1.1.3). [4]

I.1.1.1. Leucémies Aiguës Myéloïdes

La LAM se caractérise par la prolifération de cellules immatures de la lignée myéloïde. Les myéloblastes, cellules immatures de la lignée myéloïdes, ne se différencient plus et prolifèrent au sein de la moelle osseuse et dans la circulation sanguine. Cette hémopathie touche surtout les adultes (entre 75% et 80% des patients nouvellement diagnostiqués, dont l'âge médian est de 65 ans) mais son origine est encore inconnue [5].

Du fait de l'arrêt de la différenciation, les conséquences biologiques se caractérisent surtout par une anémie et une neutropénie d'installation et d'évolution très rapide. La classification Franco-Américano-Britannique (FAB) permet une différenciation de huit sous-types de LAM classés de 0 à 7 selon les caractéristiques des cellules immatures retrouvées.

I.1.1.2. Syndromes Myéloprolifératifs (SMP)

Ces hémopathies sont caractérisées par la prolifération de cellules issues de la lignée myéloïde. Contrairement aux cellules prolifératives trouvées dans la LAM, elles ne se bloquent pas à un stade de prolifération immature. Ce sont les cellules différenciées qui prolifèrent de façon abondante [5]. En fonction du type de cellule différenciée

impactée, on peut classer ces SMP en plusieurs hémopathies aux caractéristiques biologiques et cliniques différentes :

- La polyglobulie de Vaquez se caractérise par une accumulation anormalement élevée de globules rouges dans le sang, entraînant une hyperviscosité sanguine.
- La thrombocythémie essentielle se caractérise par une accumulation du taux de plaquettes dans le sang. Cependant, elles sont très rarement primaires. [6]
- La splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive se caractérisant par un envahissement de tissu fibreux au niveau de la moelle osseuse, appelée fibrose médullaire.

1.1.1.3. Syndromes Myélodysplasiques (SMD)

A la différence des SMP, ces SMD sont caractérisés par une prolifération anormale des précurseurs des CSH. Ainsi, les cellules différenciées contiennent des anomalies fonctionnelles et morphologiques et ne sont pas présentes en nombre suffisant dû à un excès d'apoptose. Ainsi, les cytopénies périphériques touchent les trois lignées et entraînent une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie. [7]

1.1.2. Les hémopathies lymphoïdes

Ces hémopathies impactent les cellules de la lignée lymphoïde. La classification révisée de l'OMS les classe en plusieurs sous-catégories : les leucémies (1.1.2.1) et les lymphomes (1.1.2.2). [8]

1.1.2.1. Les leucémies

Dans cette partie, nous allons développer spécifiquement la leucémie aiguë lymphoblastique (1.1.2.1.1) ainsi que la leucémie lymphoïde chronique (1.1.2.1.2) puisqu'il s'agit de deux pathologies indiquées chez les CAR-T commercialisés ou d'intérêt chez les CAR-T en cours de développement.

I.1.2.1.1. La Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL)

La leucémie aigüe lymphoblastique résulte d'une prolifération anormale des précurseurs lymphoïdes et affecte le plus fréquemment les cellules B. Ces leucémies aiguës constituent une variété d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de blastes au niveau de la moelle osseuse, du sang périphérique ou d'autres tissus [3]. La différenciation de ces blastes sera bloquée à un stade très précoce. Ce terme de leucémie aigüe sera utilisé en cas d'envahissement sanguin ou médullaire >20% [9]. Nous allons développer l'épidémiologie de cette pathologie (I.1.2.1.1.1), les signes cliniques (I.1.2.1.1.2) ainsi que les traitements actuels qui permettent de prendre en charge la LAL (I.1.2.1.1.3).

I.1.2.1.1.1. Épidémiologie :

Les leucémies aiguës myéloïdes et lymphoïdes représentent 10 à 15% des hémopathies malignes. Les leucémies aiguës lymphoblastiques ont une incidence égale à 1,5/100 000 habitants par an. Chez l'enfant avant 4 ans, l'incidence est supérieure à 6/100 000. Cependant, le pronostic est meilleur avec une survie à 5 ans de 90% alors qu'elle est seulement de 35% chez l'adulte. Chez l'adulte, les leucémies aiguës sont plus fréquemment myéloïdes que lymphoblastiques. [10]

I.1.2.1.1.2. Signes cliniques

Les LAL sont des pathologies aiguës dont le diagnostic est rarement fortuit. L'envahissement de la moelle osseuse par les lymphoblastes réduit l'hématopoïèse et est responsable du syndrome d'insuffisance médullaire : les signes cliniques vont résulter de cette insuffisance médullaire et de la prolifération des blastes :

- On retrouvera des signes tumoraux : hypertrophie des organes hématopoïétiques : adénopathie, splénomégalie, ou hépatomégalie
- L'hémogramme est toujours anormal et présente dans la majorité des cas une anémie normocytaire arégénérative, une thrombopénie très fréquente entraînant un syndrome hémorragique pouvant être aggravé par un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, et une leucocytose variable, allant

de la leucopénie à l'hyperleucocytose. La neutropénie est également très fréquente et entraîne l'apparition de syndromes infectieux récurrents prenant toute forme [10].

Dans la leucémie lymphoblastique aiguë, les blastes sont de petite taille et le cytoplasme est peu abondant (Figure 2). Cette pathologie se subdivise en LAL B qui consiste en une prolifération de cellules immatures lymphoïdes B, et en LAL T lorsque ce sont des cellules immatures de la lignée lymphoïde T. Les LAL de type B représentent plus de 85% des cas et les LAL de type T représentent 10-15% des cas [3].

Même si on note la présence de blastes circulants, le myélogramme est indispensable au diagnostic et au typage de la leucémie.

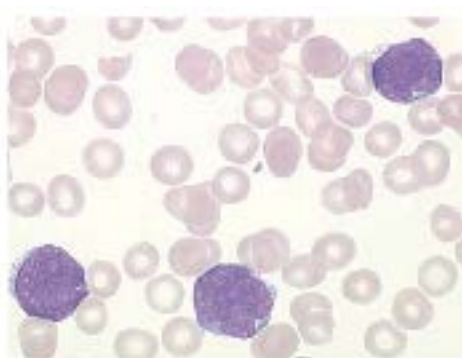


Figure 2 : Leucémie aiguë lymphoblastique chez un enfant de 4 ans – présence de blastes lors d'un frottis sanguin [10]. Image en microscopie optique après coloration May Grunwald Giemsa.

La distinction entre blastes myéloïdes et lymphoblastes peut être parfois difficile sur un frottis sanguin et sera mieux sur un frottis cellulaire. Dans les deux cas, un immunophénotypage par ponction de moelle osseuse sera nécessaire pour effectuer le diagnostic différentiel.

L'immunophénotypage va permettre de révéler les marqueurs présents sur les lymphocytes et différencier ainsi les LAL B des LAL T. Les LAL B présentent au moins deux ou trois marqueurs suivants : le CD19, le CD22 (en surface) ou le CD79a.

Dans les LAL, la classification FAB n'est pas pertinente. Elle ne l'est que pour la classification des LAM. Les LAL de type B représentent environ 85% des cas et les

LAL de type T représentent 15% des cas. La classification de l'OMS propose un classement des LAL B en fonction des anomalies cytogénétiques rencontrées. Ces anomalies cytogénétiques sont indispensables à rechercher sur le plan thérapeutique. Notamment, les LAL avec chromosome Philadelphie (9 :22), ce qui correspond à une translocation impactant ces chromosomes. Cette anomalie est de pronostic péjoratif et est en majorité présente chez les LAL adultes.

Chez l'enfant, deux anomalies représentent à elles seules 50% des LAL pédiatriques : il s'agit de l'hyperdiploïdie et la translocation t(12 ;21).

I.1.2.1.1.3. Traitements de la LAL

Le traitement repose sur une corticothérapie de cytoréduction initiale suivie par une polychimiothérapie intensive comprenant un schéma d'induction puis de consolidation. Une chimiothérapie d'entretien en traitement ambulatoire pendant deux ans sera envisagée chez les patients non allogreffés.

Néanmoins, les polychimiothérapies ont des effets secondaires à échéance tardive. Cette latence revêt une importance majeure dans le cadre du traitement de la LAL par polychimiothérapie chez l'enfant.

Chez les patients jeunes présentant des facteurs de mauvais pronostic (hyperleucocytose initiale, atteinte méningée, cytogénétique défavorable, phénotype T), une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) devra être envisagée. [11]

La greffe de cellules souches hématopoïétiques ou greffe allogénique correspond à un prélèvement de cellules chez un donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible (le plus souvent issu de la même famille) peut avoir un effet curatif propre du fait de la réaction immunitaire anti-leucémique du greffon [12].

Le CAR-T Kymriah® développé par les laboratoires Novartis et dirigé contre l'antigène CD19 a obtenu une AMM dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL à cellules B réfractaires, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus [13].

La LAL et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) se différencie par la population développant ces deux pathologies. En comparaison, voici la physiopathologie et les traitements actuels dans la LLC (I.1.2.1.2 et I.1.2.1.2.1).

I.1.2.1.2. La Leucémie Lymphoïde Chronique

La Leucémie Lymphoïde Chronique est un syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules B matures. Il s'agit de l'hémopathie retrouvée le plus fréquemment chez l'adulte puisqu'elle représente à elle-seule 12% de ces hémopathies [14]. Elle consiste en une prolifération de petites cellules B matures dans le sang, la moelle osseuse et les ganglions.

Sa découverte est le plus souvent fortuite, sans aucun symptôme clinique, ce qui retarde considérablement l'âge au diagnostic.

Selon les recommandations décrites par la HAS datant de 2011, « *Toute hyperlymphocytose isolée, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de LLC et nécessite un avis hématologique.* » [15]

Selon les recommandations de l'IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphoid Leukemia), son diagnostic s'établit sur la présence d'au moins 5×10^9 lymphocytes de type B monotypique observé pendant 3 mois minimum [16] présentant des marqueurs membranaires spécifiques relevés via le score de Matutes (Tableau 1). S'il est supérieur ou égal à 4, ce score permettra la caractérisation de la LLC :

antigène	attribuer 1 point si	0 point si
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (ou CD79b)	faible expression	expression non faible
FMC7	-	+
Ig de surface	faible expression	expression non faible
Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes)		

Tableau 1 : Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes) [4]

L'analyse du frottis sanguin permet également de confirmer le diagnostic de LLC, avec l'observation possible de noyaux nus appelés ombres de Gümprich, très évocateurs de LLC.

Certains paramètres ont une forte influence sur le pronostic et sont analysés en routine :

- Le statut mutationnel des gènes des immunoglobulines, souvent associé à une meilleure réponse à la chimiothérapie comportant un analogue des purines
- L'analyse cytogénétique permet de distinguer les profils évolutifs différents

I.1.2.1.2.1. Traitements actuels

Le traitement de la LLC repose sur l'utilisation d'une chimiothérapie par agents analogues des purines et/ou alkylants comme la fluradabine associée au cyclophosphamide, la bendamustine ou le chloraminophène.

On y associe depuis les années 2000 une immunothérapie ciblée anti-CD20 comme l'obinutuzumab (Gazyvaro® - Roche) ou le rituximab (MabThera – Roche).

D'autres inhibiteurs de voies spécifiques tels que les inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ibrutinib - Imbruvica® commercialisé par le laboratoire Janssen), les inhibiteurs de la voie PI3K- δ (idelalisib – Zydelig®, laboratoire Gilead) ou les inhibiteurs de Bcl-2 (venetoclax – Venclyxto®, laboratoire AbbVie) peuvent également être utilisés.

En cas de présence de la délétion TP53/17p, le choix de traitement se portera en première intention sur l'ibrutinib. Puis en cas de contre-indication à l'ibrutinib, il conviendra alors d'utiliser un protocole R-idelalisib ou venetoclax [17].

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement offrant un espoir de guérison. Mais les critères d'éligibilité à ce traitement sont restrictifs et définis comme suit par la HAS dans ses recommandations [15]:

- Absence de réponse aux analogues de purines
- Rechute après obtention d'une réponse au traitement FCR (fludarabine - cyclophosphamide – rituximab)

- Rechute après autogreffe
- Patient présentant une délétion 17p et évolution de la pathologie après un traitement par alentuzumab.

Les leucémies et les lymphomes sont principalement issus de la lignée lymphoïdes B mais ont des expressions cliniques différentes. Après avoir développé les leucémies aiguës (I.1.2.1.1) et lymphoïdes chroniques (I.1.2.1.2), voici la présentation des lymphomes (I.1.2.2) et notamment des deux sous-familles qui les constituent.

I.1.2.2. Les lymphomes

Les lymphomes se subdivisent en deux sous-familles : les lymphomes hodgkiniens (LH) (I.1.2.2.1) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) (I.1.2.2.2). La différence principale est la lignée visée qui est constante pour le LH et peut varier dans le LNH.

I.1.2.2.1. Le lymphome hodgkinien

Les cellules du lymphome Hodgkinien (LH) sont issues de la lignée lymphoïde B. C'est un cancer du système lymphatique dont la prévalence est de 2000 nouveaux cas par an en France, en majorité chez les adolescents et les jeunes adultes. Ces grandes cellules B atypiques sont appelées cellules de Reed-Stenberg et s'accumulent dans les ganglions lymphatiques, mais également dans la rate ou la moelle osseuse. [18]

Le lymphome Hodgkinien représente 10% des lymphomes, et 15 à 30% des lymphomes malins de l'enfant. [19]

La classification d'An Arbor différencie 4 stades : le stade I consiste en l'atteinte d'un seul groupe ganglionnaire, le stade II en plusieurs groupes ganglionnaires. Pour ces deux premiers stades, l'atteinte reste donc localisée. Le stade III comprend en plus des groupes ganglionnaires une atteinte de la rate (atteinte sous-diaphragmatique), puis le stade 4 est défini par l'atteinte de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Ces deux stades sont extra-ganglionnaires, et sont sub-divisés en sous-catégories en fonction du viscère atteint ou de l'importance de la masse tumorale [20].

I.1.2.2.2. Les Lymphomes non Hodgkiniens

Les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) constituent un groupe très hétérogène de maladies tumorales mais qui consistent toujours en une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Les trois lignées lymphoïdes sont concernées : B, T et NK (Natural Killer) et une atteinte intra ou extra-ganglionnaire peut être mise en cause.

Les lymphomes à cellules B ou lymphocytes B anormaux sont les plus fréquents (85% des LNH). Il s'agit entre autres du lymphome diffus à grandes cellules B, du lymphome folliculaire, du lymphome à cellules du manteau, du lymphome de Burkitt, du lymphome de la zone marginale ou encore du lymphome lympho-plasmocytaire (ou macroglobulinémie de Waldenström). [10]

Les LNH se divisent en deux principaux sous-ensembles :

- Les LNH agressifs présentant un haut grade de malignité, dont fait partie le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Ce LDGCB représente 60% des LNH agressifs.
- Les LNH indolents, présentant un faible grade de malignité. Parmi ceux-ci, le lymphome folliculaire (LF) représente 80% des LNH indolents.[10]

I.1.2.2.2.1. Diagnostic [10]

Le diagnostic de ces LNH repose sur :

- Une altération de l'état général : amaigrissement, fièvre, anémie, sueurs nocturnes profuses,
- Une insuffisance médullaire révélant une anomalie de l'hémogramme : cytopénie, hyperlymphocytose, syndrome hémorragique (purpura pétéchial, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies),
- Un syndrome inflammatoire non expliqué,
- Des manifestations cliniques extra-ganglionnaires liées à un syndrome tumoral en rapport avec la localisation du LNH au niveau d'un site spécifique : polyadénopathies superficielles persistantes, splénomégalie, hépatomégalie,
- Une atteinte neurologique.

Au sein de ces LNH, il est intéressant de détailler le lymphome diffus à grandes cellules B puisqu'il s'agit d'une pathologie indiquée pour les deux CAR-T Cells commercialisés, Kymriah® et Yescarta®.

I.1.2.2.2.2. Focus sur le lymphome diffus à grandes cellules B

Il consiste en une lymphoprolifération diffuse de cellules B de grande taille. Leur noyau est environ deux fois plus grand qu'un lymphocyte normal (Figure 3). L'âge médian au diagnostic est de 70 ans.

Après diagnostic anatomopathologique par biopsie ganglionnaire, on observe une disparition complète de l'architecture folliculaire du ganglion et infiltration diffuse par des grandes cellules lymphoïdes B (CD20+). [12]

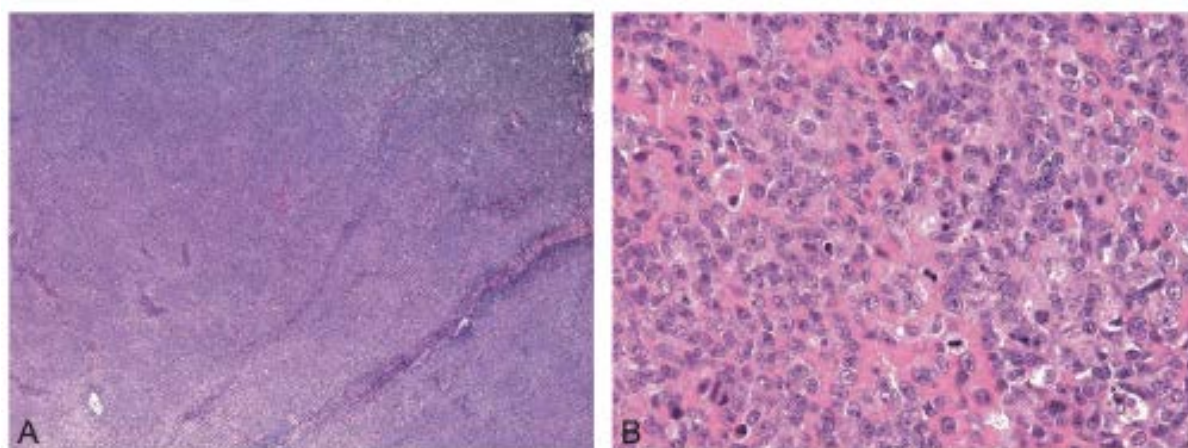


Figure 3 : Lymphome diffus à grandes cellules B : aspects histologiques (coloration HES). A : La prolifération cellulaire lymphomateuse a envahi de manière diffuse le ganglion. B. Les cellules lymphomateuses sont de grande taille avec un noyau contenant plusieurs nucléoles.[12]

Bien que ces hémopathies visent en majorité la lignée B, l'expression clinique et les traitements de référence utilisés pour traiter ces pathologies et la prise en charge peuvent être différents et offrir des chances de survie différentes en fonction de l'adaptation du patient et du stade de la pathologie. L'objectif des CAR-T Cells est donc d'adapter le traitement au patient pour ces pathologies lourdes. Après avoir

développé le contexte clinique (I.1), voici le développement des aspects réglementaires conditionnant l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des CAR-T Cells (I.2).

I.2. Aspects réglementaires de l'évaluation d'un médicament de thérapie génique

L'évaluation d'un médicament de thérapie génique comporte plusieurs étapes. Si ce médicament remplit certains critères, le laboratoire peut solliciter également plusieurs programmes d'aide mis en place au niveau européen. Dans cette partie, nous commencerons par la définition du médicament (I.2.1) pour ensuite la préciser avec la définition d'un médicament de thérapie innovante (I.2.2). Nous suivrons ensuite les étapes de l'évaluation de ces médicaments par les instances européennes (I.3.1). Cette évaluation entraînera un focus sur le statut de médicament orphelin (I.3.2) puis sur le programme PRIME (I.3.3).

I.2.1. Définition du médicament

Le médicament est défini de façon uniforme dans l'Union Européenne. Cette définition est inscrite dans l'article L.5111-1 du Code de la santé publique (CSP) qui dispose que le médicament est : *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »* [21]

Cette définition englobe les médicaments dans leur globalité, quel que soit leur composition. Pour les CAR-T Cells, la définition se précise par le fait qu'ils rentrent dans la catégorie des médicaments de thérapie innovante (I.2.2).

I.2.2. Définition d'un médicament de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie innovante répondent à la définition du médicament, tout en étant soumis à un cadre réglementaire plus complexe. Leur statut actuel est défini par la directive 2003/63/CE du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001. Cette directive définit les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire dans une nouvelle classe de médicaments appelée « Advanced Therapy Medicinal Products » en anglais ou Médicaments de Thérapie Innovante en français.[22]

Les MTI sont définis comme suit :

« Les médicaments de thérapie innovante se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives. »[23]

Ces MTI sont des médicaments à usage humain intégrant une modification substantielle du gène, de la cellule ou du tissu initial dans un objectif prophylactique, thérapeutique ou diagnostique. Ces gènes ou ces cellules sont vectorisés. De ce fait, le principe actif n'est pas une molécule chimique.

Le règlement européen 1394/2007/CE du 13 novembre 2007 retient le statut de spécialité pharmaceutique pour les MTI. Il permet également l'établissement de règles spécifiques concernant en particulier les modalités de leur autorisation de mise sur le marché ainsi que la surveillance et la pharmacovigilance de ces produits.

L'objectif de ce règlement européen est d'encourager la recherche et le développement de ces nouvelles thérapeutiques aux fins de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Il a également permis une harmonisation des procédures au niveau européens afin d'inciter les différents acteurs industriels et académiques au développement de ces MTI. [24]

L'article 2 de ce règlement européen définit 4 types de médicaments de thérapie innovante : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie

cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, les médicaments combinées de thérapie innovante.

En France, l'ANSM différencie les MTI, les MTI-PP et les préparations :

- Les MTI englobent les quatre entités citées précédemment (médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire somatique, médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, médicaments combinés de thérapie innovante). Ils sont régulés au niveau européen pour leur mise sur le marché et pour toutes les procédures de suivi post-autorisation.
- Les MTI-PP se différencient par le fait qu'ils sont régulés au sein d'un état-membre et est appelé « exemption hospitalière » (article 28 – règlement n°1394-2007). Le laboratoire doit néanmoins soumettre un dossier de demande d'AMM au niveau national. Les conditions d'autorisation des MTI-PP sont mentionnés au 17° de l'article L.5121-1 du CSP. [25]
- Les préparations sont issues de produits cellulaires ou de produits tissulaires mais qui ne répondent pas à la définition de médicament de thérapie innovante. Elles sont placées sous la compétence de l'Agence et sont réglementées par la directive 2004/23/CE au niveau national. [24]

Étant donné leur statut de médicaments, la fabrication des MTI et des MTI-PP doit bien entendu être conforme à la directive 2003/94/CE du 8 octobre 2003 sur les bonnes pratiques de fabrication appliquées au médicament à usage humain. Cette définition des MTI permet de cadrer ce statut avant de développer les différentes étapes de l'évaluation du MTI (I.3).

I.3. Etapes réglementaires de l'évaluation d'un médicament de thérapie génique

Le processus d'évaluation d'un médicament de thérapie génique se décompose en trois grandes phases :

- La phase de pré-soumission permettra au demandeur d'AMM de finaliser le dossier de demande de mise sur le marché de son candidat médicament, en

demandant un avis scientifique ainsi que la désignation orpheline le cas échéant.

- La phase d'évaluation ne débutera qu'après finalisation du dossier : cette évaluation sera réalisée par les différents comités de l'EMA. La commission européenne statuera sur l'autorisation ou non de mise sur le marché.
- La phase post-autorisation permettra le suivi à long terme du médicament une fois commercialisé.

La Figure 4 présente ces trois phases avec les différents comités impliqués à chaque étape de l'évaluation. Dans cette sous-partie, attardons-nous sur la phase de pré-soumission de la demande d'AMM (I.3.1). Les autres étapes seront abordées au cours de la partie I.3 pour la phase d'évaluation et au cours de la partie I.4.2 pour l'étape de suivi à long terme de ces médicaments.

Patient Involvement at the EMA

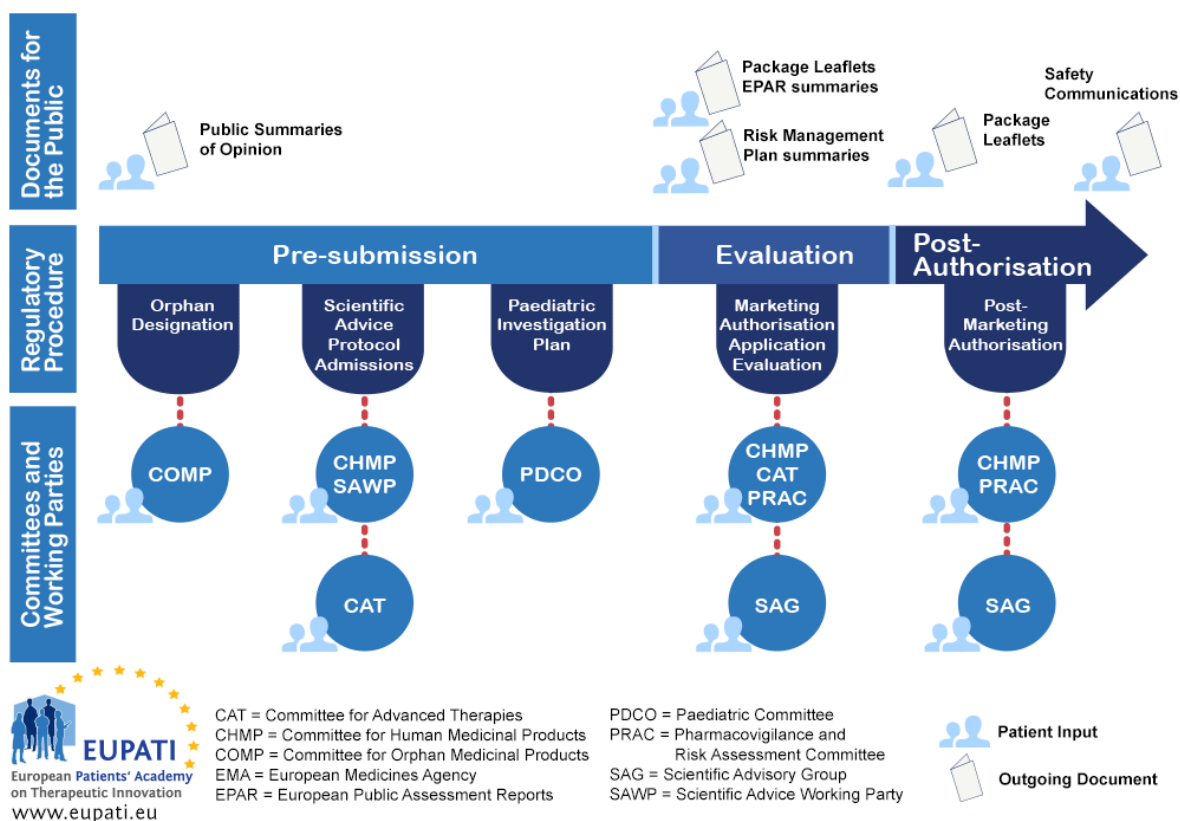


Figure 4 : Etapes d'évaluation d'un médicament de thérapie génique en procédure centralisée et implication des comités et groupes de travail impactés [26]

I.3.1. Etapes de pré-soumission de la demande d'AMM

Parmi ces étapes de pré-soumission, la Figure 4 (partie I.3) met notamment en avant plusieurs points clés que nous verrons en détail dans cette sous-partie : les premières sont la demande d'avis scientifique (I.3.1.1) et la désignation ATMP (I.3.1.2 et I.3.1.3). Ces deux étapes sont les plus antérieures puisqu'elles peuvent conditionner la suite de l'évaluation du médicament.

I.3.1.1. Avis scientifiques

La législation encourage la recherche et le développement des MTI. Ce développement est facilité par les nombreux échanges entre l'EMA et les industriels.

La demande d'avis scientifique auprès de l'EMA a été mis en place afin de faciliter le développement de médicaments innovants, avec une efficacité et une sécurité élevée, développés pour des pathologies sans large choix thérapeutique ou pour lesquelles le besoin médical est important.

Le laboratoire demandeur adresse alors une liste de questions à l'EMA qui rend ses avis scientifiques. Ces avis ont pour objectif d'accompagner le demandeur dans sa démarche de développement d'un nouveau médicament, ceci en s'appuyant sur les connaissances à date en termes de thérapie génique, de pathologie, de traitements, et de populations cibles. [27]

Cet avis scientifique intègre majoritairement une vision sur la stratégie de développement du médicament afin d'appuyer la robustesse des données lors de la demande d'AMM. Cette analyse permet au demandeur d'anticiper dans la mesure du possible les objections auxquels il pourrait faire face au moment de l'évaluation, afin d'éviter ces objections majeures qui pourraient bloquer ou retarder l'AMM le cas échéant.

Cette procédure est rapide : elle dure entre 40 et 70 jours. Une première recommandation émane du SAWP (*Scientific Advice Working Party*, correspondant au groupe de travail sur les avis scientifiques de l'EMA) composé de trente membres

européens d'experts. Puis, aux termes de cette revue, le CHMP (Comité des produits à usage humain) rend son avis scientifique.

En ce qui concerne les médicaments de thérapie génique, le CAT (« *Committee for Advanced Therapies* ») contribue à l'élaboration de cet avis. Le CAT est le comité en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI au sein de l'EMA. Défini par l'article 20 du règlement 1394/2007/CE du 13/11/2007, son rôle est d'élaborer un projet d'avis en amont de l'opinion du CHMP, sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Les membres du CAT se réunissent chaque mois afin de débattre des sujets relatifs aux thérapies innovantes. Ce conseil est en charge de la revue des dossiers d'AMM pour les médicaments de thérapie génique et cellulaire.

En regard du SAWP, les médicaments de thérapie génique seront expertisés par le groupe de travail GTWP (*Gene Therapy Working Party*) composés d'experts qui ont vocation à fournir des recommandations au CAT sur les questions se rapportant à la demande d'avis scientifique d'un médicament de thérapie génique.

1.3.1.2. Éligibilité à la dénomination ATMP

Afin de déterminer si le médicament candidat est éligible à ce statut d'ATMP, le CAT s'appuie sur les principes scientifiques suivants :

- L'acide nucléique recombinant doit être issu d'une source biologique, indépendamment du vecteur qui peut être d'origine virale ou bactérienne ou de toute autre nature (micellaire, liposomale).
- L'acide nucléique recombinant ou l'expression de sa séquence génétique doit être directement lié à l'effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique. Dans le cadre des CAR-T cells, bien que des cellules T soient injectées aux patients, c'est la séquence génique introduite dans le noyau cellulaire qui est à l'origine de l'effet thérapeutique.
- La manipulation génétique peut avoir lieu in vivo ou ex vivo. Dans le cas des CAR-T cells, les lymphocytes T sont transfectés ex vivo avec le gène d'intérêt, puis réintroduits dans le sang du patient pour exercer leur action thérapeutique.

Les vaccins contre les maladies infectieuses sont exclus des médicaments de thérapie génique. Suite à ces principes, le CAT a établi sur le site de l'EMA un logigramme (Figure 5) reprenant ces mêmes principes en les organisant de façon à savoir simplement si le candidat médicament est éligible à a dénomination ATMP ou non. Ce logigramme est présent sur le site de l'EMA, dans le document « Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of ATMPs in accordance with Article 17 of Regulation (EC) No 1394/2007 ». [25]

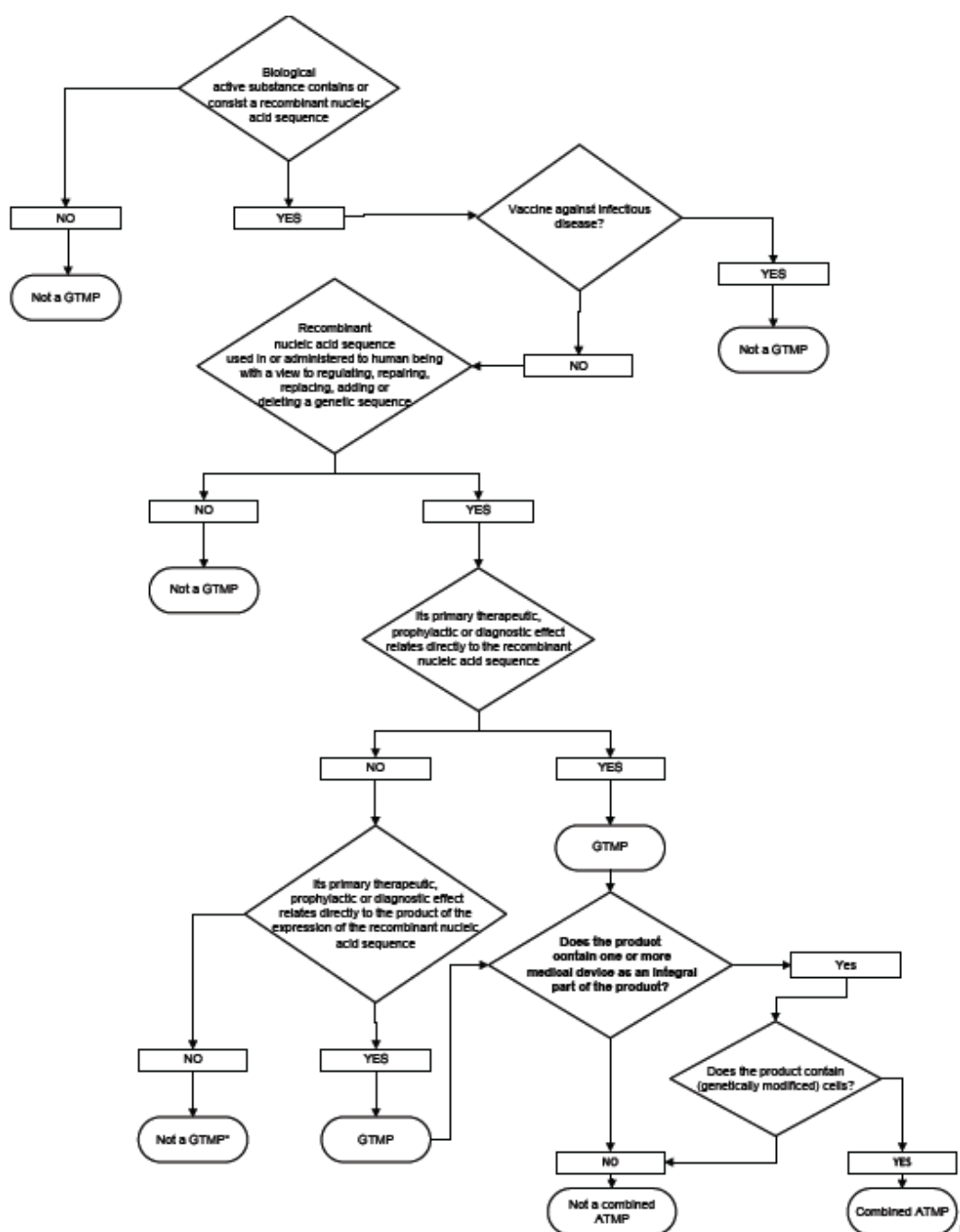


Figure 5 : Arbre décisionnel pour la classification des médicaments de thérapie génique [28]

En 2014 et en 2016, les deux CAR-T Cells actuellement commercialisés, Kymriah® et Yescarta®, ont été présentés au CAT afin d'obtenir la dénomination ATMP. Leur effet thérapeutique en fait des médicaments de thérapie génique. [29]

Au-delà de cette classification, certains avantages seront attribués au laboratoire demandeur afin de les encourager au développement de telles thérapies (I.3.1.3).

I.3.1.3. Intérêt de la désignation ATMP

L'une des mesures facilitant le développement de ces médicaments consiste en la réduction des redevances dues à l'EMA. La redevance normalement due lors de la demande d'avis scientifique est abaissée de 75% pour les industriels développant un MTI (et jusqu'à 90% pour les PME).

Au 27 décembre 2020, le CAT a rendu 443 avis scientifiques concernant les MTI (Figure 6).

Scientific advice procedure for ATMPs							
	2009-2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Number of procedures	171	46	55	53	56	62	443

Figure 6 : Nombre de procédures d'avis scientifiques pour les médicaments de thérapie innovantes entre 2009 et 2020 [30].

Du fait de la complexité de ces médicaments, leur développement nécessite un suivi continu du CAT. Les requis scientifiques et réglementaires qui s'appliquent de façon habituelle pour les médicaments peuvent se révéler insuffisants pour les médicaments de thérapie innovante. Ce statut ATMP et ce suivi effectué par le CAT prend alors tout son sens.

Parmi les médicaments de thérapie génique ayant obtenu une AMM, tous ont réalisé des demandes d'avis scientifiques auprès de l'EMA. Cette étape apparaît donc comme positive et fortement recommandée pour les médicaments innovants, tels que ceux s'inscrivant dans une démarche de thérapie génique.

La désignation ATMP ayant été octroyée, le laboratoire peut également demander d'autres désignations afin de qualifier de façon plus précise le statut de son médicament. Parmi ces demandes, le statut orphelin, demandé dans le cadre d'un développement dans une ou des maladies orphelines, peut être octroyé et permettre également une évaluation et des récompenses privilégiées pour le laboratoire demandeur (I.3.2).

I.3.2. Statut de médicament orphelin :

Afin d'inciter au développement de nouvelles thérapies dans des maladies dites orphelines, le Règlement européen (EC) n° 141/2000 du 16 décembre 1999 a mis en place le statut de médicament orphelin. Puis le Règlement (CE) n°847/2000 du 27 avril 2000 établit les dispositions d'application des critères de désignation du médicament en tant que médicament orphelin. [31]. [32] Le rôle de l'EMA dans l'attribution de ce statut constitue en la vérification de la validité de la demande conformément à l'article 5 du règlement (CE) n°141/2000 (I.3.2.1). Puis le COMP examine la demande et émet un avis dans les 90 jours suivants cette demande [33] (I.3.2.2). Ces différentes étapes seront détaillées au sein des sous-parties déclinées ci-après.

Environ 30 millions de personnes souffrent d'une maladie rare au sein de l'Union Européenne. L'EMA joue ainsi un rôle central en facilitant le développement et la mise sur le marché de ces nouveaux traitements « orphelins » (I.3.2.3).

I.3.2.1. Eligibilité au statut de médicament orphelin

Pour pouvoir prétendre à ce statut, le médicament doit répondre à plusieurs critères. Ces critères sont répertoriés sur le site de l'EMA et issus du Règlement (EC) n° 141/2000 [32], [33] :

- Ils sont indiqués pour les maladies dont la prévalence ne dépasse pas 5 personnes sur 10 000 au sein de l'Union européenne.
- Ils visent à traiter des maladies létales, invalidantes ou graves et chroniques.

- Aucune méthode satisfaisante pour diagnostiquer, prévenir ou traiter la maladie n'a encore été autorisée dans l'Union européenne. Si une telle méthode existe, il convient de prouver qu'elle apporte un bénéfice significatif par rapport au médicament sur lequel porte la demande d'homologation [34].

Le « bénéfice significatif » indiqué dans la définition est précisé par la Commission Européenne comme « l'apport d'un avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués au patient ». [31] Vis-à-vis d'un traitement possédant la même indication qu'un médicament existant, et même s'il existe précisément et d'ores et déjà un traitement pour l'indication concernée, le candidat médicament pourra prétendre au statut orphelin s'il s'avère que son efficacité est plus importante ou que ce médicament est mieux toléré que le médicament actuellement sur le marché.

A la suite de la caractérisation du statut éligible ou non du médicament (I.3.2.1), le dossier déposé par le laboratoire sera ensuite évalué par l'EMA afin d'octroyer ou non ce statut au médicament (I.3.2.2).

I.3.2.2. Evaluation et octroi du statut de médicament orphelin par les autorités

Le statut de médicament orphelin est attribué par le Comité des médicaments orphelins (« *Committee of Orphan Medicinal Products* » ou COMP) grâce au comité d'experts dont il est constitué. Cette demande sera effectuée par le laboratoire durant le développement du candidat médicament pour chaque indication de ce médicament pouvant répondre à la désignation de pathologie orpheline. Ainsi, un médicament dont le développement concernera plusieurs pathologies pourra déposer autant de dossier de demande auprès du COMP que d'indications concernées, et pourra obtenir ce statut bien que le développement clinique n'amène pas forcément à l'AMM dans l'indication concernée. Ce statut sera toutefois réévalué au moment de l'AMM, après l'obtention de l'opinion positive du CHMP.

Par l'intermédiaire du COMP, l'EMA revoit la qualification et le statut de médicament orphelin accordé à un médicament. La Commission Européenne devient alors responsable de la délivrance ou non du statut de médicament orphelin. [33]

En tant que statut particulier, si cette demande aboutit et que le médicament obtient le statut de médicament orphelin, le laboratoire pourra alors profiter de quelques avantages pour récompenser ce développement et encourager la recherche dans ces pathologies dont l'arsenal thérapeutique est peu développé (I.3.2.3).

I.3.2.3. Intérêt du statut de médicament orphelin

Afin d'encourager les laboratoires à développer de tels médicaments dans des pathologies avec un faible nombre de patients, l'EMA a mis en place des mesures incitatives permettant au laboratoire de bénéficier d'avantages durant le développement de son candidat médicament ainsi qu'après la commercialisation de celui-ci.

Le médicament ayant obtenu le statut « Orphan Drug » peut bénéficier des avantages suivants :

- Aide scientifique pour le développement clinique, appelée Protocol Assistance (I.3.2.3.1),
- Accès à la procédure centralisée,
- Exonération de redevances (I.3.2.3.2),
- Recherche financée par l'Union Européenne (I.3.2.3.2),
- Exclusivité commerciale dans la communauté européenne pendant 10 ans après obtention de l'autorisation de mise sur le marché (I.3.2.3.3).

Ces avantages sont détaillés dans les points suivants.

1.3.2.3.1. Protocol Assistance

L'aide appelée Protocol Assistance consiste en un support scientifique proposé par l'EMA et mis en place sous forme de conseil scientifique afin de permettre au laboratoire d'obtenir facilement des réponses ou des conseils sur la stratégie clinique ou non clinique de développement de son médicament. Le fait d'employer cette stratégie clinique permet de prouver de façon optimale la qualité du médicament, d'appuyer la balance bénéfice-risque et d'élaborer une stratégie clinique dans laquelle le médicament présente un bénéfice significatif dans la pathologie donnée. Le laboratoire pourra faire appel autant de fois que nécessaire à ce conseil scientifique, uniquement dans les indications développées qui auront obtenu la désignation orpheline.

Afin d'homogénéiser les réponses et les conseils prodigués au laboratoire, l'EMA travaille en étroite collaboration avec la FDA (*Food and Drug Administration* – l'agence américaine d'évaluation du médicament). L'EMA encourage alors les laboratoires à paralléliser leurs demandes auprès de ces deux autorités afin d'assurer une coordination des réponses. [35]

1.3.2.3.2. Incitations financières et exonérations

L'une des mesures facilitant le développement de ces médicaments consiste en la réduction des redevances réclamées par l'EMA. Les redevances réclamées afin de financer les coûts liés aux activités réglementaires telles que la redevance demandée par le *Protocol Assistance*, la soumission et l'évaluation du dossier en procédure centralisée, les inspections avant AMM, les modifications ou extensions d'indications après la mise sur le marché et les charges annuelles sont abaissées partiellement ou même totalement pour les TPE et PME. [35]

L'EMA n'offre pas directement d'aide financière pour la recherche mais propose plusieurs programmes développés par l'Union Européenne comme le Programme Horizon 2020 qui propose une fenêtre de visibilité et des bourses d'appel pour les programmes cliniques innovants. [36]

1.3.2.3.3. Exclusivité commerciale

L'exclusivité commerciale de dix ans à compter de la date d'AMM accordée pour les médicaments ayant obtenu la désignation orpheline et l'AMM dans cette indication est un véritable avantage concurrentiel et un atout non négligeable pour le laboratoire puisqu'il bloque ainsi l'obtention d'AMM pour tout médicament qui pourrait prétendre à la même indication (sauf si celui-ci montre une efficacité et une sécurité supérieure à ce dernier).

Cette période de dix ans peut être rallongée de deux années supplémentaires si le médicament a pu mener à bien le projet de développement clinique pédiatrique, appelé également Plan d'Investigation Pédiatrique ou PIP (*Pediatric Investigation Plan*). [35]

1.3.2.3.4. Cas des CAR-T Cells commercialisés

Les CAR-T Cells commercialisés actuellement que sont Kymriah® et Yescarta® sont tous deux indiqués dans des pathologies rares. Ils ont pu ainsi obtenir le statut orphelin, le 29 avril 2014 pour Kymriah® et le 9 octobre 2015 pour Yescarta® [37].

Les deux traitements ont obtenu le statut de médicament orphelin dans les indications suivantes :

- Dans la Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) et dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) pour Kymriah®
- Dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et dans le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B pour Yescarta®

Cependant, les prévalences retenues pour l'indication LDGCB étaient significativement différentes entre l'évaluation de Kymriah® et l'évaluation de Yescarta® (Tableau 2). Cette différence est due à la révision de la classification des lymphomes par l'OMS en 2016.

	Indication	Date d'Octroi	Prévalence dans l'UE
Kymriah®	Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)	29 avril 2014	1,2 pour 10 000
	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	14 octobre 2016	4,6 pour 10 000
Yescarta®	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	16 décembre 2014	2,4 pour 10 000
	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	9 octobre 2015	0,3 pour 10 000

Tableau 2 : Désignations orphelines de Kymriah® et Yescarta® [37]–[39], [40, p. 3]

Ceci consiste en une exception réglementaire puisque Kymriah® et Yescarta® ont tous deux démontré des propriétés similaires dans cette même pathologie orpheline qu'est le LDGCB. En 2018, lors de l'évaluation du maintien du statut orphelin de ces deux candidats médicaments par le COMP, la prévalence du LDGCB a été estimée à 4,6 pour 10 000 dans l'UE et restait donc inférieure au seuil de 5 cas pour 10 000 habitants ; seuil établi par la Commission Européenne afin de désigner les médicaments orphelins. Cette réévaluation ayant eu lieu le même jour (28 juin 2018) et antérieurement à l'AMM pour ces deux médicaments - délivrée par la Commission Européenne le 23 août 2018 - le COMP a maintenu le statut orphelin sur la base de cette prévalence réévaluée.[41] [42]

Ce statut de médicament orphelin permet ainsi d'encourager le développement dans les pathologies dites « orphelines », pour lesquels peu de médicaments sont développés. Il existe également un programme mis en place par l'EMA – le programme « PRIME » permettant une optimisation de la revue des dossiers des médicaments développés pour des pathologies présentant un besoin médical non couvert (I.3.3).

I.3.3. Programme PRIME :

Pour les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, l'EMA a mis en place le programme « PRIME », correspondant à « Priority Medicines ». Ce programme permet de faciliter le développement de ces médicaments. Les interactions et un dialogue précoce, tout au long du développement du produit, sont facilités afin d'en optimiser l'application. [43] L'équivalence de ce programme est également accordée par la FDA sous le nom de « Breakthrough Therapy ». Les médicaments qualifiés de Breakthrough Therapy sont des médicaments voués à traiter des maladies graves et dont les données cliniques préliminaires ont pu démontrer une certaine robustesse sur les pathologies concernées, à des points de contrôle identifiés. [44]

En ce qui concerne les cellules CAR-T, qu'ils soient commercialisés ou encore en développement dans le domaine des hémopathies malignes, beaucoup ont pu bénéficier du programme de développement PRIME notamment Kymriah®, Yescarta®, JCAR015, JCAR017, BB2121, KTE-X19.

Cependant, pour Kymriah® et Yescarta®, le schéma et l'évaluation accélérée qui en découle, n'ont pas été menés jusqu'à l'approbation finale de l'EMA. En effet, ces deux médicaments répondaient, comme l'indique les critères d'éligibilité au schéma PRIME, à un besoin médical non couvert pour les raisons suivantes :

- L'éligibilité au schéma PRIME pour Yescarta® a été accordée le 26 mai 2016, en lien avec le bénéfice présenté dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) n'ayant pas répondu à une première ligne de traitement ou dont la maladie aurait progressé après une allogreffe de cellules souches, ainsi que dans le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B. L'utilisation de Yescarta® peut donc être considérée comme une innovation thérapeutique majeure. [45]
- Selon le CHMP et le CAT, Kymriah® présente une amélioration de la survie globale des patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique et de lymphome diffus à grandes cellules B. L'utilisation de Kymriah® peut donc être considérée comme une innovation thérapeutique majeure pour ces

pathologies. L'éligibilité au programme PRIME a été attribuée le 23 juin 2016. [46]

Au cours de la revue du dossier déposé pour Yescarta®, le CAT a conclu qu'il n'était plus approprié de maintenir la procédure de revue accélérée puisque cette procédure n'était plus compatible avec le calendrier établi. En effet, une liste de questions supplémentaires, dont une objection majeure, ont été adressées au laboratoire Gilead ainsi qu'une demande d'inspection GCP (Good Clinical Practices) pendant la revue du dossier. Cette bascule vers un calendrier standard a eu lieu au moment de la première liste de questions adressée. Pour Kymriah®, la bascule vers un calendrier standard s'est produite lors de la seconde liste de questions, pour des raisons similaires à Yescarta®, à savoir l'attribution d'objections majeures au sein des listes de questions soumises au laboratoire. A la suite de cette revue du calendrier, le CHMP et le CAT ont émis leur opinion le même jour pour ces deux traitements : le 28 juin 2018. [45], [46]

La phase de pré-soumission permet ainsi au laboratoire de finaliser le dossier de demande de mise sur le marché de son candidat médicament pendant la poursuite des études cliniques et la récolte de données robustes. A la fin de cette phase, s'ensuivent alors la phase d'évaluation (I.4.1) et la phase post-évaluation (I.4.2). Ces deux phases ne débiteront qu'après finalisation du dossier et se poursuivront après la commercialisation du médicament.

I.4. Accès au marché des Cellules CAR-T

Tous les MTI doivent effectuer leur demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) selon la procédure centralisée auprès de l'EMA. Comme indiqué précédemment, l'évaluation se fera de façon conjointe avec le CAT et le CHMP.

Du détail de cette procédure d'AMM centralisée et de l'évaluation du dossier par l'EMA (I.4.1 et I.4.1.1), nous aborderons ensuite la dernière étape de la Figure 5 (p.49) qui

consiste en la phase post-autorisation (I.4.2), caractérisée par les mesures de surveillance du MTI (I.4.2.1) et leur suivi à long terme (I.4.2.2).

I.4.1. Procédure d'AMM centralisée

La procédure centralisée constitue l'une des voies d'accès au marché des médicaments sur le sol européen. Un dossier unique de demande d'AMM est soumis auprès de l'EMA et permet l'octroi potentiel d'une AMM dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne ainsi que la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein.

Cette procédure centralisée est obligatoire pour :

- Les médicaments humains constitués d'une substance active permettant de traiter :
 - o Le virus de l'immunodéficience humaine (ou VIH) ou le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
 - o Les cancers
 - o Les diabètes
 - o Les maladies neurodégénératives
 - o Les dysfonctions ou maladies auto-immunes
 - o Les maladies virales
- Les médicaments dérivés de processus biotechnologiques,
- Les médicaments innovants : de thérapie génique, thérapie cellulaire somatiques ou produits issus de l'ingénierie tissulaire.
- Les médicaments orphelins
- Les médicaments vétérinaires utilisés pour stimuler la croissance. [47]

Les cellules CAR-T entrent ainsi dans le champ de la procédure centralisée et leur dossier sera évalué par le CAT et le CHMP au sein de l'EMA (I.4.1.1).

1.4.1.1. Evaluation du dossier d'AMM par l'EMA

Le dossier de demande d'AMM qui sera déposé par le laboratoire pour un MTI sera évalué conjointement par le CAT et le CHMP. Le Rapporteur et le Co-Rapporteur, nommés au sein du CAT prendront en charge la direction et la coordination de la revue du dossier. Ces deux membres, faisant partie d'Agences Nationales de pays différents de l'Union Européenne, auront en charge la rédaction d'un rapport constitué des données de qualité, d'efficacité et de sécurité du médicament. Ils présenteront également leur avis concernant l'efficacité du médicament ou sur d'éventuelles données limitées ou incertaines. Ces deux évaluations parallèles prennent en compte les requis réglementaires, les lignes directrices actuelles et l'expérience rémanente sur des évaluations de médicaments équivalents.

En supplément de ce Rapporteur et Co-Rapporteur, le CHMP peut également désigner d'autres inter-évaluateurs (ou « *peer-reviewers* ») parmi ses membres. Leur rôle est d'observer les deux évaluations parallèles et s'assurer que l'argumentation scientifique construite est solide, claire et robuste. [48]

Les interactions avec le laboratoire s'effectuent selon un calendrier de 210 jours établi par l'EMA propre à la procédure centralisée (Figure 7). Le Rapporteur et le Co-rapporteur adressent leurs questions durant des périodes définies au laboratoire, qui peut à son tour répondre dans un délai fixé. Ces périodes sont appelées « *clock-stop* » (ou « arrêt de l'horloge » en français, constituant en un temps suspendu dans le calendrier établi pour permettre au laboratoire de répondre aux questions). Suite aux réponses reçues, les deux évaluateurs principaux peuvent rédiger un nouveau rapport d'évaluation comprenant les nouveaux éléments apportés par le laboratoire. Le contenu sera à nouveau discuté afin d'établir s'il répond à la problématique posée. A la fin du calendrier établi, les membres du CAT se prononcent sur l'issue des rapports établis et de l'évaluation scientifique qui y est liée. Cette opinion est portée auprès du CHMP qui pourra alors voter et se prononcer sur l'opinion finale présentée à la Commission Européenne. Fort de cette opinion du CHMP, la Commission Européenne rendra alors l'approbation ou non pour la commercialisation du médicament dans l'UE.



Figure 7 : Calendrier d'évaluation d'un candidat médicament en procédure centralisée [49]

L'AMM octroyée en procédure centralisée est valable pour une durée de cinq ans dans tous les pays de l'Union Européenne. A l'issue de cette période, le laboratoire effectue une demande de renouvellement qui sera alors octroyée pour une durée indéterminée.

A l'issue de l'obtention de cette AMM, la phase post-autorisation (I.4.2) permet la mise en place de mesures de surveillance de ce médicament (I.4.2.1), d'autant plus indispensables que ces médicaments appartenant à une nouvelle classe pharmacologique, avec un mode d'action inédit et donc un recul clinique faible.

I.4.2. Les activités post-AMM portant sur ces MTI

Ces activités post-AMM sont réparties dans un premier temps en mesures de surveillance post-AMM. Ces mesures sont mises en place régulièrement pour les médicaments dont il est important de suivre l'efficacité et la tolérance en vie réelle (I.4.2.1). Dans un deuxième temps, le suivi à long terme est mis en place spécifiquement pour les CAR-T Cells afin de tracer les patients éligibles aux CAR-T Cells et ayant reçu une perfusion de ces cellules transformées. Ce suivi pendant quinze ans permet la surveillance continue des patients et d'étayer les données d'efficacité et de tolérance (I.4.2.2).

I.4.2.1. Les mesures de surveillance post-AMM

Les mesures post-AMM sont mises en place au moment de la finalisation de la procédure d'octroi de l'AMM, afin que le sponsor puisse prodiguer des données additionnelles après la fin de la revue du dossier dans un délai imposé. Ces données

visent le plus souvent à étayer la sécurité du médicament, mais peuvent également être en lien avec l'efficacité ou la qualité du médicament autorisé afin d'étayer les données de la même façon.

La finalité de ces mesures post-autorisation n'est pas de promouvoir le développement du médicament. Le rationnel de ces demandes est décrit dans les évaluations faites par l'EMA et sont classées en différentes catégories en fonction du type d'information à étayer (Figure 8).

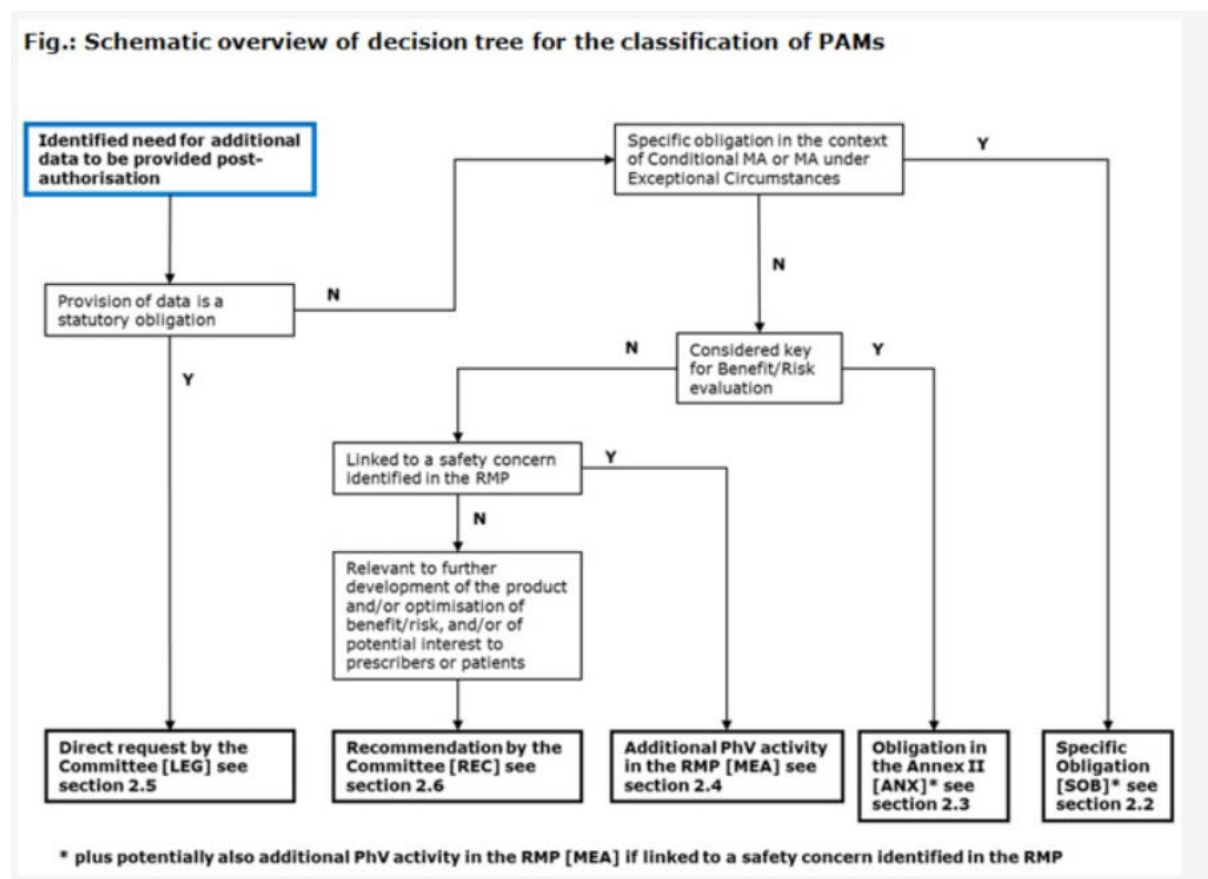


Figure 8 : Arbre décisionnel de classification des mesures post-autorisation [50]

Les mesures post-autorisation peuvent être classées selon différents types :

- Les Mesures Juridiques Contraignantes (*Legally Binding Measure* – LEG) sont définies comme une obligation statutaire dans la législation pharmaceutique. Le laboratoire s'engage à fournir ces données sous peine de voir son AMM abrogée si elles ne sont pas fournies. Ces données peuvent être : les données supplémentaires afin d'évaluer un signal de pharmacovigilance, la modification

des données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit ou la soumission de résultats obtenus grâce aux études pédiatriques.

- Le Comité peut également prodiguer des Recommandations (REC) pour le développement futur du médicament afin d'optimiser la qualité ou afin d'étendre la population de patients traités. Aucune obligation n'est imposée au laboratoire pour suivre ces recommandations mais il est important de les prendre en considération, comme de sérieux conseils de la part de l'Agence.
- Les Mesures Supplémentaires de Pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Measures* - MEA) consistent en la mise en place d'études non-cliniques, cliniques ou d'études non-interventionnelles qui permettront d'obtenir des données supplémentaires sur un signal particulier de sécurité. Les délais de récolte de ces données sont établis dans le Plan de Gestion des Risques (*Risk Management Plan* – RMP) afin de l'évaluer et d'étayer les données relatives à la sécurité du produit.
- Les Obligations de l'Annexe II (*Obligations in the Annex II* - ANX) sont imposées par la Commission Européenne et sont à conduire obligatoirement par le sponsor après l'octroi de l'AMM. Il s'agit de mesures supplémentaires conduites par des études spécifiques ou de mesures approfondies de pharmacovigilance qui seront répertoriées également dans le PGR.
- Les Obligations Spécifiques (Specific Obligation – SOB) concernent uniquement les médicaments ayant reçu une AMM conditionnelle ou une AMM sous circonstances exceptionnelles. [50]

Lors de l'octroi d'AMM pour les médicaments en procédure centralisée, l'EMA établit un Rapport Public Européen d'Evaluation (*European Public Assessment Report* – EPAR) permettant d'établir le détail des mesures post-autorisations requises.

Par exemple pour Kymriah®, l'EPAR contient une liste d'études d'efficacité post-autorisation (*Post-Autorisation Efficacy Studies* – PAES) dont notamment le suivi du registre B2401 suivant l'administration de Kymriah® chez 20 enfants de moins de 3 ans et la conduite d'une étude observationnelle dans le LDGCB en première ligne et d'une étude pivotale chez des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire (étude CCTL019C2201). Des mesures additionnelles de réduction du risque sont également demandées et sont intégrées dans le PGR de Kymriah®. Dans l'EPAR, ces

mesures sont listées en regard des effets indésirables rencontrés à l'administration de Kymriah®. Elles accompagnent des activités additionnelles de pharmacovigilance qui peuvent se traduire par des études de sécurité post autorisation (Post-Autorisation Safety Studies - PASS).

Des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ont été mises en place pour ces deux médicaments. Les sponsors doivent mettre en place un système de formation et de qualification du personnel et des sites amenés à stocker, manipuler et administrer le médicament. Il est également demandé de mettre à disposition des professionnels de santé ainsi que des patients des documents d'information sous forme de brochures destinées aux professionnels de santé, et de livrets patients, déclinés également pour les patients pédiatriques pour Kymriah®. [51], [52]

Ces mesures de suivi post-autorisation telles que les MARR sont suffisantes pour la plupart des médicaments. Pour les CAR-T Cells, un suivi à long terme a été requis au moment du développement clinique de ceux-ci (I.4.2.2).

I.4.2.2. Le suivi à long terme des MTI et les points de vigilance post-autorisations

Le développement des essais cliniques est régi par la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 mais son application n'est pas harmonisée entre les différents pays de l'union européenne. La nouvelle réglementation n°536/2014 a pour objet de poser une base réglementaire consolidée et adoptée par tous les pays de l'UE. Toutefois, en octobre 2020, l'*EMA Management Board* a indiqué que la base de données requise par cette nouvelle réglementation des essais cliniques méritait encore de poursuivre son développement avant sa mise en place. Pour le moment, cette nouvelle réglementation n'est donc pas encore applicable [53].

Pour ces MTI, l'EMA exige de surcroît un suivi de 15 ans. En effet, en février 2018, sous consultation publique, l'EMA a établi de nouvelles lignes directrices relatives à la gestion des risques induits par ces MTI. Ces guidelines sont publiées sur le site de l'EMA [54]. Elles décrivent notamment les problèmes rencontrés par les laboratoires ayant mis en place des essais cliniques sur des MTI, et encadrent également le suivi des patients ayant été inclus dans ces mêmes essais.

Les risques propres aux MTI sont listés dans l'ordre chronologique, de la fabrication du produit, à la manipulation, jusqu'au suivi clinique des patients inclus. Ces risques comprennent :

- La prise en charge des donneurs vivants
- Les caractéristiques du médicament au regard de la qualité (origine des cellules, caractéristiques des vecteurs pour la thérapie génique, substance active biologique utilisée pour la fabrication des MTI, risque lié à la transmission de pathologies virales, bactériennes ou parasitaires).
- Les risques liés à la conservation et à la distribution des médicaments notamment les risques de congélation puis de décongélation du produit ou de rupture de la chaîne du froid, pouvant avoir un impact direct sur la stabilité du médicament.
- Les risques liés aux procédures d'administration impliquant les traitements antérieurs à l'administration, la préparation du patient (anesthésie ou chirurgie prévue dans le protocole de traitement), le suivi clinique du patient incluant notamment des traitements post-administration ou une hospitalisation à long terme.
- Les risques liés aux interactions entre le produit et le patient : immunogénicité non anticipée (maladie du greffon contre l'hôte, altération de la croissance ou de la différenciation des cellules, oncogenèse, ...), modification de l'appareil génétique du patient
- La prise en compte de la potentielle persistance du médicament dans l'organisme du patient et les réactions immunitaires qui peuvent en découler
- Les risques potentiels de transmission mère-enfant et les risques tératogènes nécessitant des recommandations strictes de délimitation de la population cible.

L'efficacité de ces traitements soulève elle aussi des points de vigilance qu'il est nécessaire de prendre en compte. Cependant, cette vigilance relative à l'efficacité ne peut être mise en place qu'au fil des années, après un suivi à long terme des patients.

- La plupart des MTI comprennent des organismes vivants, ce qui peut avoir des conséquences variables en termes d'efficacité à plus ou moins long terme et une fois injectés chez le patient (surexpression d'un gène d'intérêt,

augmentation ou diminution de l'efficacité) et entraîner ainsi une efficacité hétérogène au sein d'un groupe de patients. Le suivi post-autorisation des patients s'avère donc nécessaire afin de tracer ces différences.

- La notion de temps avant de pouvoir affirmer l'efficacité du médicament injecté est également sujette à variations : ce profil d'efficacité doit également être confirmé au cours du suivi de post-autorisation.
- Puisque ces traitements sont pour la plupart administrés en une seule fois, la question de l'efficacité dans le temps ne peut être traitée que grâce à ce suivi post-autorisation.
- En lien avec ce dernier point, le suivi de cette efficacité à long terme permettra de déterminer si une réinjection du produit est requise afin de potentialiser l'efficacité du CAR-T injecté une première fois et dont l'effet se serait estompé. Attention toutefois à cette réinjection qui peut également entraîner la survenue d'effets indésirables plus importants notamment des réactions anaphylactiques assez importantes. [55]

Les aspects cliniques et réglementaires établissent ainsi un contexte de développement favorisé pour les CAR-T Cells (I.1 et I.2). Les hémopathies malignes constituent des pathologies pour lesquels un marqueur est identifiable, il sera donc exploité en deuxième partie la fabrication de CAR-T dans ces hémopathies. Le contexte règlementaire soumet un cadre pour chaque médicament. Ici, pour les médicaments dont le dossier est déposé grâce à une procédure d'AMM centralisée, les étapes sont communes mais les CAR-T Cells, comme d'autres MTI, peuvent prétendre à des statuts particuliers attribués par l'EMA. A la suite de ce contexte, nous établirons la définition des CAR-T Cells (II.1 et II.2) et leur mise en place sous un double circuit : le circuit hospitalier des cellules et le parcours patient (II.3).

II. Les CAR-T Cell

Cette thérapie s'inscrit dans le contexte clinique et réglementaire décrit en partie I. Au sein de ce contexte encadrant de façon globale cette thérapie, il est nécessaire de présenter en détail le concept de CAR-T (II.1), puis établir les éléments nécessaires à la mise en place au sein de l'hôpital (II.3). Cette mise à disposition des centres éligibles engendre une charge de travail importante notamment du fait du statut particulier d'OGM de ces thérapies (II.2). De plus, le circuit est double : il doit être défini d'une part au sein de l'hôpital, mais également autour du patient. Ces étapes seront décrites au sein de cette partie afin de mieux comprendre l'investissement du centre pour permettre la mise à disposition du médicament. Après avoir identifié ces caractéristiques communes aux différents CAR-T en phase de développement ou commercialisés, nous établirons une revue spécifique de ces différents CAR-T Cells, et les études pivots qui ont permis ou permettront leur commercialisation (II.4).

II.1. Généralités

La définition du CAR-T Cell s'établit sur différents axes : c'est une thérapie génique et cellulaire spécifique créée à partir de lymphocytes T humains. Ce contexte de développement et cette définition (II.1.1 et II.1.2) seront étayés par la présentation des différentes générations de CAR-T Cells et les évolutions structurelles de ces cellules (II.1.3 et II.1.4). Enfin, le développement de leur structure nous conduira à expliquer de façon plus claire le mode d'activation de ces CAR-T Cells (II.1.5).

II.1.1. Contexte de cette thérapie génique

Les médicaments de Thérapie Innovante (MTI) constituent une nouvelle classe thérapeutique encadrée par le règlement européen CE n°1394/2007 datant du 13 novembre 2007. Ce règlement concerne la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique ou encore l'ingénierie tissulaire et permet l'encadrement des étapes de recherche et développement, de l'évaluation réglementaire ainsi que de l'autorisation de mise sur le marché. [56]

Autologues ou allogéniques, les cellules CAR-T sont des médicaments inclus dans cette classe des MTI puisque l'activité thérapeutique est liée à l'insertion d'une séquence d'ADN recombinant permettant à terme la reconnaissance de l'antigène tumoral et de l'activation de la cytotoxicité des lymphocytes T génétiquement modifiés.

Ce contexte de thérapie génique permet l'encadrement de la définition du CAR-T Cell que nous détaillons ci-après (II.1.2).

II.1.2. Qu'est-ce qu'un CAR-T ?

La thérapie cellulaire adoptive, ou ACT (« adoptive cell therapy ») consiste à stimuler des cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces. Cette approche personnalisée est basée sur l'utilisation des lymphocytes T à des fins thérapeutiques, en permettant leur reprogrammation génique afin qu'ils soient efficaces contre les antigènes tumoraux [57].

Ainsi, les cellules CAR-T sont des Lymphocytes T transduits présentant un récepteur chimérique à l'antigène. Ce récepteur correspond à une protéine chimère composée de la partie variable d'une immunoglobuline pouvant reconnaître directement un antigène associé à des domaines de signalisation. Les cibles doivent être exprimées à la surface des cellules tumorales. L'activation du lymphocyte T sera permise par reconnaissance des antigènes grâce au récepteur chimérique.

Le développement de ces cellules CAR-T est directement issu des propres cellules immunitaires du patient. Celles-ci sont soit génétiquement modifiées, ces cellules seront alors appelées CAR-T autologues ; ou issues d'un donneur sain, ce qui constituera l'approche allogénique de la thérapie CAR-T.

Cette approche permet ainsi de potentialiser l'effet des lymphocytes T et de stimuler leur capacité à reconnaître et à détruire les cellules tumorales présentes chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

Afin d'étayer cette définition, il convient de présenter l'aspect structurel de ces CAR-T (II.1.3).

II.1.3. Structure du CAR

La reprogrammation génique des lymphocytes T permet l'expression d'un récepteur chimérique (CAR) présentant une reconnaissance spécifique des cellules tumorales [58]. Cet anticorps spécifique d'un antigène tumoral sera fusionné au niveau de la région transmembranaire à plusieurs unités de transduction du signal. Ces différentes unités permettront *in fine* l'activation du lymphocyte T transformé. Ce CAR permet d'une part la reconnaissance spécifique de l'antigène tumoral par l'anticorps, mais également d'une potentialisation de ses fonctions cytotoxiques sur les cellules tumorales, exprimant l'antigène cible.

La structure fondamentale d'un CAR redirigeant la spécificité d'une cellule T implique 3 composantes canoniques :

- Un domaine de reconnaissance antigénique extracellulaire,
- Un domaine transmembranaire permettant la mobilité et l'accessibilité du récepteur à sa cible,
- Un domaine cytoplasmique de signalisation CD3 ζ responsable de la transduction du signal.

Le domaine extracellulaire va se lier à un antigène. Il fournit la spécificité de reconnaissance du CAR. Le plus souvent, il se constitue d'un fragment variable simple-brin (scFv) dérivé d'un anticorps anti-antigène tumoral. Le scFv comprend les régions variables des chaînes légères et lourdes maintenues ensemble par un ligand peptidique flexible [59].

Cet ectodomaine scFv procure la spécificité de la cible antigénique pour le CAR-T. A la différence d'un récepteur naturel présent sur les lymphocytes T, le scFv des CAR n'a pas besoin de la présentation du peptide par une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA) au niveau de la molécule du CMH. De plus, en sélectionnant les cibles pour la thérapie CAR-T spécifique, il est important de sélectionner des antigènes qui sont spécifiquement exprimés sur les cellules tumorales et non sur les cellules saines afin de prévenir les effets indésirables. [58]

Comme décrit en Figure 9 et en Figure 10, le domaine extracellulaire est relié au domaine intracellulaire par un ancrage transmembranaire. Dès la reconnaissance de l'antigène cible, le domaine intracellulaire transmettra un signal afin de permettre l'activation du lymphocyte T contre la cellule tumorale. La chaîne CD3 ζ et les principales molécules nécessaires à l'activation du lymphocyte T comme le CD28, 4-1BB ou OX-40 constituent ce domaine intracellulaire.

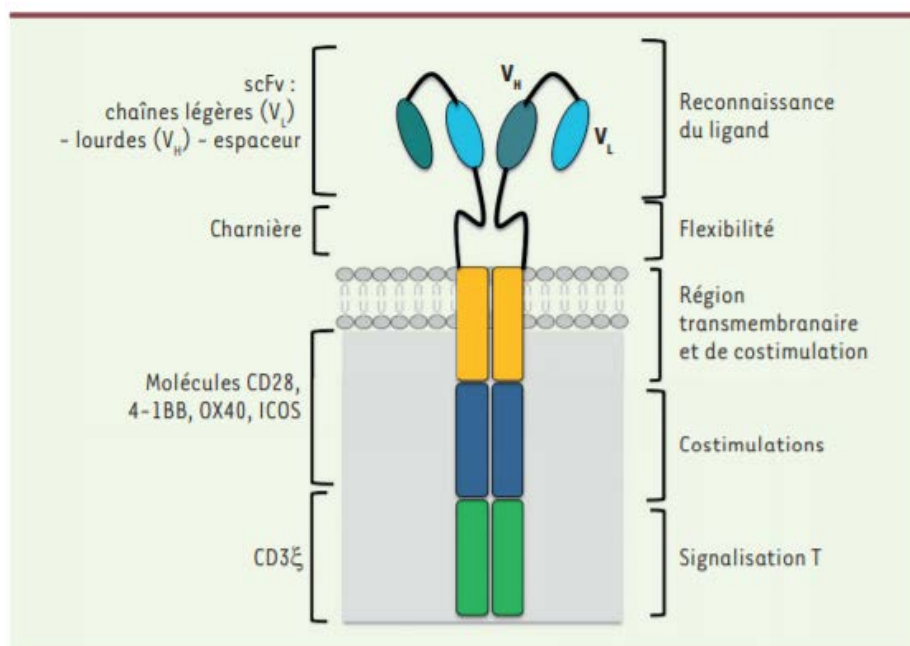


Figure 9 : Schéma d'un CAR-T de 3^e génération enchâssé dans la membrane cellulaire [60] [61].

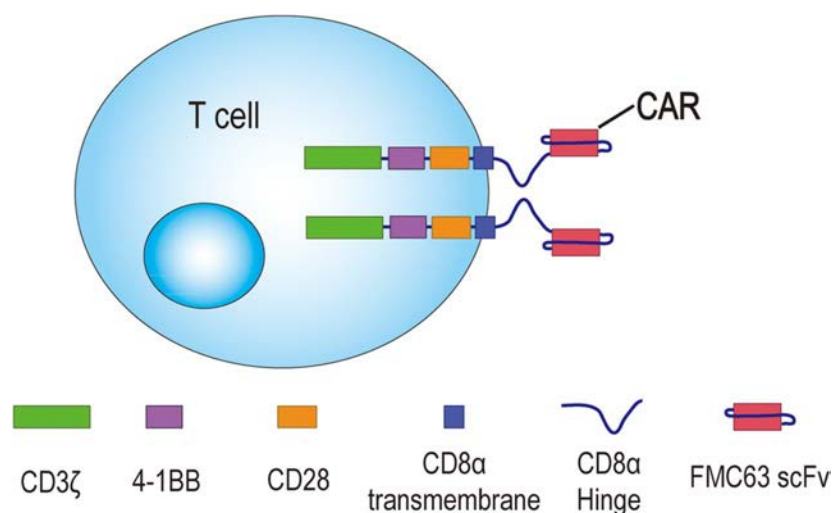


Figure 10 : Structure d'un CAR anti-CD19 de 3^e génération dans la cellule T [62]

Pour les tumeurs impactant les lymphocytes B, le CD19 et d'autres antigènes des cellules B comme le CD20 ou le CD22 se révèlent être de très bonnes cibles car ce sont des antigènes qui ne sont pas exprimés sur des cellules souches hématopoïétiques, ni sur des cellules matures non issues de la lignée hématopoïétique. Cependant, ces antigènes sont exprimés sur les cellules B saines.

L'antigène cible majoritairement testé en essais cliniques est le CD19. Cette protéine membranaire est associée au complexe du récepteur des cellules B (BCR). Leur expression est retrouvée dans la majorité des sous-types de lymphome [63]. Ainsi, il constitue l'antigène le plus régulièrement ciblé mais d'autres cibles d'antigènes sont en cours d'études. Le motif de reconnaissance du CD19 est appelé FMC 63.

Ce CD19 fait le succès des CAR-T Cells par le fait que ce CD19 est spécifiquement exprimé dans les hémopathies lymphoïdes B par les clones B tumoraux alors même qu'il n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques. Il est cependant exprimé également par les lymphocytes B non tumoraux.

L'optimisation de la structure des CAR-T Cells décrite jusqu'ici a ensuite permis de garantir leur efficacité. Cette structure a connu plusieurs évolutions successives, qui seront classées en « génération » de CAR-T Cells (II.1.4).

II.1.4. Différentes générations de CAR-T Cells

La structure des cellules CAR-T a évolué très rapidement au cours de ces dernières années afin d'en optimiser l'activité, l'efficacité et la performance. Quatre générations sont identifiables et caractérisées par des modifications structurelles d'intérêt thérapeutique (Figure 11) (II.1.4.1 ; II.1.4.2 ; II.1.4.3 et II.1.4.4).

II.1.4.1. CAR-T Cells de première génération

La première génération de CAR-T Cells possédait uniquement un seul domaine intracellulaire de signalisation.

Les CAR de première génération sont composés de la partie variable scFv d'immunoglobuline d'origine murine qui va reconnaître l'antigène cible. Ils se composent également d'un domaine transmembranaire et du domaine intracellulaire de signalisation de la molécule CD3 ζ . Cependant, l'effet anti-tumoral entraîné par cette première génération s'est avéré insuffisant pour produire une réponse immune durable et efficace puisque ces CAR ne comportaient pas de domaine de co-stimulation. Ils nécessitaient ainsi l'intervention de cellules présentatrices d'antigènes (CPA), ce qui ralentissait le processus par rapport aux générations futures.

II.1.4.2. CAR-T Cells de deuxième génération

Les CAR de seconde génération consistent en l'ajout d'un domaine de co-stimulation à la chaîne CD3 ζ . Ce domaine de co-stimulation est le plus souvent CD28 ou 4-1BB. Cette génération a montré sa supériorité en termes de capacité d'expansion à long terme et de persistance. De plus, les CAR-T Cells présentant le domaine de co-stimulation 4-1BB semblent montrer une moindre activité cytotoxique que les CAR-T Cells ne comprenant que le domaine CD28 [64].

II.1.4.3. CAR-T Cells de troisième génération

Les CAR de 3^e génération présentent une ou plusieurs molécules de co-stimulation issues de la famille des TNF-récepteurs. Parmi elles, CD28, 4-1BB, OX40, CD27, ICOS, NKG2D [65]. Cette addition permet ainsi une augmentation de la prolifération et de la survie des cellules CAR-T.

La présence de deux domaines de co-stimulation permet également d'éviter l'anergie cellulaire et de limiter l'apoptose après reconnaissance antigénique.

Pour potentialiser la fonction, la prolifération et la persistance de CAR, des CAR de seconde et troisième générations ont été créés en ajoutant un ou plusieurs domaines de co-stimulation, pour procurer au CAR-T Cell un deuxième signal. Le Tableau 3 récapitule cette activité potentialisée par l'ajout de domaines de co-stimulation. Les domaines de co-stimulation les plus utilisés en essais cliniques sont CD28 (on le retrouve également dans la composition de Yescarta®) et CD137 (dans la composition de Kymriah®) [65].

	Pas de molécule de costimulation	1 molécule de costimulation	2 molécules de costimulation
Cytotoxicité	±	+	++
Prolifération	±	+	++
Sécrétion de cytokines	±	+	++
Résistance	±	+	++
Persistance <i>in vivo</i>	±	+	++

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques du CAR-T Cells en fonction du nombre de molécules de costimulation composant ce médicament. [66]

II.1.4.4. CAR-T Cells de quatrième génération

Les CAR-T Cells de 4^e génération sont illustrés par le cas des TRUCKS (T-cells Redirected Universal Cytokine product) ou CAR armés. Ces TRUCKS vont sécréter des interleukines telles que l'IL-12, cytokine favorisant l'activation et la différenciation des lymphocytes Th1 anti-tumoraux et permettre le recrutement de cellules immunitaire anti-tumorale afin d'accompagner l'activité anti-tumorale. Ainsi, cette cytokine sera produite aussi longtemps que le CAR reconnaît et engage la cible.

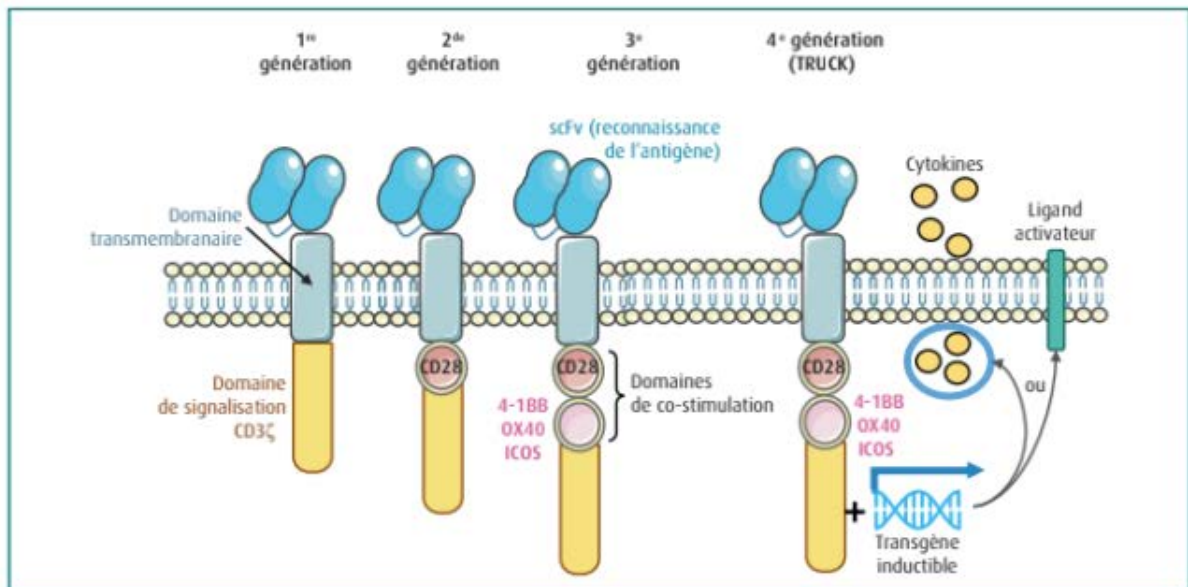


Figure 11 : Les différentes générations de CAR-T Cells [61]

Ces différentes modifications structurales auront un impact direct sur l'activité des CAR-T Cells. Cette activité sera également dépendante des voies d'activation déclenchées lors de la rencontre du CAR-T Cell avec les cellules tumorales. Il est donc nécessaire de décrire ce mode d'activation afin de mieux comprendre ce mécanisme in vivo (II.1.5).

II.1.5. Mode d'activation des lymphocytes T

La réponse immune adaptative médiée par les lymphocytes T va entraîner l'activation et la prolifération lymphocytaires. Cette réponse sera la résultante de trois signaux :

- La reconnaissance du complexe antigène/CMH par le TCR
- L'interaction des molécules de co-stimulation
- La réception de signaux cytokiniques

A l'état naturel (schéma A de la Figure 12), la principale fonction du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) est la présentation d'antigènes au système immunitaire, et notamment au lymphocyte T. Le lymphocyte T CD8 va reconnaître uniquement les antigènes endogènes présentés par le CMH de classe I, c'est-à-dire les cellules du soi altérées ou tumorales. Le lymphocyte reçoit alors un signal de co-stimulation de

la CPA via le récepteur CD28. Quand le lymphocyte T CD8 reconnaît l'antigène, il s'active en lymphocyte T cytotoxique et provoque la lyse de la cellule cible.

Dans le cas des CAR-T (schéma B de la Figure 12), le récepteur CD28 est remplacé par une séquence peptidique similaire dans la région intracellulaire au CD28 ou au CD137. Ainsi, le signal est déclenché dès la reconnaissance spécifique de la cible antigénique (CD19) par le fragment variable scFv.

Après reconnaissance de l'antigène, les signaux de co-stimulation du CD28 et du CD3 ξ vont entraîner l'activation du lymphocyte modifié CAR-T. Ce signal conduit à la production de cytokines et l'expression de récepteurs de cytokines tel que CD25 sur le CAR-T activé. L'activation lymphocytaire T permettra la prolifération des cellules CAR-T, amplifiée par la libération des cytokines inflammatoires. L'amplification est liée à la lyse tumorale et à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes ou CPA ainsi que des monocytes/macrophages.

Ce récepteur chimérique est créé pour être plus performant que les TCR naturels, en étant d'une part plus flexible, et d'autre part en ne faisant pas intervenir directement les CPA. La reconnaissance est donc indépendante du CMH et est donc plus rapide.

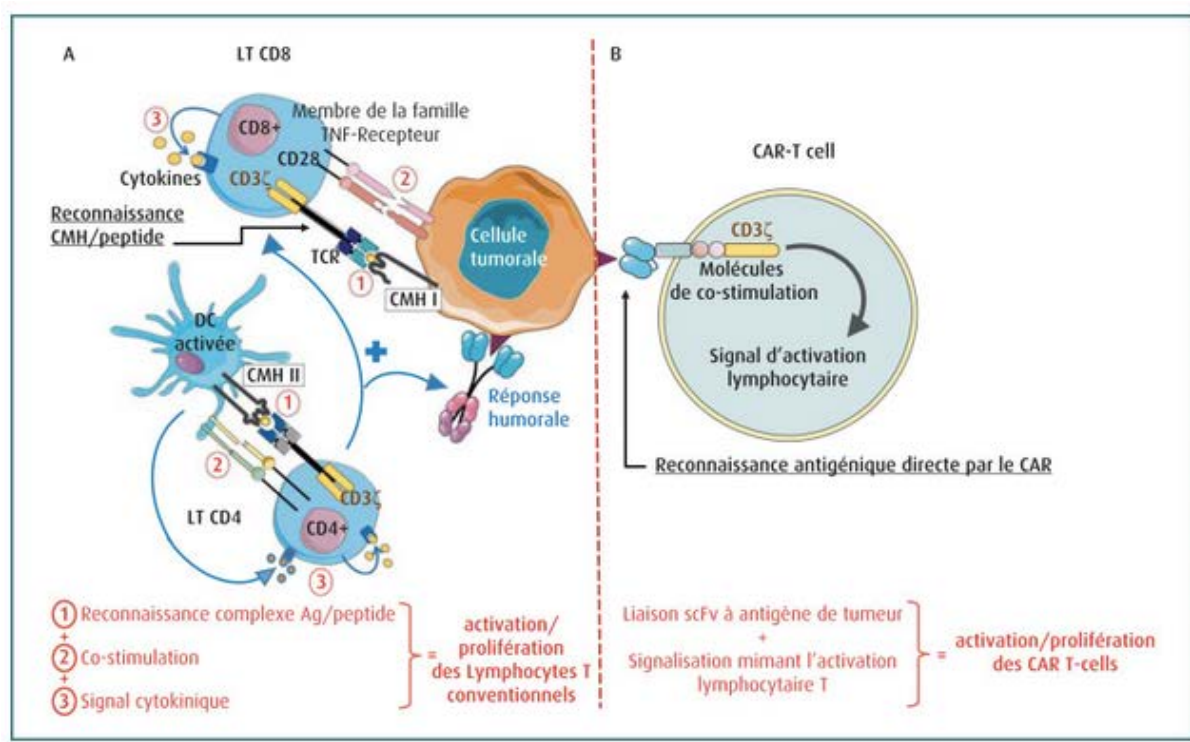


Figure 12 : Mode d'activation des lymphocytes T conventionnels et des CAR-T Cells [61]

Ce mode d'activation optimisé permet une performance et une rapidité d'action envers les cellules tumorales. En ayant revu en détail les généralités concernant ces CAR-T Cells et leur structure, une particularité se détache : les cellules transformées ex vivo et réinjectées permettent la qualification de ce médicament en un Organisme Génétiquement Modifié (II.2).

II.2. Le statut particulier d'OGM

L'une des caractéristiques de ces thérapies géniques à prendre en compte est leur statut d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM).

Ce statut entraîne une prise en charge et des contraintes réglementaires à suivre pour tout OGM développé. Son utilisation en milieu confiné sera décrite dans le Guide « OGM en milieu confiné » développé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR). La dernière version de ce guide a été publiée en juin 2013 et est disponible sur le site du ministère. [67]

Ce guide permet d'indiquer la marche à suivre pour la déclaration d'utilisation ou de demande d'agrément d'utilisation de ces organismes en milieu confiné à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement. Il permet également de décrire le processus de délivrances des agréments et de l'enregistrement des déclarations d'utilisation confinée. Enfin, il définit le mode de fonctionnement des contrôles et les modalités des inspections sur sites.

Le décret n°1177-2011 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'OGM permet d'en élaborer le processus d'utilisation. Ce décret s'inscrit dans le cadre de l'application des articles 11 et 13 de la loi 2008-595 du 25 juin 2008 modifiant le code de l'environnement et le code de la santé.

Ce guide définit son champ d'application pour les acteurs suivants :

« Tout laboratoire, public ou privé, qui met en œuvre des OGM ou des micro-organismes génétiquement modifiés (MGM) à des fins de recherche, de

développement ou d'enseignement doit soumettre une demande de classement de ces activités au ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR). »

Le laboratoire soumet alors une demande auprès du MESRI. Cette demande comprend le classement de l'OGM en fonction du risque entrepris (II.2.1). Ce classement conditionnera les modalités à prendre en compte pour la manipulation du produit (II.2.1.1) et la classe de confinement (II.2.1.2). Après demande par le laboratoire, le MESRI peut délivrer une autorisation de mise sur le marché de l'OGM pour que le médicament puisse être utilisé (II.2.2).

II.2.1. Classification du statut d'OGM

Cette classification est déterminée par deux axes :

- Le groupe de risque de l'OGM en fonction de son impact sur la santé et l'environnement (II.2.1.1),
- La classe de confinement qui conditionne les mesures à mettre en place pour la manipulation et l'utilisation du produit (II.2.1.2).

Nous allons dans cette sous-partie étudier ces deux points caractérisant l'OGM.

II.2.1.1. Groupes de risque

Ces organismes sont classés en groupe en fonction du risque qu'ils présentent pour la santé publique ou l'environnement. Ces classes sont décrites dans l'article D.532-2 du Code de l'environnement, issu du décret d'application n°2011-1177 du 23 septembre 2011. Les médicaments de thérapie génique entrant dans cette classe font partie du groupe 1 des OGM dès lors que ces médicaments n'ont pas de pouvoir pathogène pour l'homme ni ne représentent une menace pour l'environnement. Ce groupe est défini comme suit : [68]

1° Le groupe I comprend les organismes, en particulier les micro-organismes, génétiquement modifiés réunissant les conditions suivantes :

- a) *L'organisme, en particulier le micro-organisme, récepteur ou parental, n'est susceptible ni de provoquer une maladie chez l'homme, les animaux ou les végétaux ni de causer des effets négatifs sur l'environnement ;*
- b) *Le vecteur et l'insert sont d'une nature telle qu'ils ne puissent doter l'organisme, notamment le micro-organisme, génétiquement modifié d'un phénotype susceptible de provoquer une maladie chez l'homme, les animaux ou les végétaux ou de causer des effets négatifs sur l'environnement ;*
- c) *L'organisme génétiquement modifié, en particulier le micro-organisme, n'est susceptible ni de provoquer une maladie chez l'homme, les animaux ou les végétaux ni de causer des effets négatifs sur l'environnement.*

Ce classement des CAR-T Cells dans le groupe I leur permet d'être considérés comme les OGM les moins dangereux. La classe de confinement qui leur est attribuée sera donc également faible (II.2.1.2).

II.2.1.2. Classe de confinement

La classe de confinement définie selon l'article D. 532-3 du Code de l'Environnement issu du décret d'application est fonction du groupe de l'OGM et des caractéristiques de l'opération. Ainsi, les médicaments de thérapie génique sont compris dans la classe de confinement 1 définie comme suit : *La classe de confinement 1 est constituée des opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe I et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est nul ou négligeable.* [68]

Le guide précise que dans le cas d'une utilisation confinée d'OGM dans le cadre d'une thérapie génique, les demandes d'autorisation à l'ANSM doivent contenir l'agrément du ministre de la recherche pour l'OGM manipulé après l'avis de classement du HCB.

Cette classe de confinement paramètre le circuit et les prérequis pour l'administration de ces CAR-T Cells. Ces prérequis devront être applicables par tous les centres demandeurs d'une habilitation à administrer les CAR-T Cells. Cette demande d'habilitation est soumise conjointement par le laboratoire et le centre clinique (II.2.2).

II.2.2. Dossier de demande d'autorisation d'utilisation d'OGM

Afin d'obtenir cette autorisation d'utilisation d'OGM en milieu confiné, le laboratoire soumet le dossier d'utilisation rattaché à un « numéro DUO ». Le terme DUO correspond à « Demande d'Utilisation d'Organismes génétiquement modifiés ». Ce dossier d'utilisation d'OGM en milieu confiné comprend une partie administrative incluant une fiche administrative complémentaire, la déclaration de confidentialité ainsi que la fiche Visa dont les caractéristiques sont détaillées ci-après. La deuxième partie de ce dossier DUO est constituée d'une partie scientifique et technique regroupant le détail de l'utilisation de cette thérapie génique et cellulaire.

La « fiche VISA » est signée par chaque service hospitalier dans lequel transitera le médicament de thérapie génique. Dans le circuit hospitalier, le médicament de thérapie génique et cellulaire passe par plusieurs services : il peut être réceptionné par les pharmaciens au sein de la PUI ou directement au sein de l'unité de Thérapie Cellulaire (UTC), puis sera envoyé directement dans le service clinique où s'effectuera l'injection. Pour chaque service sera demandé la signature du directeur de l'hôpital et du responsable du service concerné.

Ces dossiers de demande d'agrément sont adressés par le laboratoire au HCB et examinés en commission mensuelle selon un calendrier prévisionnel. Le « Comité scientifique » du HCB rend un avis sur chaque demande d'agrément en vue d'une utilisation confinée d'OGM et propose cet avis au Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI). Puis le bureau « OGM en milieu confiné » du MESRI délivre au demandeur le niveau de confinement de l'OGM, classé de C1 à C4 en fonction du risque estimé pour la santé humaine et pour l'environnement, et délivre l'agrément d'utilisation valable 5 ans. [69]

Dans le cadre des essais cliniques concernant la thérapie génique et cellulaire, une fois cet agrément reçu, le laboratoire adresse à l'ANSM la demande d'autorisation

d'utilisation confinée de l'OGM accompagnée de l'agrément reçu du MESRI après avis du HCB.

Ce statut OGM conditionnera la mise en place et la possibilité d'administration du CAR-T dans les centres hospitaliers. Suite à la demande du centre et à l'agrément des différentes instances, le centre peut alors participer aux essais cliniques de ces CAR-T ou commander le produit en vue d'une administration. Cependant, cette administration ne pourra s'effectuer que dans la continuité d'une formation du centre par le laboratoire (II.3).

II.3. Mise en place des cellules CAR-T sur le marché hospitalier

Les centres hospitaliers ne peuvent prétendre à la manipulation et à l'administration de CAR-T qu'une fois leur formation par le laboratoire achevée. Plusieurs étapes sont nécessaires afin de qualifier les centres et de mettre en place ces thérapies au sein de l'hôpital. En parallèle de cette mise en place à l'hôpital et du circuit géographique établi, il est important d'aborder également le cheminement de ces CAR-T Cells du patient vers le centre de fabrication, pour ensuite retourner au sein du centre hospitalier et donc au patient. Le point de départ de ce parcours patient sera le processus d'éligibilité du patient étudié en Réunion Pluridisciplinaire (RCP) (II.3.1), puis s'enclencheront les étapes de production des cellules CAR-T (II.3.2), circuits liés entre le parcours patient et le transport des cellules. Il sera d'intérêt de développer ainsi les critères de traçabilité de ces cellules en vue d'une activité clinique d'administration des CAR-T Cells (II.3.3). Puis nous développerons le retour des cellules au lit du patient et les étapes encadrant la perfusion (II.3.4). Enfin, nous aborderons les effets indésirables fréquents entraînés par l'administration de ces thérapies (II.3.5) et le suivi à long terme mis en place pour ces thérapies géniques (II.3.6).

II.3.1. Processus d'éligibilité des patients et d'administration des CAR-T Cells

La décision de traiter un patient par la thérapie CAR-T Cells doit être prise au sein d'un centre hospitalier ciblé lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire réunissant les professionnels de santé concernés par cette thérapie. Les antécédents médicaux et la condition physique du patient sont des facteurs importants dans la décision de traitement par CAR-T Cells.

La décision de traiter un patient avec des cellules CAR-T s'étudie de manière collégiale en réunion pluridisciplinaire au sein d'un hôpital habilité à prescrire, dispenser et administrer les CAR-T Cells [70].

Les critères d'éligibilité retenus dans les études pivots des CAR-T Cells Kymriah® et Yescarta® sont disponibles en Annexe 2.

Après avoir pu sélectionner le patient, il convient de détailler les différentes étapes de production des CAR-T Cells ; des cellules prélevées à la libération du médicament (II.3.2).

II.3.2. Étapes de production des cellules CAR-T

Les étapes déclinées ici vont du prélèvement des cellules appelé aphérèse, jusqu'à la libération des CAR-T Cells, qui auront alors obtenu le statut de médicament. L'aphérèse (II.3.2.1) conduira à la sélection et à l'activation des cellules (II.3.2.2), à leur contrôle qualité (II.3.2.3), avant de passer à la production de la poche et à la libération de cette dernière (II.3.2.4).

II.3.2.1. Aphérèse

Il s'agit de la première étape du traitement du patient. La date d'aphérèse sera fixée après avoir identifié le patient auprès du laboratoire et d'avoir pu intégrer son parcours au sein d'un créneau de fabrication appelé *slot*. Ces créneaux sont réservés via des

plateformes web développées par les laboratoires et propres au développement de leur médicament. Ces plateformes sont KiteKonnnect® pour le laboratoire Gilead/Kite et CellChain® pour le laboratoire Novartis.

Le patient est relié à la machine d'aphérèse qui suivra un protocole spécifique au traitement par CAR-T Cells. Cette cytaphérèse peut durer deux heures. A l'issue de cette cytaphérèse, la poche est scellée et étiquetée avec les informations relatives au patient.

Le règlement 1394/2007 du 13 novembre 2007 prévoit que chaque poche de cellules CAR-T autologues déroge au principe d'anonymat et permet l'identification du patient sur chaque poche correspondante grâce à un code identifiant unique [56].

La cytaphérèse permet de collecter le produit cellulaire de départ par séparation des éléments sanguins grâce à la force centrifuge. Les éléments sanguins sont donc séparés en fonction de leur densité. Ainsi, les lymphocytes (faisant partie des cellules mononuclées), comme les monocytes et les polynucléaires neutrophiles sont retrouvés entre le plasma surnageant et les granulocytes et érythrocytes dont la densité importante les entraîne vers le fond du tube. Les éléments non isolés seront directement réinjectés au patient.

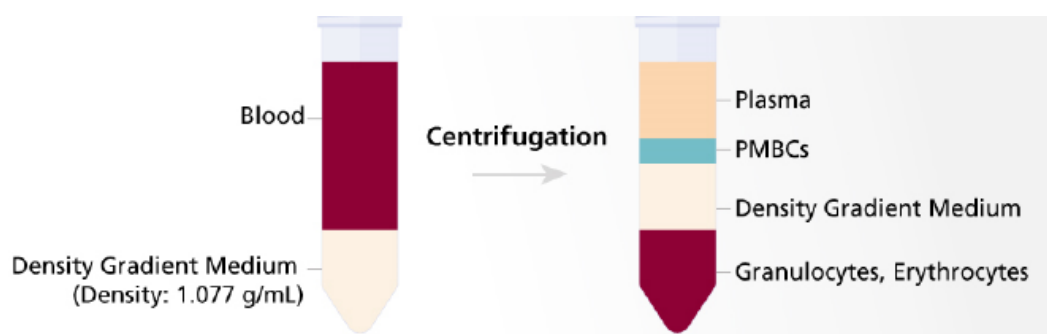


Figure 13 : Séparation des éléments sanguins par cytaphérèse [71]

Après une succession de lavages et de purification de cette strate d'intérêt, ces cellules mononuclées récupérées constituent ainsi le produit d'aphérèse qui sera envoyé vers le laboratoire en charge de sa transformation en médicament (CMO). Cette matière première est nécessairement de haute qualité et en quantité suffisante

pour pouvoir créer le médicament de thérapie génique. A noter que l'élimination des monocytes de cette strate est primordiale puisqu'ils pourraient inhiber l'expansion des lymphocytes T lors de leur transformation en CAR-T Cells. [72]

Ce processus est effectué au sein des unités de cytophérèse des centres hospitaliers habilités ou via un site de l'Établissement Français du Sang (EFS). L'autorisation de prélèvement est délivrée par l'ARS et reste valide pendant 5 ans.

Les cellules collectées sont ensuite expédiées via une unité de Thérapie Cellulaire. Ces cellules peuvent être présentées sous deux formes : à l'état de cellules fraîches, ou à l'état de cellules cryopréservées vers un site centralisé de fabrication du médicament final (« Central Manufacturing Organization » CMO). En France, les CMO sont peu nombreuses. Le produit cellulaire doit donc être exporté vers le site de production, le plus souvent étranger. [73]

Le produit d'aphérèse n'est pas encore considéré comme médicament mais a le statut de matière première à usage pharmaceutique. Ces cellules issues du patient et qui n'ont pas encore été transformées sont, réglementairement parlant, la propriété du patient.

Les directives qui régissent cette aphaérèse (2006/17/EC; 2006/86/EC) sont uniquement basées sur la relation donneur-receveur, que cette relation soit autologue ou allogénique. Ainsi, les mêmes requis s'appliquent dans ce contexte de cellules mononuclées que dans un contexte de greffe de moelle osseuse. Il est notamment primordial d'établir un dépistage clinique et biologique rigoureux du patient concernant les infections transmissibles puisque les BPF applicables aux produits de thérapie cellulaire hématopoïétiques interdisent l'utilisation de processus d'inactivation (qui pourraient prévenir d'éventuelles contaminations microbiologiques) aux différentes étapes de production de ces médicaments dont le principe actif est constitué de cellules viables. [73]

A la suite de cette aphaérèse, la poche extraite sera filtrée (phase appelée *screening*) afin de recueillir uniquement les éléments d'intérêt et permettre leur activation (II.3.2.2).

II.3.2.2. Sélection et activation

Cette phase de sélection se déroule en plusieurs étapes permettant l'activation des cellules (II.3.2.2.1), leur transfert vers un vecteur viral (II.3.2.2.2) et enfin leur expansion à travers la poche (II.3.2.2.3).

II.3.2.2.1. Activation des cellules

Au cours du procédé de fabrication, les étapes propres à la sélection et à la transformation des lymphocytes sont mises en place :

- Sélection des lymphocytes CD3+,
- Introduction de la séquence d'ADN recombinante codant pour le récepteur CAR grâce à un vecteur rétroviral ou lentiviral,
- Amplification des lymphocytes T génétiquement modifiés afin d'en obtenir un nombre suffisant pour une application clinique.

Après décongélation, les lymphocytes T sont isolés des autres cellules sanguines. Leur activation s'effectue au moyen de billes magnétiques recouvertes d'anticorps anti-CD3/CD28. Ces anticorps vont mimer l'activité des particules présentatrices d'antigènes afin de permettre l'activation des cellules T. Ces anticorps vont pouvoir être retirés facilement de la culture cellulaire grâce à un champ magnétique permettant d'attirer les billes.

Au cours de récentes études cliniques, les Cellules CAR-T ont été activées grâce à des CPA non-viables exprimant à leur surface les molécules de stimulation souhaitées. Elles activent alors des CAR-T Cells puis sont irradiées. [74]

Cependant, cette étape à elle-seule n'est pas suffisante pour garantir une activité de ces cellules. Il faut ensuite procéder au transfert génétique des cellules via un vecteur viral afin de potentialiser leur activation in vivo, une fois administrée au patient (II.3.2.2.2 et II.3.2.2.3).

II.3.2.2.2. Transfert génétique via vecteur viral

La thérapie génique par CAR-T utilise la capacité naturelle de transduction que présentent certains virus (tels que les gammaretrovirus, les lentivirus, les adénovirus ou les adénovirus associés) : ils s'introduisent dans la cellule et y intègrent du matériel génétique. Le génome à base d'ARN de ces rétrovirus est converti en ADN dans les cellules par une rétroscriptase virale. Ainsi, les vecteurs viraux encapsulés dans la cellule hôte peuvent s'intégrer dans son génome, afin d'exprimer à la surface de ces cellules les antigènes spécifiques que sont les récepteurs à antigène chimérique (CAR). [61]

L'activité anti-tumorale découlera de l'expression de ces récepteurs chimériques en surface des lymphocytes T. Cette étape de transduction correspond à la bascule entre le lymphocyte T extrait et l'obtention d'une cellule CAR-T, qui obtiendra alors le statut de médicament.

Le système intégratif lentivirus est privilégié car il présente des facilités d'utilisation par l'efficacité de transduction, la taille des transgènes multiples, l'intégration dans le génome. Le rétrovirus ne pourra infecter que des cellules en cours de division cellulaire alors que le lentivirus peut infecter la cellule quelque soit le stade.

L'amplification des lymphocytes T génétiquement modifiés s'effectue sous forme d'expansion ex vivo (II.3.2.2.3). Les cellules sont ensuite récoltées, lavées puis à nouveau cryopréservées. [74]

II.3.2.2.3. Expansion des cellules transduites

La culture des cellules CAR-T va progressivement entraîner l'augmentation du volume qu'elles occupent par répliquions successives. Les manipulations de ces cultures de cellules nécessitent du personnel qualifié pour transvaser la culture dans des récipients semi-ouverts puis dans des poches connectées à une voie stérile, réduisant ainsi les étapes d'ouverture des systèmes et le risque de contamination. [74]

Comme pour tout médicament, le contrôle qualité des poches ainsi formées doit pouvoir être réalisé avant la libération du produit fini (II.3.2.3 et II.3.2.4).

II.3.2.3. Contrôle qualité des cellules CAR-T

Avant la libération du lot des CAR-T Cells, un contrôle qualité est nécessaire, comme pour chaque médicament produit et prêt à être mis à disposition.

Au vu de la complexité de ce traitement, le contrôle qualité consiste en la mesure de la bioactivité de l'échantillon testé comprenant environ 10^{10} cellules, la quantité de l'échantillon dépendant de la quantité de cellules transformées dans la poche finale. L'échantillon étant développé à partir des cellules du patient hautement purifiées – c'est-à-dire contenant uniquement des lymphocytes T – et voué à être administré à ce même patient, ces tests consistent surtout en un contrôle de la stérilité par culture cellulaire [75].

Au-delà de la stérilité de l'échantillon, un des critères de libération majeur est également l'absence de répllication de virus. Ces micro-organismes seront identifiés grâce à une technique d'amplification génique permettant de mettre en évidence les éventuelles séquences d'ADN des virus existants nommée qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction).

Enfin, il est primordial de s'assurer de l'expression du récepteur chimérique à la surface des cellules CAR-T. Ce récepteur est la clé de l'efficacité du médicament. Le niveau de transduction de la séquence génique du récepteur sera alors mesuré, accompagné d'un test d'immunophénotypage afin de déterminer la présence des récepteurs antigéniques à la surface des cellules modifiées.

La complexité de ces méthodes d'activation réside dans le fait qu'elles restent pour le moment peu standardisées. Les poches qui ne remplissent pas ces requis de qualité sont alors considérées « *out of specification* » ou « non-conformes aux spécifications requises ». Si le laboratoire ne dispose plus de cellules du patient, une discussion doit s'établir entre le laboratoire et le professionnel de santé afin d'informer sur la qualité de la poche obtenue. [74]

Une fois le contrôle qualité effectué, le produit peut alors être libéré afin de retourner au centre hospitalier, et surtout auprès du patient (II.3.2.4).

II.3.2.4. Production et libération de produit fini

Parmi les fabricants de CAR-T Cells ayant reçu une AMM, seul Novartis impose une conservation des cellules cryopréservées sous forme de suspension au sein de l'hôpital. Il est indiqué que le nombre de globules blancs, nommé *White Blood Count*, doit être égal à $1.0 (0.5-2.0) \times 10^8/\text{mL}$. Les laboratoires ont établi la quantité de cellules requises pour chaque spécialité développée : ainsi, en fonction de la masse corporelle du patient ainsi que de l'indication ciblée, la quantité de cellules varie entre $1,2 \times 10^6$ à 6×10^6 pour Kymriah® et de 2×10^6 à 2×10^8 pour Yescarta® [45], [46]. Lorsque ce nombre est atteint, les cellules sont alors congelées avant d'être plongées dans de l'azote en phase liquide à -120°C .

Cette libération survient la plupart du temps environ quatre semaines après la cytophérèse. Pendant cette période, le patient est soumis à une chimiothérapie lymphodéplétive (voir rubrique 2.3.3.2).

Une fois ces étapes de transformation des cellules et de production de la poche de CAR-T Cells réalisées, la poche va alors transiter au sein de différents services de l'hôpital. Ce circuit aura été qualifié au préalable par le laboratoire et les instances gouvernementales (II.3.3).

II.3.3. Circuit du médicament de thérapie génique à l'hôpital

La réglementation complexe encadrant les CAR-T Cells délimite en grande partie les processus de fabrication et de distribution de ces médicaments. L'organisation mise en place entre l'hôpital, le laboratoire et le patient doit d'une part répondre à la réglementation Européenne et, d'autre part, aux exigences nationales relatives aux MTI vues précédemment.

Ces médicaments sont soumis à prescription hospitalière par des spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang. Les hôpitaux souhaitant

prescrire et délivrer un tel médicament doivent obtenir au préalable une autorisation permettant l'utilisation, la conservation, et la manipulation de thérapie génique.

Il existe plusieurs critères à prendre en compte pour ces centres, qui font écho aux différentes étapes du parcours patient vues précédemment. Le centre hospitalier doit alors suivre les critères d'autorisation de prélèvement des cellules (II.3.3.1.1), les critères d'autorisation de transport des cellules (II.3.3.1.2) ainsi que les critères d'autorisation d'administration du produit fini (II.3.3.1.3).

II.3.3.1.1. Critères d'autorisation de prélèvement du produit cellulaire

D'un point de vue réglementaire, les cellules CAR font partie de la classe des médicaments de thérapie innovante. Le 10 avril 2019, a été publié au Journal Officiel un arrêté limitant l'utilisation des médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues. Cet arrêté du 28 mars 2019, modifié par l'arrêté du 8 août 2019, encadre le prélèvement et l'administration des médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés afin de les limiter aux établissements répondant à certains critères définis, en application des dispositions de l'article L.1151-1 du Code de la Santé Publique. [76], [77]

Ainsi, concernant le prélèvement de ces lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par cellules CAR-T autologues, les établissements doivent répondre à l'ensemble des critères suivants :

« - l'établissement de santé ou la structure est autorisé à pratiquer les greffes de cellules souches hématopoïétiques conformément au 8° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique ;

- l'établissement de santé ou la structure dispose, éventuellement par convention avec un autre établissement ou structure, d'une unité autorisée conformément à l'article R. 1242-8 du code de la santé publique à effectuer le prélèvement par aphérèse des cellules à des fins thérapeutiques. L'établissement de santé organise notamment la

conservation des cellules dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'autorisation de mise sur le marché. » [76]

Le produit cellulaire sera alors collecté par cytophérèse, au sein de l'unité de cytophérèse de l'hôpital ou via un site de l'Etablissement Français du Sang (EFS). S'il s'avère que le personnel d'un établissement de transfusion sanguine réalise dans un établissement de santé des prélèvements de cellules CAR-T, une convention entre l'établissement de transfusion sanguine et l'établissement de santé doit fixer les conditions d'exercice de cette activité. De façon préalable au prélèvement, l'établissement devra disposer d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'Agence Régionale de Santé (ARS) après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine (ABM). [78]

L'autorisation de prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques demandées par les établissements sera adressée par l'ANSM. L'établissement demandeur doit justifier et détailler l'organisation et l'exécution des opérations de prélèvement. Cette organisation doit être conforme aux règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellules définies par la Décision du 27 octobre 2010 et modifiées par la Décision du 5 mai 2017 du directeur général de l'ANSM. [79]

Ces bonnes pratiques prévoient notamment que le prélèvement soit effectué par le personnel de l'établissement nécessaire et habilité, et notamment un médecin nommément désigné, responsable de l'activité de prélèvement. Ce médecin référent est en charge de la mise en œuvre des bonnes pratiques de prélèvement, de la qualité et de la sécurité des tissus et de l'actualisation des connaissances dans les domaines médico-techniques. [79]

Les requis concernant les infrastructures cliniques empruntent beaucoup de caractéristiques à l'organisation des programmes de greffe des cellules hématopoïétiques : l'établissement doit disposer de locaux et du matériel adapté au prélèvement du produit cellulaire, ainsi que des locaux de conservation et de stockage adapté. Ces infrastructures garantissent la qualité et la traçabilité des produits stockés. Le déroulement des activités est régi par un système de gestion de la qualité

mis en place par l'établissement, en ligne avec les exigences relatives aux autorisations des produits délivrés. [79]

A la suite du prélèvement de cellules, le centre doit également être habilité à transporter ces cellules afin de les mener à leur lieu de production (II.3.3.1.2).

II.3.3.1.2. Critères d'autorisation de transport du produit cellulaire

Le produit d'aphérèse est stocké au sein d'une Unité de Thérapie Cellulaire. Ce service est formé et habilité à manipuler le produit d'aphérèse avant envoi au laboratoire. Les médecins exerçant au sein de cette unité ont en charge l'examen de la qualité du produit avant cryopréservation. Si le produit d'aphérèse ne présente pas une qualité suffisante ou une quantité inférieure aux requis du laboratoire, le produit d'aphérèse ne pourra être cryopréservé dans les cuves à azote.

Cette unité a également à sa charge la responsabilité de l'envoi de ces cellules au laboratoire et doit pour cela obtenir de l'ANSM une autorisation d'exportation de ces produits cellulaires. Les hôpitaux ou EFS dans lesquels est prélevé le produit de cytophérèse se retrouvent ainsi dans une position de « fournisseur ». A ce titre, ces centres se doivent de suivre la réglementation et les exigences appliquées par les industriels détenteurs de l'AMM obtenue ou à venir pour le CAR-T Cells concerné. [80] Une des exigences réside dans l'accréditation selon le référentiel FACT- JACIE du programme de greffes de cellules hématopoïétiques (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) - Joint Accreditation Committee of the International Society for Cell Therapy and EBMT (JACIE)). Ces standards permettent de confirmer la présence d'un système de management de la qualité certifié pour ce fournisseur en ce qui concerne la collecte, le stockage et le transfert de ces produits d'aphérèse. Ce statut de fournisseur de matières premières impose également au laboratoire une obligation réglementaire d'audit du site d'aphérèse afin de s'assurer de la qualité de la matière première fournie. [70]

Les laboratoires commercialisant des CAR-T Cells possèdent en grande majorité des usines de transformation de ces thérapies localisées aux États-Unis. Ces sites de fabrication sont également appelés CMO (Central Manufacturing Organization).

Une autorisation d'exportation de cellules et tissus est donc nécessaire afin de pouvoir transférer ces cellules cryopréservées. Cette autorisation est accordée à l'Unité de Thérapie Cellulaire en partenariat avec l'unité de cytophérèse, puisque c'est cette dernière qui est détentrice de l'autorisation d'établissement accordée par l'ANSM qui accorde également l'autorisation d'exportation. [80]

Actuellement, les laboratoires tentent de développer des usines de transformation au sein de la Communauté Économique européenne afin de faciliter l'envoi de ces cellules et de réduire le temps de transfert entre l'hôpital et le laboratoire. Ainsi, le laboratoire Novartis a racheté l'usine de bioproduction CELLforCURE aux Ulis (Essone) en France [81]. Le laboratoire Gilead décide de s'aligner sur cette politique de développement européen par le transfert de technologies dans leur usine de bioproduction située aux Pays-Bas. Cette usine est opérationnelle depuis juin 2020. [82]

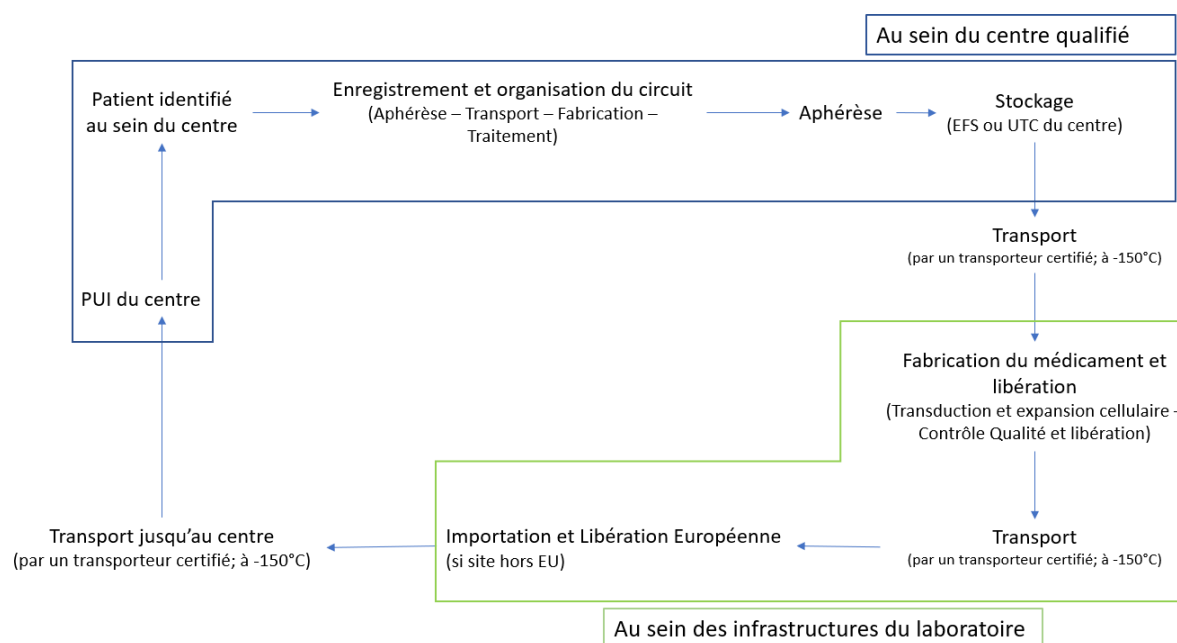


Figure 14 : Schéma représentant le circuit des CAR-T Cells entre le centre qualifié et les CMO du laboratoire.

Cette Figure 14 permet la schématisation du circuit que suivent les cellules du patient : une véritable coordination se crée entre les services du centre hospitalier et les unités de production du laboratoire. La coopération entre ces circuits permet une optimisation de production et délais de livraison du produit fini au chevet du patient.

Cette étape de transport des cellules étant finalisée, le centre doit alors répondre aux critères de manipulation et d'administration du produit (II.3.3.1.3).

II.3.3.1.3. Critères d'autorisation d'administration du produit cellulaire

L'administration de ces cellules CAR-T impose également un nombre de critères importants aux établissements prêts à assumer cette administration.

Selon l'arrêté du 28 mars 2019, modifié par l'arrêté du 8 août 2019, l'établissement doit répondre aux critères suivants : [76], [77]

- L'établissement est agréé à l'utilisation confinée d'organisme génétiquement modifié de la classe 1 et 2, par le MESRI, après avis du Haut Conseil des biotechnologies,
- L'établissement de santé dispose d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) permettant l'approvisionnement, la gestion, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des MTI. Elle organise dans ses locaux la réception, la conservation et la mise en forme en vue de l'administration au patient avant délivrance et transport dans les conditions spécifiées par l'AMM. Le cas échéant, si la PUI ne dispose pas de l'ensemble des moyens en personnel, locaux ou équipements, elle peut confier la conservation ou la mise en forme à une unité de thérapie cellulaire (UTC) autorisée par l'ANSM. Une convention définit alors les responsabilités respectives ; organisant en particulier l'ensemble des étapes du circuit du médicament, afin d'en garantir la qualité et la bonne administration,
- L'établissement dispose d'équipes pluridisciplinaires (médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques) préalablement formées à la réception, conservation, manipulation, transport et administration des CAR-T Cells et d'OGM ainsi qu'au suivi des patients,
- L'établissement dispose sur place d'une unité de soins intensifs (USI) d'hémo-oncologie reconnue par l'ARS,
- L'établissement permet une accessibilité sur place et permanente à une activité de réanimation médicale,
- L'établissement dispose d'un service de neurologie reconnu par l'ARS,

- L'établissement dispose sur place de plateaux techniques utilisés permettant la réalisation d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM),
- L'établissement dispose de protocole pour la réalisation d'une IRM cérébrale sur place. Il organise ses activités cliniques pour permettre à un radiologue d'interpréter sans délai l'IRM,
- L'établissement organise ses effectifs pour permettre une coordination immédiate et permanente entre les hémato-oncologues, les réanimateurs et les neurologues formés à l'administration de CAR-T Cells. Les effectifs médicaux doivent être suffisants pour permettre une permanence médicale en toutes circonstances. Les réanimateurs doivent avoir une pratique régulière de l'intervention auprès de patients atteints d'hémopathies malignes,
- L'établissement identifie les consultants en neurologie et les modalités de leurs interventions pour une évaluation rapide des patients,
- L'établissement a à disposition et prêts à l'emploi un stock suffisant de tocilizumab, médicament précisé par l'AMM des CAR-T Cells.

Ces critères permettent la convergence des critères utilisés par les laboratoires afin de désigner les centres d'essais cliniques et, à terme, les centres destinés à administrer les CAR-T Cells après obtention de leur AMM.

Ainsi, est défini par cet arrêté le circuit des cellules CAR-T, impliquant de multiples services hospitaliers notamment le service où aura lieu l'aphérèse, le laboratoire de thérapie génique ou l'unité de thérapie cellulaire, la pharmacie à usage intérieur, le service clinique où aura lieu l'injection et le service de réanimation dans certains centres hospitaliers.

Ce circuit est obligatoirement défini pour chaque centre et inclut dans le dossier d'accréditation du centre en vue de l'utilisation des CAR-T Cells.

Une fois l'ensemble de ces critères remplis, le centre peut alors prétendre à la qualification de ces services pour procéder à la prescription et à l'administration des CAR-T Cells. Cette qualification s'effectue en parallèle d'une formation par le laboratoire et d'une déclaration auprès des autorités compétentes (II.3.3.1.4).

II.3.3.1.4. Qualification des centres

La qualification des centres est effectuée par le laboratoire et est divisée en plusieurs étapes. Pour la qualification des centres autorisés à dispenser les médicaments Yescarta® et Kymriah®, les laboratoires Gilead et Novartis organisent en premier lieu une réunion préliminaire, suivi de l'organisation d'un audit qualité par le laboratoire au sein de l'hôpital. L'accréditation de l'hôpital est également précédée d'une visite des installations et des services amenés à recevoir les spécialités Yescarta® et Kymriah® [83].

Les établissements de santé éligibles doivent en parallèle se déclarer auprès de leur autorité de tutelle, représentée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) comme le prévoit l'article 2 de l'arrêté du 8 mars 2019. L'ARS se charge alors des contrôles relatifs au respect des critères et conditions du présent arrêté. [76]

Le laboratoire s'assure également de la traçabilité du médicament en organisant régulièrement des formations au sein des services hospitaliers. Ces formations ciblent la manipulation, le conditionnement, la réception, la décongélation et l'administration de ces thérapies géniques.

L'objectif principal est de permettre au personnel soignant un entraînement et une qualification nécessaire à la dispensation de ces thérapies grâce notamment à des tests à blanc avant expédition. Cette qualification certifie également pour le laboratoire l'assurance d'un produit d'aphérèse de qualité suffisante (voir point II.3.3.1.1 relatif au statut de fournisseur que détient le centre d'aphérèse envers le laboratoire).

Cette qualification est accompagnée d'un remis prévu dans le Plan de Gestion de Risques (PGR) des spécialités commercialisées (Yescarta® et Kymriah®). Ce PGR définit des mesures additionnelles de réduction du risques (MARR), parmi lesquelles est demandé le développement d'un guide de formation précisant les modalités de réception, de conservation, de manipulation, de décongélation et d'administration des poches de Yescarta® et de Kymriah®. Ainsi, ces spécialités ne seront délivrées qu'aux centres qualifiés, uniquement après la réalisation de ce programme éducationnel par l'équipe pluridisciplinaire destinées à prendre en charge le médicament. [51], [52]

A la suite de cette qualification, l'industriel s'assure que les formations sont effectuées et comprises. Le circuit de réception, stockage, manipulation et décongélation du CAR- T Cells est établi au sein du centre et garantit la qualité du produit à administrer. De manière complémentaire à l'autorisation de l'ARS, l'industriel rend le centre hospitalier apte à utiliser et administrer les CAR-T Cells.

Une fois le circuit hospitalier établi, et que les cellules sont produites, le parcours du patient doit également être structuré en parallèle. Ces étapes s'organisent après l'aphérèse, pendant que les cellules sont envoyées en production. En attendant le retour de la poche, le patient suit alors le protocole de traitement qui lui permettra de potentialiser les effets des CAR-T Cells (II.3.4).

II.3.4. Activité clinique en vue de l'administration au patient

A l'issue de l'aphérèse, l'organisation des soins doit se déployer autour du patient, et ce, grâce à une équipe multidisciplinaire composée des différents services du centre hospitalier qualifié. En parallèle de la fabrication du médicament grâce au produit cellulaire, le parcours du patient s'inscrit en différentes étapes. Il est indispensable que le patient comprenne ce parcours dont les étapes sont longues et invasives (Figure 15).

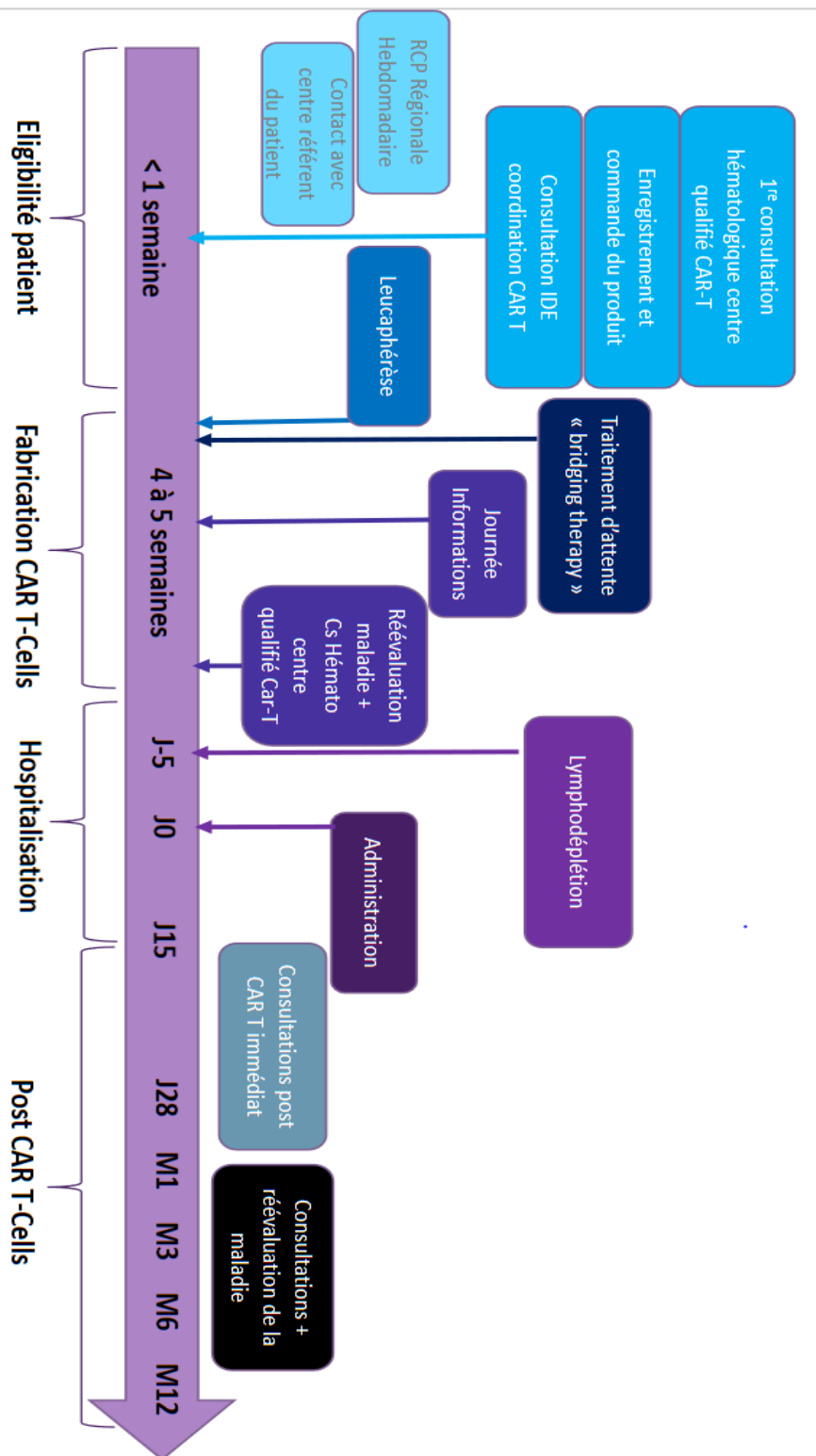


Figure 15 : Le parcours d'un patient lors d'un traitement par CAR-T Cells [84]

II.3.4.1. Chimiothérapie lymphodéplétive

A la suite de l'aphérèse (étape décrite en partie II.3.2.1), il est nécessaire que l'état du patient reste stable en attendant la fabrication du médicament à partir de la poche de cellules extraites. Le patient suit alors un traitement d'entretien appelé « bridging therapy » pendant trois à quatre semaines. Ce traitement sera stoppé juste avant l'étape de Chimiothérapie lymphodéplétive.

Cette chimiothérapie reconditionnante ou chimiothérapie lymphodéplétive est souvent constituée de cyclophosphamide (agent alkylant administré à une posologie de 500 mg / m² par jour pendant 2 jours pour les patients atteints d'une LAL ou 250 mg / m² par jour pendant 3 jours pour les patients atteints d'un LDGCB) et de fludarabine (lymphocytotoxique administré à une posologie de 30 mg / m² par jour pendant 4 jours pour les patients atteints d'une LAL à cellules B ou 25 mg / m² par jour pendant 3 jours pour les patients atteints d'un LDGCB). L'utilisation de ces deux composants permet une bien meilleure expansion et persistance des CAR-T Cells dans l'organisme et que la proportion de réponse complète post-infusion plus élevée comparée aux cas des patients ayant reçu une chimiothérapie avec cyclophosphamide seule ou cyclophosphamide et étoposide. [63]

La chimiothérapie lymphodéplétive permet de préparer et de potentialiser l'activité des CAR-T Cells par plusieurs mécanismes. L'objectif principal est d'initier la déplétion des lymphocytes sains afin de créer de l'espace pour la prolifération des lymphocytes transformés présents dans la poche des CAR-T Cells.

De plus, en causant une lymphodéplétion, cela provoque l'augmentation des cytokines homéostatiques comme l'IL-15 qui permettent la prolifération future des CAR-T Cells. Cette chimiothérapie permet de décroître les cellules immunosuppressives comme les cellules T régulatrices et les cellules suppressives dérivées de la lignée myéloïde, qui pourraient supprimer la prolifération et la fonction des CAR-T Cells. En dernier lieu, elle permet d'avoir un effet antitumoral et permet la réduction de la tumeur. [74]

Cette combinaison permet d'atteindre un taux de lymphocytes inférieur à 1000 cellules/ μ L avant l'administration des CAR-T Cells.

Une fois le protocole de chimiothérapie infusé, et la poche de CAR-T Cells revenue au sein du centre, l'étape suivante est la perfusion du médicament (II.3.4.2).

II.3.4.2. Infusion du CAR-T

Après transformation, le produit fini est retourné à l'hôpital pour être administré au patient pour lequel il a été fabriqué.

D'un point de vue réglementaire, il s'agit alors d'un médicament dont la conservation et la dispensation relève de la responsabilité du pharmacien hospitalier exerçant au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) suivant le règlement 2007/1394/CE. [22] Le personnel de la pharmacie amené à prendre en charge ce médicament doit également être formé à la réception, à la cryopréservation à la décongélation et à la perfusion de ce produit particulier. Il est ainsi important d'envisager la manipulation du produit sous une hotte à flux d'air laminaire, étant donné le risque microbiologique de ce médicament et le risque important d'exposition du personnel. [85]

Le produit étant cryoconservé, le respect de la chaîne du froid est également du ressort du pharmacien hospitalier. Cette étape nécessite l'achat d'un bain-marie par la PUI afin d'amener le produit à une température de 37°C. La décongélation du produit ne s'effectuera qu'après avoir reçu le feu vert du service de soin dans lequel réside le patient, ainsi qu'après l'étape d'identitovigilance consistant en la vérification par deux personnes de l'identité du patient, et notamment de la concordance de cette identité entre la poche reçue et la prescription de l'hématologue. [85]

Le délai entre la décongélation et la fin de l'administration est d'environ 30 minutes. Il est donc primordial qu'une véritable coordination s'instaure entre la PUI et le service de soin afin d'éviter toute perte de produit. La décongélation peut alors être réalisée au sein de la PUI comme décrit précédemment, ou directement au lit du patient afin de limiter la contrainte de temps qu'entraîne la décongélation. Le transport entre la PUI et le service est maîtrisé, et l'heure de réception est tracée. Cependant, la température durant le temps de transport n'est pas obligatoirement monitorée puisque le délai est normalement très court. [85]

Une prémédication à base de paracétamol et d'un antihistaminique H1 peut être administré au patient dans l'heure précédant la perfusion. Cette prémédication permet de réduire les risques potentiels liés aux réactions aiguës suite à cette perfusion.

Après vérification répétée de l'identité au lit du patient, l'infusion du CAR-T Cell pourra être effectuée, le plus souvent au sein des services d'hématologie et de réanimation. La totalité du contenu de la poche doit être administrée en 30 minutes. Cette poche sera ensuite rincée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% afin de s'assurer que la totalité des cellules aient été administrées au patient.

Une fois la perfusion de la poche réalisée, tous les déchets ayant servi à la manipulation ou à la perfusion du médicament doivent suivre un protocole d'élimination spécifique (II.3.4.3).

II.3.4.3. Élimination du déchet

Comme décrit précédemment, les CAR-T Cells sont classés comme OGM de classe C1. La qualification d'OGM implique une élimination conforme aux réglementations définies par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR) ainsi que par le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) [69]. Ces deux instances délivrent une autorisation de 5 ans au centre de soin habilité à délivrer des CAR-T Cells.

Les déchets doivent suivre la filière DASRI avec mention OGM, le nom du service et le nom du responsable. En plus des déchets directement liés au médicament (poche, cathéter), les déchets incluent également des éléments plus indirects (gants, blouses, masques).

Concernant les traitements non administrés, ceux-ci pourront être repris par le laboratoire, ou éliminés également par la filière DASRI avec la mention OGM selon l'accord du laboratoire. [69]

La perfusion étant réalisée, il faut à présent surveiller la survenue potentielle des effets indésirables les plus graves qui peuvent se déclarer quelques heures ou quelques

jours après la perfusion (II.3.5). Cette survenue rapide et inopinée explique que le patient soit gardé en observance pendant 14 jours après la perfusion.

II.3.5. Effets indésirables suite à l'administration de CAR-T Cells

Une fois l'infusion réalisée, le patient sera suivi par un neurologue et un infectiologue afin d'anticiper le risque d'effets indésirables. Ce suivi est nécessaire pour assurer la sécurité de la thérapie.

L'hospitalisation du patient durera 10 jours post-infusion, mais il est demandé de rester à proximité de l'hôpital pendant 4 semaines après la perfusion. Chaque laboratoire a développé plusieurs documents de minimisation de risques inclus dans le Plan de Gestion de Risques européen. Certains de ces documents sont à destination des patients et permettent de les sensibiliser sur l'importance du traitement qu'ils s'apprêtent à recevoir ou qu'ils ont reçus. Ces documents constituent un véritable programme éducationnel pour les patients afin de leur donner les clés pour reconnaître un effet indésirable lié à la thérapie et réagir au plus vite. [51], [52]

En lien avec leur complexité et leur mécanisme d'action, les CAR-T Cells présentent comme tout médicament des effets indésirables notables. Les principales complications observées sont les syndromes de relargage des cytokines (II.3.5.1) entraînant par la suite des troubles hématologiques de la lignée B (II.3.5.1.1), et les complications neurologiques (II.3.5.2). Généralement, ces effets secondaires sont réversibles mais peuvent se compliquer et entraîner le décès du patient. L'objectif de cette sous-partie est de décrire ces effets secondaires les plus fréquents après l'administration des cellules CAR-T et leur prise en charge.

II.3.5.1. Le syndrome de relargage des cytokines

Le syndrome de relargage des cytokines surviennent dans les premiers jours après la perfusion des CAR-T [66], dans un délai médian de 5 jours avec un pic lors de la deuxième semaine post-injection [86]. Ce SRC constitue l'effet indésirable le plus fréquent après injection de CAR-T Cells : environ 20% à 50% des patients présentent

un SRC sévère après l'injection des cellules CAR-T. [87] Le risque de SRC est directement lié à l'étendue de la masse tumorale et augmente avec l'âge.

Il s'agit d'un mécanisme toxique résultant d'une très forte activation immunitaire, conséquence de l'activation des cellules CAR-T après reconnaissance de l'antigène tumoral. Cette reconnaissance entraînera le relargage de cytokines et de chimiokines. On relèvera notamment la présence d'IFN- γ , GM-CSF, IL-10, IL-6 [86]. L'activation des cellules mononuclées et dendritiques vont également à leur tour relarguer un grand nombre de cytokines. La manifestation du SRC peut être isolée ou associée à d'autres effets indésirables tels qu'une toxicité neurologique.

Le SRC se caractérise par une fièvre très fréquente, des frissons et tremblements, une hypotension ainsi qu'une mauvaise tolérance hémodynamique et respiratoire. Cependant, le diagnostic différentiel de ce syndrome fébrile est le sepsis, une antibiothérapie probabiliste est donc nécessaire. Le SRC peut également être à l'origine d'une toxicité sur différents organes et peut ainsi entraîner une cholestase hépatique, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale ou une altération de la fonction myocardique. [88]

La classification Penn Grading Scale développée au sein de l'Université de Pennsylvanie permet de classer le SRC en 4 grades distincts : bénin, modéré, sévère, mise en jeu du pronostic vital [89]. Cette classification est celle utilisée au sein des études pivots des thérapies CAR-T afin de caractériser et quantifier la fréquence de cet effet secondaire.

Le groupe américain CARTOX (CAR-T Cells therapy associated TOXicity working group) a mis en place des recommandations sur la prise en charge des patients traités par CAR-T Cells en fonction de l'âge du patient, de la présence ou non de comorbidités et le développement précoce du SRC (dans les 3 jours après l'injection du CAR-T Cell). Ces recommandations concernent à la fois la prise en charge par des mesures de réanimation, mais également l'usage d'anti-infectieux ou d'anti-pyrétiques (voir Tableau 3).

Étant donné le pic d'IL-6 induit lors de l'expansion des CAR-T Cells, l'utilisation d'anti-IL-6 permet une prise en charge de ce SRC. Ainsi, le médicament ROACTEMRA® (tocilizumab) commercialisé par Roche dans le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde a obtenu le 23 août 2019 une extension d'indication dans la prise en charge du SRC induit par les cellules CAR-T. Son usage ne semble pas altérer l'efficacité des CAR-T Cells. [90]

Grade de SRC	Symptômes	Prise en charge
Grade 1	Fièvre et toxicité d'organe	– le paracétamol doit être utilisé en première intention ; l'ibuprofène peut être envisagé en 2^e ligne en l'absence de contre-indication. – bilan infectieux exhaustif. – antibiothérapie probabiliste et G-CSF si neutropénie. – hydratation IV. – prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. – utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] en cas de fièvre persistante > 3 jours.
Grade 2	Hypotension	– mise en place des mesures décrites pour le SRC grade 1. – remplissage vasculaire. – utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] en cas de persistance d'une hypotension malgré remplissage. L'injection de Tocilizumab peut être renouvelée après 6 h si persistance de l'hypotension. – en cas de persistance de l'hypotension après 2 injections d'anti-IL-6 : transfert du patient en unité de soins intensifs et début des traitements vasopresseurs. – chez les patients à haut risque[§] ou en cas de persistance d'une hypotension après 2 injections d'anti-IL-6 : indication à débuter un traitement par dexaméthasone 10 mg/6 h IV.
	Hypoxie	– oxygénothérapie. – indication à un traitement par anti-IL-6 +/- corticoïdes selon les recommandations décrites dans le paragraphe hypotension.
	Toxicité d'organe	– prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. – indication à un traitement par anti-IL-6 +/- corticoïdes selon les recommandations décrites dans le paragraphe hypotension.
Grade 3	Hypotension	– remplissage vasculaire et traitement anti-IL-6 selon les recommandations décrites pour le SRC grade 2. – transfert en unité de soins intensifs +/- traitement vasopresseur – en cas de persistance d'une hypotension après 2 injections d'anti-IL-6 : indication à débuter un traitement par dexaméthasone 10 mg/6 h IV avec possibilité d'augmenter la posologie à 20 mg/6 h.
	Hypoxie	– oxygénothérapie au masque ou ventilation non invasive. – utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + dexaméthasone + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus
	Toxicité d'organe	– prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. – utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + corticoïdes + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus
Grade 4	Hypotension	– remplissage vasculaire et traitement anti-IL-6, agents vasopresseurs selon les recommandations décrites pour le SRC grade 3. – méthylprednisolone 1 g/jour IV
	Hypoxie	– ventilation mécanique – utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + dexaméthasone + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus
	Toxicité d'organe	– prise en charge symptomatique des toxicités d'organe selon les guidelines. – utilisation du Tocilizumab[#] ou du siltuximab[*] + corticoïdes + soin de support selon les modalités décrites ci-dessus

: tocilizumab IV : posologie de 8 mg/kg avec injection de maximum 800 mg par dose.

* : siltuximab IV : posologie de 11 mg/kg.

§ : Patients à haut risque de SRC grave : masse bulky, patient comorbides, patients développant un SRC précoce (≤3 jours après l'injection de CAR T-cells).

IL-6 : interleukine 6, IV : intraveineux, SRC : syndrome de relargage cytokinique.

Tableau 4 : Recommandations du CARTOX group sur la prise en charge du SRC post-injection de CAR-T Cells [87], [88]

II.3.5.1.1. Les troubles hématologiques et la lymphopénie B

Le relargage cytokinique massif et le syndrome d'activation macrophagique sont des effets indésirables sévères, souvent en lien avec l'étendue de la masse tumorale.

On observera une toxicité croisée de la part de ces antigènes chimériques s'attaquant aux cellules non tumorales exprimant les antigènes cibles. Cet effet se nomme effet

on-target/off tumor et se traduira par une lymphopénie B profonde et une hypogammaglobulinémie.

Cette aplasie des cellules B sera retrouvée chez tous les patients ayant reçu un traitement par cellules CAR-T anti-CD19. En effet, cet antigène sera partagé par les lymphocytes B normaux et les cellules tumorales [66]. L'aplasie B et l'hypogammaglobulinémie peuvent être en partie contrôlés par une thérapie de substitution en immunoglobulines en IV afin de maintenir un taux d'IgG stable.

Afin de maîtriser la toxicité hématologique de ces thérapies, il est envisagé d'utiliser une voie d'administration intra-tumorale plutôt que intraveineuse, de réduire la dose de cellules injectées ou en utilisant la technique d'injection de gènes suicides qui permettront l'élimination des cellules modifiées en cas d'apparition d'effets secondaires [91].

Selon les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, la prescription de ces thérapies est limitée aux hématologues qualifiés dans les thérapies géniques. Leurs équipes sont formées à la prise en charge et au suivi des effets indésirables pouvant survenir à l'administration du produit.

II.3.5.2. La toxicité neurologique

Cet effet indésirable est observé chez 11% des patients dans les 3 jours après administration de CAR-T Cells. Elle demeure néanmoins d'apparition plus tardive que le SRC [64]. Cette toxicité neurologique et symptômes encéphalopathiques sont regroupés sous le terme de Syndrome Encéphalique associés aux CAR-T Cells (CRES).

Les cellules CAR-T vont traverser la barrière hémato-encéphalique et seront alors détectées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) dans 98% des cas. L'activation de l'endothélium cérébral entraîne la perméabilisation de la barrière hémato-méningée : on retrouvera alors également des cytokines pro-inflammatoires dans le LCR. Cette toxicité se traduira par des signes cliniques variables tels qu'une confusion, une obnubilation, des délires ou une aphasie [66]. Les symptômes de CRES peuvent

apparaître dans une phase précoce dans les cinq jours suivant l'injection, ou dans une phase plus tardive, trois à quatre semaines post-injection.

Le choix de la molécule de signalisation semble avoir un impact sur l'incidence de ce CRES. : dans l'étude ZUMA-1 évaluant l'utilisation de Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), CAR-T Cells anti-CD-19 ayant pour molécule de signalisation le CD-28, le taux de neurotoxicité de grade 3 et 4 était respectivement de 29% et 55%. Alors que dans les études JULIET et ELIANA, études pivots de Kymriah® (tisagenlecleucel) – anti-CD19 ayant pour molécule de co-stimulation le 4-1BB, ces taux étaient respectivement de 7,2% et 4,50%. [92], [93]

Même si aucun traitement spécifique n'existe pour la prise en charge de cet effet indésirable, cette neurotoxicité sera réversible dans la plupart des cas. Cependant, elle constitue l'effet indésirable qui inquiète le plus les patients : l'atteinte neuroméningée est très souvent associée à la crainte de la déficience mentale. Le fait que cet effet indésirable soit mentionné et expliqué dans les documents de minimisation de risques permet une meilleure éducation du patient et des tiers afin de rassurer mais aussi de mieux prendre en charge cet effet indésirable dès l'apparition des premiers signes cliniques.

Comme indiqué au cours de cette partie, ces effets indésirables surviennent dans les quelques jours après la perfusion de CAR-T Cells. Cependant, puisqu'il s'agit d'une nouvelle thérapie, il est nécessaire de suivre les patients ayant reçu cette thérapie sur une période beaucoup plus longue afin d'identifier ces patients et de s'assurer de la bonne tolérance du produit au fur et à mesure des années (II.3.6).

II.3.6. Suivi

Étant donné que les cellules CAR-T représentent un nouvel arsenal thérapeutique, et que les deux seuls traitements actuellement sur le marché (Kymriah®, Novartis et Yescarta®, Gilead) n'ont été évalués uniquement sur la base de résultats d'études de phase II (respectivement les études pivots ELIANA et ZUMA-1), une surveillance renforcée post-commercialisation est nécessaire. Ainsi, l'EMA a mis en place

plusieurs mesures afin d'encadrer la récolte de données à plus long terme (II.3.6.1.1), qui se déclinent également au niveau français (II.3.6.1.2).

II.3.6.1.1. Lignes directrices européennes

Les lignes directrices encadrent le suivi à long terme des patients ayant reçu une thérapie génique (*Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal product*). L'*European Blood and Marrow Transplantation registry* (EBMT) est le registre mis en place afin de collecter les données de suivi sur 15 ans des patients traités par CAR-T Cells et de s'assurer de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des cellules CAR-T commercialisées. Ce guide a été mis en place pour permettre la récolte et le suivi des effets indésirables post-perfusion de CAR-T Cells survenant à plus ou moins long terme, de suivre ainsi leur efficacité et de s'assurer de leur innocuité. Un des objectifs principaux est également de déterminer l'innovation de ces traitements en comparaison aux alternatives existantes et aux traitements actuellement recommandés pour ces pathologies.

Le registre EBMT consacré à la Thérapie Cellulaire a été mis à jour afin de récolter ces données conformément aux exigences des études PASS (*Post-Authorization Safety Surveillance*). Le CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research* - CIBMTR) remplit ces fonctions de suivi aux États-Unis, de façon similaire au guide européen [70].

Selon les guidelines établies, ce suivi à long terme permettra également de vérifier le potentiel d'intégration chromosomique du gène. D'autres risques autres que les effets indésirables potentiels peuvent survenir une fois la thérapie génique injectée : la persistance du vecteur et sa possible réactivation peut donner lieu à l'apparition d'une infection chronique ou entraîner la distribution de ce vecteur à des tissus non-cibles. La possibilité de recombinaison du vecteur viral peut également être à risque oncogène. Ce suivi à long terme permet la surveillance de l'évolution de ces vecteurs et de constituer un recul de connaissances sur ces nouvelles thérapies.

II.3.6.1.2. Le Registre français DESCAR-T [94]

Au niveau national, à la suite de l'évaluation par la Commission de Transparence en 2018 des deux thérapies CAR-T, la CT avait demandé en 2018 "des données complémentaires et la mise en place d'un registre exhaustif commun aux médicaments CAR-T". [95], [96] Les laboratoires Novartis et Gilead et les experts scientifiques (LYSA, GRAALL, SFCE et SFGM-TC) ont élaboré un registre indépendant commun aux différents CAR-T. Ce registre, appelé DESCAR-T, permet de suivre les patients ayant bénéficié d'un traitement par CAR-T au sein des 19 centres français habilités à administrer ce traitement. Au-delà de la caractérisation du profil de sécurité et d'efficacité des CAR-T expliqué plus haut, il permet également de recenser les patients pour lesquels un traitement par CAR-T Cells a été évoqué au cours du parcours de soins.

Ce registre permet la collecte d'informations de vie réelle des patients éligibles (en intention de traiter) sur une période de 15 ans, et a pour objectif de suivre mille patients, adultes ou enfants, éligibles à un traitement par cellules CAR-T. Le LYSARC est promoteur de cette recherche n'impliquant pas la personne humaine puisqu'elle utilise des données cliniques et médicales déjà présentes dans les dossiers médicaux des patients.

Cependant, après réévaluation des thérapies CAR-T Kymriah® et Yescarta® le 24 mars 2021, la Commission de la Transparence de la HAS a souligné que les données recueillies par ce registre étaient insuffisantes et que ce registre souffre d'une grande immaturité : seulement 11 centres ont été activés, peu de patients ont été inclus au regard du nombre de patients traités, le suivi se révèle très court (3,3 mois en moyenne) et de nombreuses données ne sont pas monitorées. Ces données n'ont alors pas permis de lever les incertitudes qui planaient depuis la première évaluation de ces CAR-T, ni de confirmer les résultats obtenus par les études pivots de ces deux traitements. La Commission a alors appelé à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité. Une réévaluation dans un délai maximal de deux ans sera réalisée.[97]–[99]

Ce suivi permet une traçabilité de la sécurité à long terme de ces thérapies. Mais la plupart des effets indésirables graves arrivent dans un délai très court après la perfusion. Voici leur présentation, leur incidence et leur prise en charge.

Ces différentes étapes développées au sein de cette sous-partie permettent un aperçu clair des circuits parallèles de la prise en charge du patient, de l'organisation de l'hôpital et du transport et de la fabrication de ces cellules en CAR-T Cells. Ce circuit complexe a été mis en place pour la première fois au sein des essais cliniques des premiers CAR-T Cells et est encore en cours d'amélioration, même si les premières thérapies sont déjà commercialisées. En effet, le délai entre l'aphérèse et le retour de la poche pourraient être réduit, la prise en charge des effets indésirables et en constante amélioration car la connaissance augmente avec l'expérience, et la performance des laboratoires dans la fabrication des poches ne peut que s'améliorer également : avec l'augmentation de la demande, l'automatisation de certaines étapes peuvent contribuer à diminuer le nombre de poches hors des requis qualité (poches qualifiées de « *out-of-specification* » ou « *out-of-spec* »).

Ainsi, dans la prochaine sous-partie, la revue des différents CAR-T en essais ou commercialisés, permet la mise en lumière de ce circuit et des résultats d'efficacité et de tolérance obtenus par les différentes spécialités (II.4).

II.4. CAR-T en essai et commercialisés en onco-hématologie

Bien que les CAR-T commercialisés en onco-hématologie ou ayant soumis un dossier de demande d'AMM aient une structure similaire, leur parcours de développement et les résultats obtenus ont été assez différents. Nous verrons au sein de cette partie trois exemples de CAR-T Cells anti-CD19 parmi les plus avancés en termes de développement et de commercialisation (II.4.1 ; II.4.2 et II.4.3), puis nous aborderons une courte partie sur les CAR-T Cells allogéniques.

II.4.1. Yescarta® 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®, auparavant KTE-C19, Gilead, USA) est un médicament composé de cellules CAR-T autologues génétiquement modifiées ex vivo grâce à un vecteur lentiviral encodant un fragment d'anticorps ciblant le CD19 et un domaine intracellulaire incluant la co-stimulation CD-28 – CD3ξ [70]. Chaque poche de perfusion contient une dispersion de 2 x 10⁶ cellules CAR-T anti-CD19 / kilogrammes, allant jusqu'à une dose maximale de 2 x 10⁸ cellules /kg.

Ce médicament a été approuvé par la FDA le 18 octobre 2017 dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique et dans le LDGCB issu d'un lymphome folliculaire. L'EMA a approuvé ce médicament uniquement dans ces indications de LDGCB et LMPGCB le 23 août 2018 [100].

L'étude pivot ayant été versée au dossier d'AMM de Yescarta® est l'essai ZUMA-1 (KTE-C19-101) basé sur l'utilisation des cellules KTE-C19 appelées axicabtagène ciloleucel (ou axi-cel) et porté par les laboratoires Kite/Gilead [92]. L'objectif primaire de cet essai de phase I/II est d'évaluer la sécurité d'axi-cel (2 x 10⁶ cellules / kg) ainsi que le taux de réponse au traitement, qu'il soit total ou partiel. Les 111 patients inclus étaient atteints de LDGCB, LMPGCB ou LF transformé répartis en trois cohortes de traitement, et avaient reçus précédemment deux à trois lignes de traitement.

Sur les 111 patients recrutés, axi-cel a été créé pour 110 patients (99%) et administrés pour 101 patients (91%) d'entre eux. Les résultats publiés à six mois ont montré une réponse thérapeutique chez 82% des patients, puis chez 39% des patients après deux ans de suivi. [92]

Concernant la tolérance, 13% des patients ont développé un SRC de grade 4, et des événements neurologiques ont été observés chez 28% d'entre eux. Trois patients sont décédés à l'issue du traitement, à la suite de l'aggravation des effets secondaires.[92]

Le suivi à long terme (après deux ans de suivi) présenté à l'ASH en décembre 2020 confirme ces résultats [101], et s'alignent avec les données de vie réelle disponibles grâce aux études post-autorisations ; indiquant un taux de réponse globale de 82% et un taux de réponse complète de 64% chez 129 patients traités. [102]

II.4.2. Kymriah® 1,2 x 10⁶ - 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion

Tisagenleclecel (Kymriah®, auparavant CTL019, Novartis, Bâle, Suisse) est constitué d'une poche de cellules CAR-T génétiquement modifiées ex vivo grâce à un vecteur lentiviral encodant un récepteur chimérique anti-CD19. Ce récepteur inclue un domaine de co-stimulation 4-1BB - CD3ξ [70]. Ce médicament est indiqué chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus, et également chez les adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique [13]. Nous allons aborder les résultats cliniques obtenus pour ces deux indications.

Ce médicament a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) le 30 août 2017 d'abord pour son indication dans la LAL-B (II.4.2.1), puis Le 1^{er} mai 2018 pour le traitement dans la LDGCB (II.4.2.2). L'European Medicines Agency (EMA) a rendu son approbation pour ces mêmes indications le 22 août 2018. Une troisième indication dans la prise en charge du lymphome folliculaire devrait être soumise à l'EMA courant 2021 : une demande d'ATU d'extension dans cette indication a fait l'objet d'une évaluation par le comité onco-hématologie de l'ANSM lors de sa séance du 18 mars 2021. [103]

II.4.2.1. Résultats cliniques dans la LAL : étude ELIANA (B2202) [104]

L'étude pivot ELIANA, mise en place par le laboratoire Novartis dans la LAL, est une étude de phase II mono-bras menée internationalement (conduite dans 25 centres

dans 11 pays d'Europe, en Amérique du Nord, en Australie et au Japon) sur 92 patients âgés de 3 à 21 ans, présentant une LAL B en rechute ou réfractaire. Les patients ont subi une lymphodépletion par fludarabine et cyclophosphamide suivie d'une injection unique de tisagenleclecel.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le taux de rémission globale (ORR ; overall response rate) au cours des trois mois après l'injection de tisagenleclecel. Ce taux de rémission globale est défini comme le t'aux d'obtention d'une rémission complète ou le taux d'obtention d'une rémission complète avec récupération hématologique incomplète.

Sur les 92 patients inclus, 79 d'entre eux ont reçu une perfusion de tisagenleclecel. A 3 mois, l'ORR a été atteint chez 82% des patients (65 patients) avec 62% des patients (49 patients) en rémission complète et 20% (16 patients) en rémission complète avec récupération hématologique incomplète. Parmi ces 65 patients, le taux de survie sans évènement (Event-free survival – un des critères secondaires de l'étude) a atteint 80% à 6 mois et 66% à 12 mois. La durée médiane de rémission n'a pas été atteinte. La persistance de tisagenleclecel dans le sang a été observée jusqu'à 20 mois. La survie globale évaluée sur les 79 patients ayant reçu l'injection de tisagenleclecel était de 88% à 6 mois et de 76% à 12 mois.

Concernant les effets secondaires, des EI de grade 3 ou 4 supposés liés à l'administration de tisagenleclecel ont été observés chez 73% des patients. 77% des patients ont déclenché un SRC, et 48% d'entre eux ont dû recevoir une injection de tocilizumab pour palier à cet effet. Des évènements neurologiques ont été reportés chez 40% des patients et ont été pris en charge grâce à des soins de support ; aucun œdème cérébral n'a été reporté.

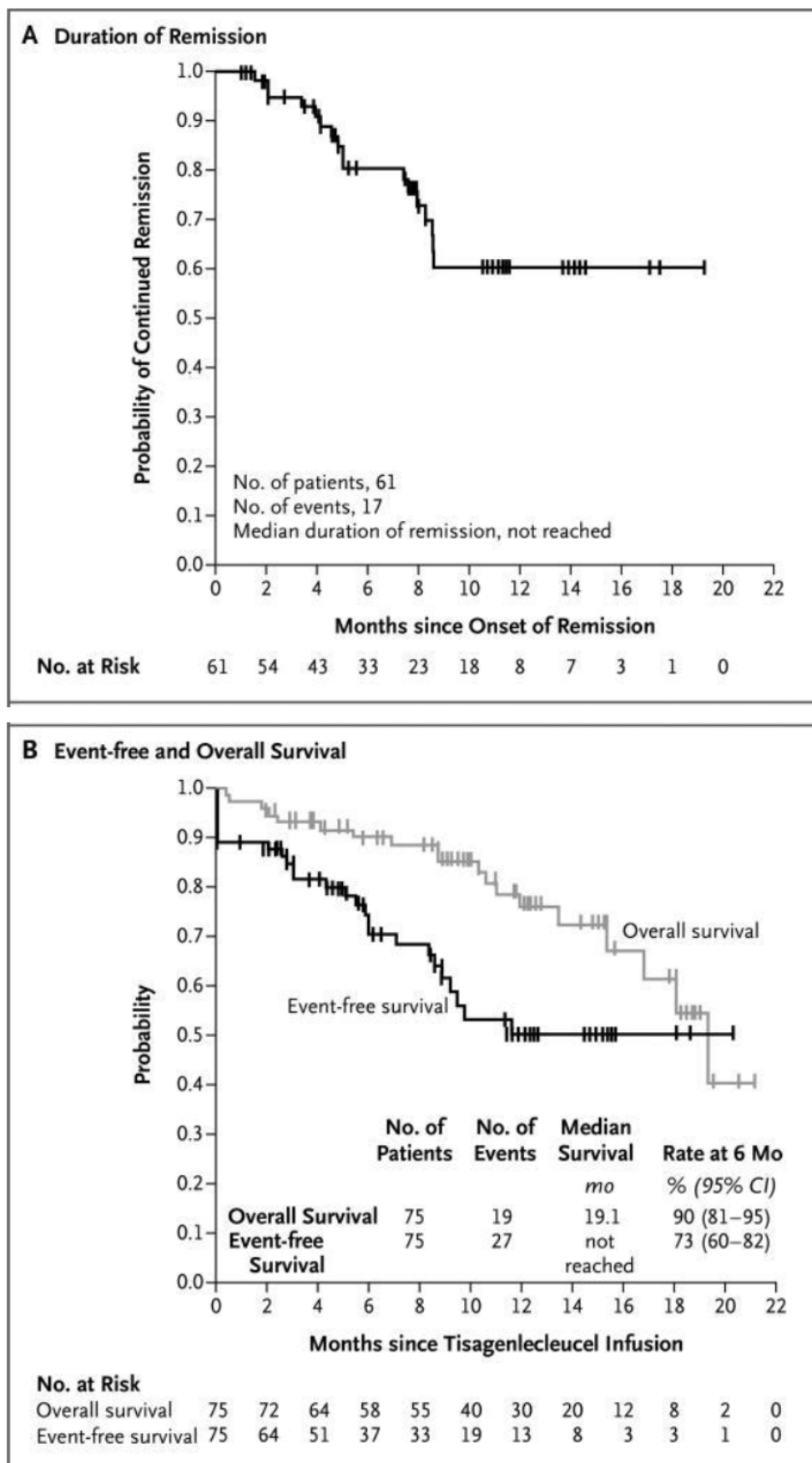


Figure 16 : Durée de rémission, Taux de survie sans événement et survie globale observés dans l'étude ELIANA (B2202)

Ces résultats ont été confirmés par les résultats observés en vie réelle dans les études post-AMM présenté à l'ASH en décembre 2020. Le taux de réponse globale a atteint 85,5% dont 39,5% des patients en réponse complète. [105]

II.4.2.2. Résultats cliniques dans le LDGCB : étude JULIET

Cette étude conduite dans 27 centres et 10 pays (dont un centre en France) est une étude multicentrique de Phase II menée par Novartis, dont l'objectif principal est d'évaluer le tisagenlecleucel chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), ayant déjà été traités par une ou deux lignes de traitement (deux lignes de chimiothérapie ou en rechute après une ASCT). Le critère principal de l'étude est le taux de réponse globale (ORR) et est défini comme la proportion de patients atteignant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) avant progression ou rechute, 3 mois après l'injection.

Avant d'être inclus dans l'étude, une phase de pré-sélection permettant d'obtenir une place pour la fabrication du produit. Puis les patients ont reçu une chimiothérapie d'attente ou de stabilisation avant l'injection du tisagenlecleucel (utilisée chez 91% des patients). Après lymphodéplétion, les cellules CAR-T ont été administrés à dose variable avec une valeur cible entre 1×10^8 et 5×10^8 cellules transduites. L'efficacité et la tolérance ont été évaluées dans une phase de suivi allant jusqu'à 60 mois. L'étude ELIANA se déroulant en même temps, les délais de fabrication des poches ont été hautement allongés par cet essai, portant le délai médian entre inclusion dans l'étude et réinfusion à 54 jours (entre 30 et 357 jours).

Parmi les 165 patients inclus dans l'essai, 111 d'entre eux ont pu recevoir une perfusion de CTL019 avec un suivi médian de 13,9 mois pour l'évaluation de la réponse et de 6,7 mois pour l'évaluation de la survie globale.

L'analyse primaire, après un suivi médian de 5,6 mois, a montré un taux de réponse globale de 53,1% dont 39,5% de RC et 13,6% de RP. Après un suivi médian de 13,9 mois, l'ORR était atteint chez 53,5% des patients avec 40,4% de RC.

Le délai médian entre la perfusion et l'apparition d'un SRC de grade 3 ou 4 (chez 22% des patients selon les critères de l'Université de Pennsylvanie) était de 4 jours, avec une résolution à J30 dans 97% des cas. Une injection de tocilizumab a dû être réalisée chez 14% d'entre eux. Des troubles neurologiques sont survenus chez 21% des patients, dont une intensité de grade 3 ou 4 a été observée chez 13% d'entre eux. Aucun décès n'a été relié à ces SRC ou troubles neurologiques, mais 3 patients sont décédés du à la progression de la maladie. [93]

Les données d'utilisation en vie réelle de Kymriah® consolident ces résultats : lors de la présentation à l'ASH 2020, l'ORR atteignait 61,8%, dont 39,5% en RC et 22,4% en RP. Les résultats chez la population de plus de 65 ans étaient similaires au reste de la population.[105]

II.4.3. Breyanzi®, 1.5×10^6 to 70×10^6 cellules CAR-T, solution pour injection intraveineuse

Lisocabtagene maraleucel (liso-cel ou JCAR-017) est une thérapie CAR-T anti-CD19 développée par les laboratoires Bristol-Myers-Squibb (BMS) en lien avec la firme Juno/Celgene ; pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. Il s'agit d'un CAR-T de seconde génération générée par transduction lentivirale de lymphocytes T autologues, portant un domaine de co-stimulation 4-1BB – CD3 ξ . Cette thérapie a été approuvée par la FDA aux Etats-Unis le 5 février 2021. Elle est actuellement en cours d'évaluation auprès de l'EMA. L'opinion du CHMP est attendu pour l'été 2021. [106]

L'autorisation de liso-cel par la FDA est basée sur les résultats de l'étude de phase I TRANSCEND NHL 001. Les objectifs primaires de cette étude étaient la tolérance liée au traitement et notamment les toxicités entraînant une diminution de la dose administrée, ainsi que le taux de réponse globale (ORR). Les critères secondaires étaient le taux de RC, la durée de la réponse (DOR – Duration of response), la survie sans progression (PFS – Progression Free Survival), la survie globale (OS – Overall Survival) et l'indice de qualité de vie en lien avec la santé du patient.

Cet essai non-randomisé, multicentrique, comporte un design complexe avec plusieurs cohortes notamment avec une cohorte présentant une escalade de dose (« FULL ») et une cohorte centrale dite « core » versée au dossier d'AMM. [107]

Une phase de recherche de dose (Dose Finding Cohort) a évalué une administration de Liso-cel sous trois doses différentes. Les doses DL1S et DL2S ont été choisies pour mettre en place les cohortes d'expansion :

- 5×10^7 cellules (DL1), dose simple (single dose – S), administrée à J1
- 5×10^7 cellules (DL1), double dose (D), administrée à J1 et J14
- 1×10^8 cellules (DL2), dose simple (single dose – S), administrée à J1

Deux cohortes ont alors été établies :

- La cohorte CORE inclut les patients LDGCB de novo, les patients LDGCB transformés d'un LF et les LF de haut grade
- La cohorte FULL intègre les patients de la cohorte CORE et y ajoute les patients LDGCB transformés de LLC et de lymphomes de la zone marginale, les LMPGCB et les LCM. [108]

Le taux de réponse globale était de 73% ; et plus de la moitié des patients (53%) ont obtenu une réponse complète. La durée moyenne de réponse n'a pas encore été atteinte mais cette DOR à 6 mois était égale à 60,4% et égale à 54,7% à 12 mois de suivi. [106]

La survie sans progression (PFS) médiane était de 6,8 mois, avec un taux à 6 mois de 51,4% et un taux de 44,1% à 12 mois. La survie globale médiane était de 21,1 mois, avec un taux de 74,7% à 6 mois et un taux de 57,9% à 12 mois. [106]

Concernant la tolérance du médicament, 79% des patients ont développé un effet indésirable de grade 3 ou 4. Cet EI très grave était une neutropénie dans 60% des cas, une anémie dans 37% des cas, et une thrombocytopénie dans 27% des cas. Sept patients sont décédés suite à ces effets indésirables très graves. Des SRC tout grade ont été observés chez 42% des patients, mais seulement 2% de ces SRC ont dépassé le grade 3. Des événements neurologiques ont été observés chez 30% des patients, avec 10% de grade 3 ou plus. [106]

Cette étude a également montré que l'incidence d'un SRC ou d'un évènement neurologique de grade élevé était plutôt observé chez les patients ayant une charge tumorale importante ou un taux de marqueurs inflammatoires en progression. [106]

Considérant les effets indésirables similaires aux autres CAR-T Cells approuvés, la FDA a exigé la mise en place d'un plan de gestion des risques (*risk evaluation and minitation strategy* (REMS) *program*). Il en sera certainement de même pour l'évaluation européenne. [106]

Ces trois thérapies sont catégorisées comme CAR-T autologues puisqu'elles sont fabriquées directement à partir des cellules du patient et seront réinjectées une fois transformées, à ce même patient. Il existe également des développements en cours de cellules CAR-T allogéniques, fabriquées à partir de cellules de donneur sain (II.4.4). Ce type de CAR-T n'a, pour le moment, donné lieu à aucune autorisation de mise sur le marché, mais il est intéressant d'étudier brièvement leur cas puisqu'à l'avenir ces CAR-T pourraient permettre une industrialisation du circuit et potentiellement de réduire les délais entre l'aphérèse et l'infusion.

II.4.4. Les CAR-T universelles

Le principe des cellules CAR-T allogéniques, dites « universelles », offre la possibilité de modifier directement les lymphocytes T prélevés chez un patient sain afin qu'ils expriment le récepteur chimérique CAR anti-CD3 et qu'il puisse reconnaître les cellules tumorales.

Ces cellules peuvent également provenir d'un pool de donneurs puis être combinées dans une même poche afin de donner le futur traitement.

Le développement de CAR-T Cells allogéniques, issus directement d'une tierce personne saine, permet de disposer de ce traitement « Off- the shelf » (utilisation à la demande), ce qui permet de réduire les délais liés à la transformation des lymphocytes T puisque ces produits sont directement disponibles et administrables. Ce traitement évite également l'allo-immunisation du patient malade par ses propres cellules grâce à l'administration d'un traitement immunosuppresseur.

Cependant, les CAR-T Cells allogéniques sont susceptibles d'être plus rapidement éliminés par reconnaissance allogénique. Cette reconnaissance et la tolérance du système immunitaire du patient reste la limite de cette thérapie universelle qui reste pour le moment minoritaire dans l'environnement de développement des CAR-T Cells.

A ce jour, Cellectis, société spécialisée dans le développement d'immunothérapies fondées sur des CAR-T Cells allogéniques (UCAR-T), met au point avec les laboratoires Servier des CAR « universels ». Leur avancée en clinique est cependant freinée par les réactions immunitaires induites par ces UCAR-T Cells. [60]

Cette partie générale sur les CAR-T Cells nous a permis de les définir, d'établir leurs particularités structurelles et qui détermine directement leur activité une fois injectées. Le circuit complexe de manipulation de ces thérapies est intrinsèquement lié au parcours patient et à son suivi qui se déroule en deux temps, dans les jours suivant la perfusion mais également à long terme, sur une période de quinze ans. Le développement clinique de ces CAR-T Cells montre une certaine maîtrise du circuit mais une efficacité et une tolérance qu'il est nécessaire de suivre sur le long terme afin d'étayer les résultats cliniques, d'où l'importance d'un suivi continu des patients devant recevoir ou ayant reçu cette thérapie. Après avoir exploité ces thérapies dans un contexte d'hémopathie lymphoïde avec les deux seuls CAR-T Cells autorisés, l'un des axes de développement pour ces CAR-T Cells en onco-hématologie est l'application dans le myélome multiple (III.1). A l'instar des hémopathies lymphoïdes, le myélome multiple est une hémopathie dont les marqueurs sont identifiables et pour lesquels il est donc possible de développer des CAR-T Cells (III.2 et III.3). Nous verrons dans cette troisième partie leur application dans cette pathologie, puis nous concluons par une discussion sur ces CAR-T Cells (III.4).

III. Expansion de cette nouvelle thérapie

Le développement des CAR-T dans les lymphomes et leucémies a permis l'instauration et la mise en place des process. De nombreux développements de CAR-T Cells dans d'autres pathologies ont vu le jour dans un second temps. En onco-hématologie, on retrouve notamment plusieurs développements dans le myélome multiple. Seront abordés les indications de cette pathologie (III.1) puis les développements en voie de succès des CAR-T dans le myélome (III.2). Suite à cette revue, nous pourrions mettre en évidence les différences observées entre les CAR-T Cells utilisés dans les lymphomes et leucémies et ces CAR-T Cells développés pour traiter le myélome multiple (III.3). Ce dernier axe de développement permet ainsi d'avoir une vision globale du développement des CAR-T Cells en onco-hématologie et de pouvoir intégrer différents éléments de discussion et de réflexion à ce sujet (III.4).

III.1. Indication émergente : développement des cellules CAR-T dans le traitement du Myélome multiple (Maladie de Kahler).

Afin d'aborder le myélome multiple, il est nécessaire de développer les caractéristiques de cette pathologie (III.1.1), les signes cliniques qui découlent de ces facteurs d'identification (III.1.2), puis de passer en revue les différents traitements commercialisés pour cette pathologie (III.1.3).

III.1.1. Les caractéristiques et facteurs d'identification du Myélome multiple

Le myélome multiple est une hémopathie maligne à cellules B matures caractérisée par la prolifération médullaire de plasmocytes monoclonaux dystrophiques à hauteur de plus de 10%. Ces plasmocytes vont produire une immunoglobuline (Ig) monoclonale pouvant être décelée dans le sang et/ou les urines. On parle de gammopathie monoclonale. [10]

On retrouvera également au moins un des critères CRAB (*Calcium, Renal failure, Anemia, Bone lesion*). Ces critères s'expliquent par la prolifération plasmocytaire qui va aller atteindre différents organes pouvant provoquer des défaillances telles qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des atteintes osseuses appelées géodes. D'autres symptômes peuvent être également liés au myélome comme une hyperviscosité sanguine, une amylose, ou des infections récurrentes. Les normes et fréquences d'apparition de ces critères sont répertoriés dans le Tableau 5

Critères	Calcémie	Créatininémie	Hémoglobine	Atteinte osseuse
Normes	$\geq 2,65$ mmol/L	> 177 μ mol/L ou DFG < 40 ml/min	< 10 g/dL	Présence d'au moins une lésions osseuse lytique au scanner
Fréquences de ces critères	13 %	19 %	72 %	80 %

Tableau 5 : Les critères CRAB, leur norme et leur fréquence [10]

Le patient peut présenter initialement une gammopathie ou dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée ou MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) qui caractérisera un état « pré-myélomateux » [109].

En termes d'incidence, le myélome multiple représente 1% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes. On dénombre environ 6 000 nouveaux cas par an en France. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans. A l'heure actuelle, il n'existe pas de cause connue de cette pathologie. [1]

De ces caractéristiques vont découler des signes cliniques qui permettront de poser le diagnostic du myélome multiple (III.1.2).

III.1.2. Les signes cliniques

Le myélome multiple se caractérise par les signes cliniques suivants :

- Asthénie

- Signes osseux : douleurs osseuses ou rachidiennes, tassements vertébraux, lésions limitées dites « à l'emporte-pièce »
- Atteinte rénale variable, aggravée par l'hypercalcémie et la déshydratation
- Infections récurrentes (hypogammaglobulinémie) telles que des septicémies, pneumopathies, infections urinaires. Ces infections constituent la cause principale de décès.
- D'autres signes peuvent également être répertoriés tels que des signes neurologiques, des signes d'hypercalcémie, et un syndrome d'hyperviscosité
- Aucune organomégalie ne sera observée dans un contexte de myélome. [10]

Le diagnostic du myélome multiple s'effectuera par la présence d'une infiltration médullaire, d'immunoglobulines dans le sérum et d'une atteinte osseuse.

L'hémogramme présentera une anémie normochrome normocytaire arégénérative dès le diagnostic, multifactorielle (insuffisance médullaire et apoptose des érythroblastes), et majorée par l'hémodilution. Il sera également fait état d'hématies en rouleaux dues à l'hyperprotidémie.

Le myélogramme est indispensable au diagnostic. Il mettra en évidence des plasmocytes médullaires présents en grand nombre (>10%, alors que la norme physiologique est fixée entre 0,1% et 0,3%) et pouvant présenter des anomalies morphologiques. [10]

En lien avec ces signes cliniques et la pose du diagnostic, le Myélome multiple est une pathologie pour laquelle quelques traitements efficaces ont été développés, permettant de retarder la progression de la maladie, sans toutefois la traiter de façon complète (III.1.3).

III.1.3. Le traitement du myélome multiple

Cette pathologie est pour le moment incurable, la durée de survie se situe entre 6 mois et 10 ans. L'objectif du traitement consiste en une amélioration de la survie et l'optimisation de la qualité de vie. La prise en charge du patient dépendra directement de l'évolution de la maladie, de l'âge du patient ainsi que de son état général. [10]

Pour les patients de moins de 65 ans, l'autogreffe de CSH est un traitement privilégié bien que présentant une toxicité importante. L'objectif est d'obtenir une maladie résiduelle inférieure à 10^6 plasmocytes tumoraux dans la moelle. Un traitement intensif sera initié par chimiothérapie initiale de réduction tumorale (bortézomib + dexaméthasone + thalidomide ou lénalidomide) pendant 2 à 4 mois. Puis l'autogreffe sera réalisée après chimiothérapie à forte dose à base de melphalan.

Pour les patients de plus de 65 ans ou inéligibles à l'autogreffe, un traitement conventionnel sera envisagé. Cette polychimiothérapie est constituée de melphalan, prednisone, et thalidomide (MPT) ou bortézomib (MPV) ou lénalidomide (MPR) jusqu'à obtention d'une réponse maximale (12-18 mois). [110]

Le patient va rechuter dans la grande majorité des cas. En cas de première rechute, on utilisera alors une combinaison de médicaments avec notamment trois classes thérapeutiques :

- Les inhibiteurs du protéasome (IP) avec le bortézomib (Velcade®, laboratoire Janssen) et le carfilzomib (Kyprolis®, laboratoire Amgen)
- Les IMiD (médicaments immunomodulateurs) avec le lenalinomide (Revlimid®, laboratoire Celgene) et le pomalidomide (Imnovid®, laboratoire Celgene)
- Les anti-CD34 avec le daratumumab (Darzalex®, laboratoire Janssen).

En cas de seconde rechute, l'ensemble des classes thérapeutiques disponibles et citées ci-dessus seront épuisées peu à peu. Le patient va devenir triplement réfractaire, voire penta-réfractaire, et décèdera de sa maladie. Il n'y a donc aucune alternative thérapeutique et la survie de ces malades est de 5,6 mois. [111]

En termes d'innovation thérapeutique dans cette pathologie, trois traitements ne sont pas encore commercialisés en France et pourraient correspondre à des alternatives thérapeutiques pour les patients multi-réfractaires :

- Le melflufen (Pepaxto®, laboratoires Oncopeptides AB) : il s'agit d'une association fixe melphalan-flufenamide ayant obtenu une AMM aux USA en

février 2021 sur la base de son essai clinique de phase II HORIZON (NCT02963493). Cet essai a montré un taux de réponse globale relativement faible de 29%. Le laboratoire a soumis un dossier de demande d'AMM auprès de l'EMA pour le melflufen dans le Myélome multiple en rechute ou réfractaire le 16 avril 2021. [112]

- Le belantamab Mafodontin (Blenrep®, laboratoires GSK) : ce médicament est constitué d'un anticorps anti-BCMA couplé à une toxine et permettant un taux de réponse globale de 32%. Blenrep® a obtenu une AMM européenne conditionnelle le 25 août 2020 et est disponible en France sous le régime post-ATU depuis le 10 décembre 2020. [113], [114]
- Le selinexor (Nexpovio®, laboratoire Karyopharm Therapeutics) : c'est un inhibiteur de l'exportine 1 empêchant la sortie des protéines suppressives de tumeur de la cellule tumorale. Le taux de réponse partielle ou mieux était de 26% chez les patients penta-réfractaires mais 96% des patients ont interrompu le traitement en raison d'une progression des EI.[115] Ce médicament a obtenu une AMM en Europe le 29 mars 2021 et est disponible en France sous forme d'ATU nominative. [116]

Ces solutions pour les patients penta-réfractaires apparaissent comme peu satisfaisantes au vu de leur taux de réponse faible ou de la population étudiée restreinte.

En regard de l'incurabilité de la maladie, le traitement symptomatique occupe une place prépondérante dans la prise en charge du patient. Il comprend la prise en charge :

- de l'anémie par érythropoïétine recombinante,
- de la douleur par des antalgiques de paliers I, II, III
- de l'insuffisance rénale jusqu'à hémodialyse si nécessaire
- de l'hypercalcémie par administration de bisphosphonates
- des fractures et signes de compression
- le traitement et la prévention des infections par antibiothérapie précoce et une vaccination anti-grippale, anti-pneumococcique, anti-Haemophilus de type B

Le choix de traitement dans le myélome multiple s'est largement développé au cours de ces dernières années notamment par l'arrivée des inhibiteurs de protéasomes, des IMiDs et des anticorps monoclonaux dans les recommandations standards de traitement. Malgré ce progrès, la durée des rémissions, notamment chez les patients classés « haut-risque » reste relativement courte et la plupart rechutent. [117]

Le développement de CAR-T Cells dans cette pathologie permet alors d'apporter un nouveau souffle dans la prise en charge de cette pathologie, chez les patients multi-réfractaires, pour lesquels les options thérapeutiques s'épuisent (III.2).

III.2. Le développement des CAR-T Cells dans le traitement du Myélome multiple

Les cellules CAR-T pourraient se définir comme de nouveaux outils dans la prise en charge du myélome multiple.

Une thérapie CAR-T a actuellement obtenu son AMM dans le myélome multiple : il s'agit de la thérapie développée par le laboratoire Celgène – racheté par BMS – et son partenaire Bluebird bio portant le nom Abecma® (idecabtagene vicleucel – bb2121). Un autre CAR-T toujours en essai est cependant assez avancé dans son développement puisqu'une demande d'AMM a été soumise auprès de l'EMA le 30 avril 2021: il s'agit de ciltacabtagene autoleucel (JNJ4528) développé par le laboratoire Janssen-Cilag.

Avant de développer de façon plus détaillée ces deux nouvelles thérapies (III.2.2), il est important de comprendre l'activité anti-BCMA qui constitue le facteur ciblé dans ces nouveaux développements (III.2.1).

III.2.1. Cible de ces CAR-T Cells dans le myélome

Ces nouveaux CAR-T Cells sont développés de façon différente des CAR-T Cells dans le lymphome ou la leucémie. La cible est adaptée à la pathologie et est commune à ces deux thérapies mais la construction en est différente. Après avoir identifié cette

activité anti-BCMA (III.2.1.1) et mis en place la construction de ces CAR-T Cells (III.2.1.2), un essai clinique de phase I a été mis en place afin de sécuriser l'utilisation de ces CAR-T Cells dans le myélome multiple (III.2.1.3).

III.2.1.1. L'activité anti-BCMA

Ces deux CAR-T Cells cités en introduction présentent une activité anti-BCMA. Ce facteur BCMA (*B-cell maturation antigen* ou antigène de maturation des cellules B) est un facteur pertinent dans la recherche de traitement du myélome multiple. Toutes les cellules malignes développées dans un myélome multiple expriment ce facteur BCMA, aussi connu sous le nom de CD269 ou TNFRSF17 (*Tumor necrosis factor receptor superfamily member 17*, récepteur), alors que son expression sur les tissus sains est restreinte aux cellules plasmatiques et aux cellules B matures, les plasmocytes : la densité du BCMA est significativement plus élevée sur les plasmocytes que sur n'importe quelle autre cellule de la moelle.

Le BCMA est totalement absent des cellules précurseurs des plasmocytes, notamment des cellules B naïves et mémoire. Cela s'explique par le fait que le plasmocyte, en devenant malin, continue d'exprimer ce BCMA : en ciblant ce BCMA, les CAR-T Cells peuvent alors atteindre toutes les cellules malignes impliquées dans le myélome multiple, mais également les plasmocytes sains : une baisse d'anticorps dits « normaux » sera observée en cas de traitement anti-BCMA. [118]

Les épitopes sont diffus à la surface des cellules myélomateuses et engendre la croissance de ces cellules ainsi que l'immunosuppression de l'environnement de la moelle osseuse [119]. Ce facteur est essentiel à la survie des plasmocytes dans la moelle osseuse. Son ligand sera le facteur d'activation des cellules B (BAFF : B Cell Activating Factor). La prolifération de ces cellules B malignes sera induite par la liaison du BCMA avec le ligand APRIL. [120]

Fort de l'identification de ce facteur, l'activité anti-BCMA a été retenue pour supporter le développement de CAR-T dans le myélome multiple. Son action sélective sur les plasmocytes permet un ciblage de l'activité de ces CAR-T et d'éviter une attaque trop

importante des cellules saines. Pour autant, bien qu'ayant la même cible d'action, les deux CAR-T Cells développés n'ont pas une structure identique (III.2.1.2).

III.2.1.2. Construction des CAR-T dans le myélome multiple

Le CAR-T développé par Bluebird Bio (BB2121) est construit à partir d'un fragment variable simple brin (ScFv) d'origine murine. Le laboratoire J&J développe quant à lui plusieurs CAR anti-BCMA incorporant des scFv humains avec un « *dual-epitope* » spécifique qui permettrait la liaison de deux domaines extra-cellulaires BCMA [121].

Ces candidats médicaments ont été introduits dans les cellules T du patients grâce à un facteur lentiviral. A l'instar des CAR-T Cells utilisées dans les lymphomes et leucémies, ces candidats médicaments ont répondu aux cellules malignes présentant un facteur BCMA et entraînant ainsi un relargage de cytokines [122].

Une fois ces deux thérapies modélisées, un essai clinique de phase I a permis de sécuriser leur utilisation dans le Myélome multiple, avant le développement clinique propre de ces deux thérapies (III.2.1.3).

III.2.1.3. Essais cliniques incluant les CAR-T anti-BCMA

Un premier essai clinique de phase I (NCT02215967) a été mis en place afin de montrer la sécurité de ces nouveaux CAR-T Cells ainsi que leur activité anti-myélome chez l'Homme.

Tous les patients, atteints de myélome multiple avec une expression uniforme de BCMA mesurée par cytométrie de flux, ont reçu une chimiothérapie ablative les jours 5, 4, 3 avant la perfusion des cellules CAR-T. Cette chimiothérapie se composait de cyclophosphamide à 300mg/m² et de fludarabine à 30 mg/m². La dose initiale de cellules CAR-T administrée était égale à 0,3 x 10⁶ cellules CAR-T / kg, et une seule dose a été administrée à chaque patient. Après le traitement de trois patients sans toxicité observée limitant la dose, les doses de cellules CAR-T ont été multipliées par trois.

Au total, 12 patients ont été traités par cellules CAR-T ciblant le BCMA. Ces patients avaient reçu une médiane de 7 lignes de traitement antérieurs.

Les trois patients traités à la dose la plus faible ($0,3 \times 10^6$ cellules CAR-T / kg) n'ont présenté aucune toxicité post-traitement. Deux des patients traités avec la dose trois fois plus élevée ($1,0 \times 10^6$ cellules CAR-T / kg) ont présenté des symptômes pouvant être rattachés à un SRC, notamment de la fièvre et une tachycardie. Les trois autres patients ayant reçu une dose de $3,0 \times 10^6$ cellules CAR-T / kg ont présenté les mêmes symptômes avec une toxicité légère. Chez les trois patients ayant reçu la dose de $9,0 \times 10^6$ cellules CAR-T / kg, deux d'entre eux ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4.

Parmi les patients ayant reçu une dose de $9,0 \times 10^6$ cellules CAR-T, le patient 10 était atteint d'un myélome hautement résistant aux chimiothérapies et résistant à 8 lignes de traitements antérieurs. Quatre heures après l'infusion de cellules CAR-T, les premiers signes de toxicité apparaissent, notamment de la fièvre, une tachycardie et une hypotension. Ces EI ont été résolus deux semaines après la perfusion. Cependant, une pancytopénie présente avant la perfusion demeurait encore jusqu'à 40 jours après la perfusion. Une semaine après la perfusion, l'activité anti-tumorale était notable, avec une diminution importante du taux d'IgA. Ce taux était devenu indétectable pendant 1 semaine après la perfusion. Aucune cellule maligne n'a été détectée jusqu'à 14 semaines post-perfusion, ce qui a permis de conclure à une rémission complète du patient. Cependant, à 19 semaines post-perfusion, une rechute a été observée avec notamment une détection d'IgA dans les urines ainsi que des cellules malignes BCMA+ dans la moelle. Plus aucune cellule CAR-T n'était détectable dans la moelle osseuse du patient.

Cette étude a permis de démontrer que malgré une résistance élevée aux traitements actuels et de nombreuses lignes antérieures de traitements, les cellules CAR-T anti-BCMA ont eu la capacité d'éliminer un grand nombre de cellules tumorales. Cependant, l'antigène BCMA étant présent en moins grande quantité sur les plasmocytes que le CD19 sur les lymphocytes, les résultats sont plus longs que ceux observés dans le lymphome avec des cellules CAR-T présentant une activité anti-CD19. [121]

A la suite de cet essai se sont poursuivis les phases de développement des deux CAR-T Cells menant à leur soumission de dossier d'AMM auprès de la FDA et de l'EMA (III.2.2).

III.2.2. Les phases cliniques avancées des CAR-T Cells dans le myélome multiple

Après avoir développé l'activité anti-tumorale de ces CAR-T Cells dans le myélome, voici le développement clinique de ces deux CAR-T Cells ayant conduit à la soumission d'un dossier auprès de l'EMA et à l'obtention d'une AMM pour Abecma® (III.2.2.1 et III.2.2.2).

III.2.2.1. Abecma® (idecabtagene vicleucel), 260 – 500 x 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion

Abecma® ou idecabtagène vicleucel – aussi appelé ide-cel - est issu de la collaboration entre Bluebird bio, laboratoire à l'origine du développement d vecteur lentiviral et Celgene racheté par BMS en 2019.

Aux Etats-Unis, Abecma® est homologué depuis mars 2021 dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire, après quatre lignes de traitement ou plus. Les traitements antérieurs comprennent un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal anti-CD38.

En Europe, le CHMP a octroyé le 25 juin 2021 une opinion positive à BMS pour Abecma® et l'AMM conditionnelle a été octroyé le 19 août par la Commission européenne pour le traitement des patients adultes atteints d'un MM R/R ayant reçu au moins trois lignes de traitement, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal anti-CD38 et ayant observé une progression de la pathologie après le dernier traitement.

Nous verrons dans cette sous-partie la méthodologie et les conclusions de l'étude (III.2.2.1.1 et III.2.2.1.2), ainsi que le statut de mise à disposition en France en attendant la commercialisation (III.2.2.1.3).

III.2.2.1.1. Méthodologie de l'étude, efficacité et tolérance observée

A la lumière des essais cliniques réalisés, Bluebird Bio et Celgene ont mis en place l'étude pivot de Phase II KarMMa (NCT03361748), étude multicentrique permettant de déterminer l'efficacité et la sécurité de bb2121 sur des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire (MM R/R). Cette étude a recensé 158 patients, 140 patients ont subi une leucaphérèse mais 128 ont été traités réellement (dû à la progression de la maladie ayant conduit au décès chez 12 malades). Ces patients étaient atteints de MM R/R et avaient subi précédemment un traitement par IP, un traitement par IMiD et un anticorps anti-CD38 (94% de ces patients avaient progressé sous Darzalex®). [123]

A la suite d'une *bridging therapy* de trois jours, composée de Fludarabine - Cyclophosphamide entraînant la lymphodéplétion, les 128 patients ont pu recevoir ide-cel. Trois dosages de cette thérapie ont été testés : 150×10^6 , 300×10^6 , ou 450×10^6 cellules CAR-T, avec une meilleure survie globale pour les patients ayant reçu la dose de 450×10^6 cellules.

Sur les 128 patients ayant reçu le CAR-T Cells ide-cel, le taux de réponse observée était de 73%, et 33% ont obtenu une réponse complète. Le statut MRD négatif (*Minimal Residual Disease*, ou maladie résiduelle minimale) a été confirmé chez 26% des patients traités. La survie sans progression médiane a été de 8,8 mois (IC95% [5,6 ;11,6]).

Les effets indésirables observés les plus fréquemment ont été une neutropénie chez 91% des patients traités, un SRC chez 84% des patients, dont 3% ayant déclenché un SRC de grade 3 ou 4. Aucun effet neurotoxique supérieur à un grade 3 n'a été observé.

S'en est suivi l'étude de phase II KarMMa-2 (NCT03601078) chez les patients Haut Risque, puis l'étude de phase III randomisée KarMMa-3 (NCT03651128) comparant BB2121 versus les traitement standard du myélome multiple administrés en tripléte [121]. Ces essais sont toujours en cours actuellement.

III.2.2.1.2. Conclusions de l'étude

L'analyse cellulaire a confirmé la présence de CAR-T Cells chez 59% des patients à 6 mois post-infusion et chez 36% des patients à 12 mois post-infusion. [123] Ceci constitue un problème car ces CAR-T anti-BCMA ne persistent pas chez les patients. Le relai espéré de la défense vers les lymphocytes T mémoire du patient ne s'effectue pas de façon optimale car le système immunitaire étant déjà affaibli par la pathologie. Ce relai étant faible, une surveillance à long terme permettra d'observer si la disparition des CAR-T Cells *ide-cel* n'est pas préjudiciable pour le patient.

L'administration de ce CAR-T Cells constitue néanmoins un progrès dans le sens où les patients n'étant pas traités par CAR-T Cells ont une espérance de vie de 6 mois en R/R alors que cette étude montre une survie globale d'un an et demi.

III.2.2.1.3. ATU en France

L'ANSM a octroyé le 28 avril 2021 une ATU de cohorte à la thérapie CAR-T anti-BCMA Abecma® dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins trois traitements antérieurs et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Les traitements antérieurs doivent inclure un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38. Après la leucaphérèse, la période de production dure entre quatre et cinq semaines, et Abecma® doit être administré deux jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. [124]

Les conditions de cette ATU suivent ainsi l'intitulé soumis auprès de l'EMA dans le dossier de demande d'AMM. Cette ATU a débuté le 2 mai 2021 et huit centres sont habilités à inclure des patients dans cette ATU.

En parallèle du développement d'Abecma®, Janssen a également développé son CAR-T Cell anti-BCMA dans le traitement du myélome multiple. Il s'agit du Ciltacabtagène autoleucel (ou *cilta-cel*) (III.2.2.2).

III.2.2.2. Ciltacabtagène autoleucel (JNJ-4528), laboratoire Janssen

Ce médicament n'est pas encore autorisé aux Etats -Unis ou en Europe : l'autorisation de la FDA est attendue pour le 29 novembre 2021, et le dossier européen a été soumis auprès de l'EMA le 30 avril 2021.

En termes de structure, ce CAR-T est différent de celle d'Abecma® car il présente deux domaines de fixation sur le BCMA, ce qui amène à penser que ce CAR-T aurait une meilleure affinité pour la cellule tumorale (Figure 17). L'autre particularité de ce CAR-T est que la partie d'immunoglobuline comprenant les domaines de fixation au BCMA provient du lama, alors que les autres CAR-T contiennent des immunoglobulines humanisées.

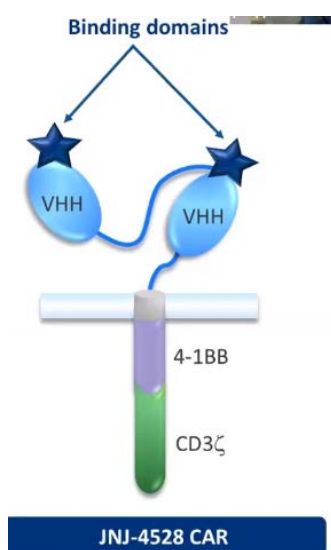


Figure 17 : Structure schématique du ciltacabtagène autoleucel [121]

Les résultats de l'étude pivot du Cilta-cel (III.2.2.2.1) nous aideront à définir si ces modifications structurales ont un impact sur l'efficacité de cette nouvelle thérapie.

III.2.2.2.1. Etude pivot CARTITUDE-1

Le CAR-T JNJ-4528 développé par J&J et Legend Biotech a été testé dans un essai de phase I multicentrique (NCT03090659). Les patients recrutés ont reçu en moyenne 3 lignes de traitement (1 à 9 lignes enregistrées). Ils ont ainsi reçu $0,5 \times 10^6$ cellules CAR-T/kg après un traitement conditionnant de cytarabine. Un ORR de 88% ainsi qu'une réponse complète de 68% ont pu être reportées.

La SSP médiane après administration du CAR-T était de 15 mois. Puis, les études de Phase I/II CARTITUDE- 1 (NCT03548207) ont mis en évidence un ORR de 100% sur 29 patients Haut Risque ayant reçu cinq lignes de traitement antérieures, dont 86% de réponse complète.

Les effets indésirables des CAR-T dans le traitement du myélome multiple sont semblables à ceux observés chez les CAR-T dans le traitement du lymphome ou des leucémies, à savoir le syndrome de relargage des cytokines et la neurotoxicité. A la différence de l'ide-cel dont l'apparition du SRC était observée sous 2 jours post-injection, le cilta-cel voit apparaître un SRC sous sept jours en moyenne.

Le tocilizumab grâce à son action anti-IL6 et les corticostéroïdes sont maintenus des traitements standards dans la prise en charge des SRC.

En plus de ces effets indésirables les plus fréquents, on note également des cytopénies, dues principalement au traitement myélosuppressif pré-CAR-T Cells associant Cytarabine et Fludarabine.

Ce qui ressort de ces essais CAR-T dans le myélome multiple est assez prometteur. Cependant, les durées de réponses observées sont pour le moment assez faibles. De plus, le fait que les patients puissent être diagnostiqués MRD positif ou négatif rajoute une complexité non négligeable dans la prise en charge de leur myélome par CAR-T Cells.

Après avoir étayé les résultats cliniques de ces deux nouvelles thérapies, il est intéressant de comparer ces résultats à ceux des CAR-T Cells anti-CD19 (III.3). Quelques points sont notables, et ce plutôt en défaveur des CAR-T anti-BCMA.

III.3. Différences observées avec les CAR-T ciblant le CD19

A contrario des études CAR-T ciblant le CD19 dans le traitement de la LAL et du DLBCL, aucun plateau n'a été détecté, suggérant que les patients ayant reçu de

multiples lignes de traitement antérieures n'observent jamais vraiment de contrôle de leur pathologie à long terme et finissent par décéder.

Cette absence de plateau peut être expliquée par un mécanisme de résistance en cours d'étude. Le CAR-T, au contact d'une cellule myélomateuse, va entraîner des échanges au niveau du BCMA. A force d'échanges cellulaires, le CAR-T va finir par exprimer le BCMA et sera tué par une autre cellule CAR-T : ce mécanisme de résistance est appelé la trogocytose. [125]

Cette absence de plateau pourrait s'expliquer également par un autre mécanisme de résistance : la cellule tumorale est éliminée par le CAR-T Cell, mais dans le cas où les cellules tumorales sont nombreuses, tous les clones ne seront pas éliminés de façon immédiate par le CAR-T Cell. Les clones de la cellule tumorale vont continuer à proliférer et le BCMA sera exclu de cette réplication, alors qu'en situation normale, le plasmocyte exprime systématiquement ce facteur. La cellule tumorale essaie alors d'échapper aux CAR-T Cells, créant ainsi une perte d'activité de ce dernier et conduisant à sa destruction. [126]

Malgré cette absence de phénomène de plateau, l'administration de ce CAR-T Cells constitue un progrès dans le sens où les patients n'étant pas traités par CAR-T Cells ont une espérance de vie de 6 mois en R/R alors que cette étude montre une survie globale d'un an et demi.

Pour potentialiser l'efficacité des CAR-T Cell ciblant le BCMA, il pourrait être envisagé de remonter les lignes de traitement et administrer ces médicaments beaucoup plus tôt dans le stade de la maladie, et probablement lorsque la masse tumorale est très faible. Ce plan de développement est certainement prévu par les deux laboratoires concernés, à l'instar des lignes remontées par les CAR-T Cells anti-CD19.

III.4. Discussion autour de ces nouvelles thérapies

Les hémopathies malignes sont prises en charge de façon historique par des chimiothérapies invasives. Bien que de nouvelles immunothérapies permettent une prise en charge sans chimiothérapie (ou « chemo-free »), les CAR-T Cells constituent une véritable révolution dans la prise en charge des patients pluri-réfractaires. Cependant, ces thérapies restent récentes et leur mise en place est en construction constante qui nécessite de nouveaux ajustements au fur et à mesure que de nouveaux centres hospitaliers sont impliqués. Dans cette partie, nous pourrions établir dans un premier temps un état des lieux des CAR-T Cells en comparaison aux lignes de traitements standards, au regard de résultats cliniques présentés (III.4.1), puis nous développerons plusieurs axes de réflexion sur l'amélioration de la mise en place jusqu'à la prise en charge de ces CAR-T Cells (III.4.2).

III.4.1. Etat des lieux en comparaison aux lignes de traitement standards

Les chimiothérapies nécessitent plusieurs cycles d'injection pour arriver à l'objectif final qu'est l'éradication des cellules malignes. Ces multiples cycles entraînent *a fortiori* la multiplication d'effets indésirables imputables à ces traitements. L'estimation de ces coûts de prise en charge d'effets indésirables est un élément à prendre en compte dans l'évaluation médico-économique de ces CAR-T qui, à la différence des chimiothérapies auxquelles ils sont comparés, ne représentent qu'un schéma d'injection unique et donc indiscutablement un risque réduit d'apparition d'effets indésirables.

Ce traitement par CAR-T Cell représente un grand espoir de guérison pour les patients et la promesse d'une thérapie moins agressive et moins toxique que la radiothérapie, la chimiothérapie ou la greffe de cellules souches. Il est également possible de conclure à un impact mesuré sur la qualité de vie grâce à ces nouvelles thérapies en une injection, qui réduisent énormément le temps passé à l'hôpital pour les patients atteints d'hémopathies malignes.

A la suite de ce constat, plusieurs axes de réflexion peuvent être développés, incluant les phases de mise en place du circuit des CAR-T Cells au sein de l'hôpital (III.4.2)

jusqu'à la prise en charge globale du patient recevant la thérapie d'une part et de ces nouvelles thérapies en tant que telles d'autre part (III.4.2.2).

III.4.2. Axes de réflexion autour de l'amélioration des CAR-T Cells : de leur mise en place à la prise en charge des patients

Le développement des CAR-T reste récent et les axes d'amélioration se construisent au fur et à mesure de leur utilisation et du nombre grandissant de patients traités. La connaissance de cette thérapie amène ainsi à développer une réflexion sur des pistes potentielles ou réelles d'amélioration de ces CAR-T Cells, tant sur le plan de l'efficacité du traitement (III.4.2.1), que sur la prise en charge complète de ce traitement – du circuit hospitalier au patient – et des impacts financiers et organisationnels entraînés (III.4.2.2).

III.4.2.1. Pistes pour potentialiser l'efficacité de ces nouvelles thérapies

Les limites de ces CAR-T Cells se dessinent par leur spécificité à chaque patient. Cette spécificité exige un temps de prise en charge du patient et de mise en place du traitement incompressible. Pour autant, leur efficacité est démontrée et le bénéfice procuré au patient ne peut être ignoré. Il s'agit ainsi d'agir d'une part sur la potentialisation de l'activité de ces traitements (III.4.2.1.1) et de favoriser leur expansion une fois administrés (III.4.2.1.2).

III.4.2.1.1. Développement des anticorps bi-spécifiques

Une des solutions envisagées pour palier entre autres à la baisse d'activité constatée pour certains CAR-T Cells quelques temps après l'administration est de développer de nouveaux agents appelés anticorps bi-spécifiques.

Ces nouvelles thérapies vont présenter une activité similaire au CAR-T Cells mais présentent certains avantages.

Leur structure est composée d'un anticorps comprenant 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères. A titre d'exemple, ces anticorps sont en cours de développement dans le myélome multiple entre autres, et seront disponibles *off the shelf* (fabriqué à échelle industrielle et non pour un patient donné). Cet anticorps va se fixer sur la cellule tumorale par la partie qui reconnaît BCMA, et va rapprocher la cellule T qui va se fixer par le CD3 qu'elle exprime.

Cet anticorps bispécifique a alors un double mécanisme d'action détaillé dans la Figure 18 :

- Une action directe en se fixant sur le BCMA, ce qui entraîne la mort de la cellule tumorale.
- Une action indirecte en se fixant sur le LT et en entraînant une expansion de ces LT qui auront une activité antitumorale propre. [127]

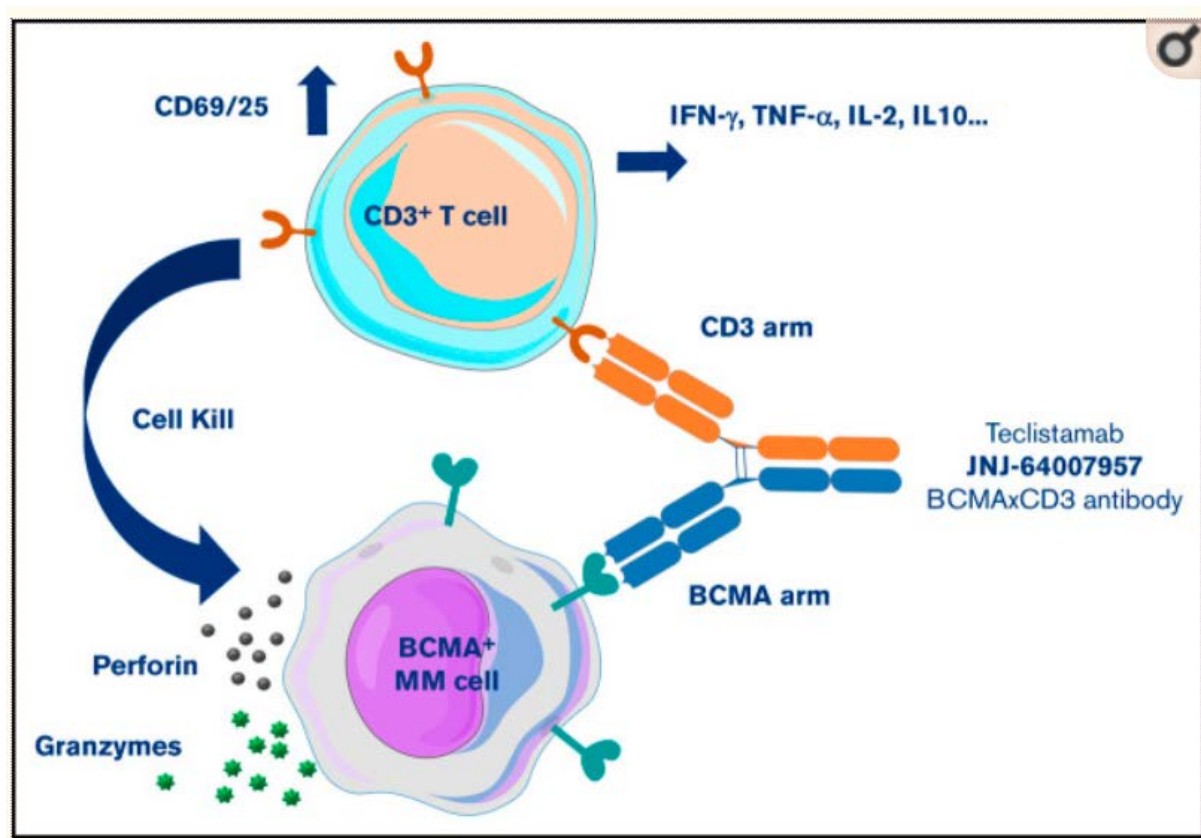


Figure 18 : Structure et mode d'action d'un anticorps bi-spécifique contre une cellule myélomateuse

Plusieurs développements sont en cours : AMG-420 développé par Amgen, actuellement en phase Ib/II. Celgene /BMS développent le CC-93269 actuellement en

phase I. Le développement le plus avancé est le teclistamab, développé par Genmab puis racheté par Janssen, actuellement en phase II du développement clinique.

Le laboratoire Genmab a mis au point la technologie déposée de Duobody®, leur permettant de générer des anticorps IgG1 humains, permettant un développement industriel et répétable de ces traitements. [128]

Ces anticorps bi-spécifiques sont une des pistes pour encore améliorer le traitement du myélome multiple entre autres. La question posée au terme d'un développement plus avancé de ces anticorps bi-spécifiques sera de savoir quand administrer des CAR-T Cells ou des anticorps bi-spécifiques, et de déterminer quel patient devra bénéficier de CAR-T Cells ou d'anticorps bi-spécifiques.

III.4.2.1.2. Favoriser l'expansion des CAR-T Cells

Bien que la majorité des essais réalisés jusqu'à présent avec les CAR-T Cells soient conduits dans la LAL ou les lymphomes, certains essais ont été conduits dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) notamment avec le CAR-T JCAR014 (développé par les laboratoires Bristol-Myers-Squibb (BMS) en lien avec la firme Juno/Celgene) ou Kymriah® lorsque celui-ci était encore en phase de développement sous le nom de CTL019.

Comme évoqué en partie I.1.2.1.2, la LLC est la leucémie dont la prévalence chez les patients adultes est la plus importante et est caractérisée par une accumulation de lymphocytes B monoclonaux malins. [129] Parmi les recommandations médicales françaises, l'ibrutinib (Imbruvica®, laboratoire Janssen) est l'un des traitements de références en première ligne de traitement ou en rechute, en monothérapie ou en association. [130]

Certaines études pilotes présentées au cours du congrès de l'ASH (American Society of Haematology) de 2018 et 2020 ont évalué la sécurité et la faisabilité de l'administration de l'ibrutinib de façon séquentielle ou simultanée avec des CAR-T Cells chez des patients LLC en rechute après un traitement par l'ibrutinib.

Suite à cet essai, plusieurs arguments ont été développés, laissant supposer que poursuivre l'ibrutinib pendant le traitement par CAR-T pouvait avoir un effet positif sur le patient : l'utilisation concomitante de ces deux thérapies empêcherait la progression

tumorale observée après l'arrêt de la thérapie ciblée, permettrait la mobilisation des cellules leucémiques dans le sang et une meilleure élimination de celles-ci, améliorerait le fonctionnement des cellules CAR-T et diminuerait le risque de SRC fréquemment observé après un traitement par CAR-T Cells.

Ils ont également montré que l'ibrutinib améliorait l'expansion des cellules CAR-T après leur administration. [131]

Cette stratégie d'association a pour but de potentialiser l'effet des CAR-T Cells. Ici, les cohortes étaient relativement petites et la pathologie ciblée était une hémopathie moins étudiée dans le cadre du développement des CAR-T Cells. Il pourrait être intéressant d'évaluer si cette réponse est également observée sur des essais comparatifs de plus grande envergure et sur les différentes hémopathies étudiées.

Au-delà de la recherche sur l'efficacité ou la sécurité de ces nouvelles thérapies, il est pertinent d'identifier également quels sont les axes d'amélioration gravitant autour de ces traitements, notamment par son aspect organisationnel (III.4.2.2) et l'impact sur la gestion hospitalière et la gestion des coûts connexes (III.4.2.2.1), le parcours patient (III.4.2.2.2) et l'accompagnement des aidants (III.4.2.2.3).

III.4.2.2. Améliorer l'impact organisationnel des CAR-T Cells

Actuellement, lors de la mise en place du circuit CAR-T à l'hôpital, ce centre suivra les recommandations et les parcours initiés par la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, le parcours Car-T Cells est complexe et unique. Il impacte plusieurs entités gravitant autour du patient et de l'administration de sa thérapie. Cette thérapie encore exceptionnelle appelle une organisation exceptionnelle, qui doit être parfaitement maîtrisée par les différents acteurs. Plusieurs axes sont à prendre en compte, notamment celui de l'organisation au sein de l'hôpital (III.4.2.2.1) qui impacte directement l'accompagnement du patient (III.4.2.2.2) et de ses tiers ou aidants (III.4.2.2.3), dont la prise en charge doit être optimale.

III.4.2.2.1. La gestion des coûts connexes et la formation de l'équipe hospitalière

L'équipe hospitalière ayant reçu la formation de manipulation et d'infusion des CAR-T Cells par les différents laboratoires commercialisant ces traitements constitue les personnes les plus à même de veiller au respect des bonnes pratiques d'utilisation, à la sécurité et à la qualité de ces thérapies. Cette coordination représente un temps de travail non négligeable pour ce personnel soignant et il est légitime de se poser la question de la valorisation de ce travail réservé à la logistique des CAR-T Cells et du financement qui en émane, relatif au temps consacré à cette veille, en plus de toutes les autres missions que le personnel hospitalier a à sa charge. Cette activité chronophage et mobilisant des ressources quotidiennes importantes doit évoluer vers un système séparé d'autres unités du centre hospitalier, telles que les unités de greffe ou d'hématologie, tout en s'organisant de la même façon avec le personnel qualifié que cette activité requiert, à savoir des infirmières capables de prendre en charge le patient avant et après la perfusion, des médecins réanimateurs et des hématologues ou oncologues spécialisés dans l'administration de CAR-T Cells .

De plus, la question se pose de la responsabilité de l'hôpital ou de l'industriel de prendre ce travail à sa charge financière. La pondération du temps de travail relatif à l'activité CAR-T Cells est nécessaire afin de connaître le réel impact de cette activité, englobée dans l'ensemble des autres missions prises en charge par le personnel hospitalier.

A l'heure actuelle, 24 centres sont agréés en France pour administrer des CAR-T Cells en essai clinique ou commercialisés. [132] La multiplication de ces centres est directement liée au fait que, même s'il s'agit de thérapie d'exception, l'administration de ces traitements se développe de plus en plus et que la tendance sera logiquement croissante. Bien que le personnel hospitalier soit formé et que la formation se pérennise au cours des différentes administrations, la réflexion autour d'entités hospitalières propres à la commande, à la manipulation, à l'administration de ces thérapies pourrait être une piste d'amélioration non négligeable. S'ensuit alors la réflexion autour du parcours patient, axe central du circuit évoqué (III.4.2.2.2).

III.4.2.2.2. Réflexion sur le parcours patient

Le constat autour de ce parcours patient reflète une sorte de rupture de l'information : avant l'administration du traitement, le suivi du patient à l'hôpital est très encadré par l'hématologue et l'équipe soignante formée à l'administration des CAR-T. Le suivi se déroule sur plusieurs jours voire semaines, le patient est également sensibilisé à cette administration à venir grâce à cet encadrement et aux documents MARR qui lui sont distribués. Cependant, après l'administration et la phase de suivi à l'hôpital, la phase ambulatoire se révèle beaucoup moins encadrée et peut amener chez le patient un sentiment de suivi qui s'est amenuisé.

La mise en place du suivi à long terme et de l'enregistrement des données dans les registres européens ou nationaux est à ce jour, et comme abordé en partie II.3.6, très peu renseigné et non optimisé. Ce manque de récolte d'informations dépend en grande partie du fait que le patient regagne le circuit ambulatoire après 14 jours d'hospitalisation. Sans allonger cette période, l'implication et la sensibilisation du patient à ce traitement innovant est primordial pour potentialiser cette récolte de données.

Également, ce circuit très centré pour le moment sur l'hospitalisation et le parcours des cellules au sein des services oublie en quelques sortes les professionnels de santé qui pourraient être impliqués en ambulatoire, à la sortie du patient de l'hôpital post-injection. Cette implication des professionnels de santé libéraux, de l'hématologue de référence ou du médecin référent du patient et d'une coordination entre ces différents acteurs pourrait être une des pistes d'amélioration pour ce suivi.

Le développement d'outils pour ces professionnels de santé non prescripteurs de CAR-T Cells mais impliqués dans le suivi du patient perfusé est à investiguer par les laboratoires. Ces outils seraient développés dans le cadre du bon usage du médicament et axés sur le suivi à long terme du produit et de la prise en charge d'effets indésirables qui pourraient survenir. Les outils développés pourraient être du même type que ceux distribués actuellement dans le cadre de MARR destinés aux professionnels de santé impliqués dans la prescription et l'administration de ces CAR-T, c'est-à-dire la fourniture de supports d'informations, de réunions de formations sur ces nouvelles thérapies, ou la mise en place d'un livret à destination des professionnels de santé en ambulatoire.

Un autre sujet qui doit être en perpétuelle évolution est la gestion des documents MARR prévu dans le plan de gestion de risque de ces traitements. Ces documents, conçus par les laboratoires juste avant l'octroi de l'AMM peuvent être incomplets. La connaissance de ces traitements évoluant au cours du temps, par le nombre d'administration croissant et par le recul en vie réelle obtenu, il est indispensable d'envisager d'étayer ces documents afin qu'ils contiennent le plus d'informations possible à porter à la connaissance du patient, puisqu'ils constituent le seul moyen de communication du laboratoire au patient, au-delà de l'information directe que peut apporter le professionnel de santé.

Cette réflexion doit notamment être conduite dans un contexte où une grande partie des patients recevant ces thérapies sont des patients pédiatriques et qu'aucune donnée actuelle ne permet d'établir la tolérance à long terme des CAR-T sur le développement du patient. Il est important d'apporter des réponses à ces jeunes patients mais aussi à leurs parents sur le développement de l'enfant. A l'aube du développement pubertaire de l'enfant, des questions concernant le développement physiologique, la stérilité, la sexualité du futur adulte peuvent rester sans réponse à ce stade de recul clinique moins important que pour d'autres traitements.

Il est entendu que les patients adultes recevant ces traitements dans d'autres hémopathies puissent également recevoir toutes les informations disponibles au sujet de leur traitement, mais l'information transmise sera plus largement étayée sous le sujet « éventail » de la qualité de vie.

En lien avec le développement de cette réflexion, il pourrait être pertinent de se poser la question de l'intérêt des documents MARR tels qu'ils existent actuellement : un livret, tel qu'il est développé de façon commune aux différents laboratoires, est-il nécessaire et suffisant ? Un autre support devrait-il être envisagé, le remplaçant ou le complétant ? Un autre canal d'information doit-il être développé, des laboratoires aux patients (tout en respectant le contexte du PGR) ou des professionnels de santé aux patients ? A quel degré l'implication des associations de patients doit être considérée, d'une part avec les laboratoires pour la relecture des documents mis à disposition des patients, ou d'autre part dans l'accompagnement de ces patients ayant reçu ce traitement.

Ces questions doivent être considérées à mesure que le recul sur ces traitements grandit mais peut également être plus largement considéré pour toutes les nouvelles thérapies, dont les techniques vont devenir de plus en plus complexes et arriver sur le marché et à disposition des patients de plus en plus rapidement.

Autour du patient, l'aidant ou les tiers doivent également recevoir un niveau d'information presque voire aussi important que le patient lui-même afin de poursuivre cet accompagnement en dehors des murs de l'hôpital. Cette troisième composante souvent oubliée, doit être considérée et impliquée de façon presque similaire au patient lui-même (III.4.2.2.3).

III.4.2.2.3. Accompagnement des tiers et des familles des patients

Le statut de proche aidant est de plus en plus reconnu, notamment par l'introduction de la loi n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement. [133] Les aidants et les tiers sont une composante fondamentale dans l'accompagnement du patient, et leur rôle est à ajuster en fonction de l'âge du patient. Pour les patients pédiatriques, l'impact organisationnel des parents et de la famille est particulièrement à développer.

En effet, ces thérapies entraînent des coûts non médicaux pour les patients et leur famille. Le fait que ces CAR-T ne sont dispensés que dans certains centres hospitaliers entraîne des dépenses de transports et de logement à la charge des familles. D'autant plus lorsque les parents accompagnent leur enfant atteint de LAL et que leur productivité et leur emploi s'en retrouvent impactés.

Bien que les frais liés à ces hébergements à proximité des hôpitaux soient souvent modulés en fonction des revenus de chacun, la solution est toutefois de multiplier encore plus les centres hospitaliers afin d'éviter une centralisation de l'activité dans quelques gros centres régionaux. Sur ce point, les laboratoires axent leur stratégie dans le même sens, de façon à avoir de plus en plus de centres impliqués, qualifiés et permettre une répartition large sur le territoire français. Cette implication des industriels va également dans le sens du nombre croissant d'autorisations de nouveaux CAR-T Cells, entraînant un nombre croissant de patients traités et de familles impliquées.

La gestion de ces coûts connexes pour les familles et tiers pourrait être coordonnée par les laboratoires ou grâce aux partenariats qu'ont les laboratoires avec les associations de patients afin de permettre la mise en place d'un réseau d'actions solidaires entre ces associations et les familles. Du moins, une meilleure connaissance des coûts engendrés pourrait être portée à leur connaissance en amont du traitement afin de mesurer l'impact de ces nouvelles thérapies.

L'inclusion de ces tiers est donc primordiale pour assurer une pleine prise en charge du patient. Cet accompagnement des tiers passe également par les outils d'informations mis à leur disposition : le laboratoire Novartis a décliné les documents MARR de la spécialité Kymriah® en un livret à destination des tiers pour les patients atteints de LDGCB et des parents pour les patients pédiatriques atteints de LAL. En regard de la discussion centrée sur le patient, il est possible de se poser la question sur la suffisance de cet accompagnement.

Le modèle s'inscrit dans un contexte où les nouvelles thérapies de plus en plus pointues et exigeantes sont développées et les enjeux qui en découlent devront être pris en considération dans l'établissement de la stratégie produit. Ces enjeux ont un impact certain sur tous les acteurs, et ces impacts sont en constante évolution à mesure que la connaissance sur ces nouvelles thérapies évolue.

Conclusion

La mise à disposition de ces CAR-T Cells résulte d'un développement long et complexe pour pallier les limites des traitements actuels et donner aux patients une opportunité supplémentaire de combattre leur hémopathie. Cette thérapie cellulaire et génique représente un grand pas dans l'évolution du traitement des cancers et notamment des hémopathies malignes.

A la suite de la revue de ces pathologies et du contexte réglementaire d'accès au marché des CAR-T Cells, nous avons pu nous pencher sur les exemples concrets de Kymriah® et Yescarta®, premiers CAR-T Cells approuvés dans la LAL et le LDGCB. L'approbation de ces traitements par les autorités sanitaires internationales apporte la preuve de leur efficacité, étayées par les données cliniques exceptionnelles obtenues, notamment les taux de rémission complète élevés chez des patients multi-réfractaires, en situation d'impasse thérapeutique.

Au-delà de ces données prometteuses et de ces résultats d'efficacité parfois qualifiés de révolutionnaires, il faut également prendre en compte les toxicités sévères quasiment systématiques de ces traitements. Ces toxicités nécessitent une anticipation des centres hospitaliers et doivent être prises en compte dans la stratégie opérationnelle déployée entre l'industrie et l'hôpital. Dans ce contexte de défis soulevés par les CAR-T Cells, l'agilité réglementaire déployée par les agences et les industriels pour l'accès au marché de ces thérapies est, encore aujourd'hui, en construction, puisque ces deux acteurs ont travaillé en parallèle afin de rendre possible leur accès dans des conditions de sécurité optimales, mais continuent à évoluer avec la connaissance croissante de ces thérapies, en renforçant par exemple le registre européen des données de suivi à long terme.

Enfin, le dernier défi concerne le processus de commande et de fabrication des poches qui nécessite également une grande coordination entre les industries et les centres hospitaliers. Le schéma d'administration de ces thérapies constitue un véritable changement de paradigme pour les professionnels de santé et le circuit de manipulation est complexe et doit être maîtrisé. L'administration unique peut paraître plus simple, mais le suivi qui en découle est minutieux et l'équipe soignante doit être à l'affût des événements de sécurité qui pourraient survenir. Cette organisation dessine le triptyque d'acteurs dont la coordination doit être sans faille : les

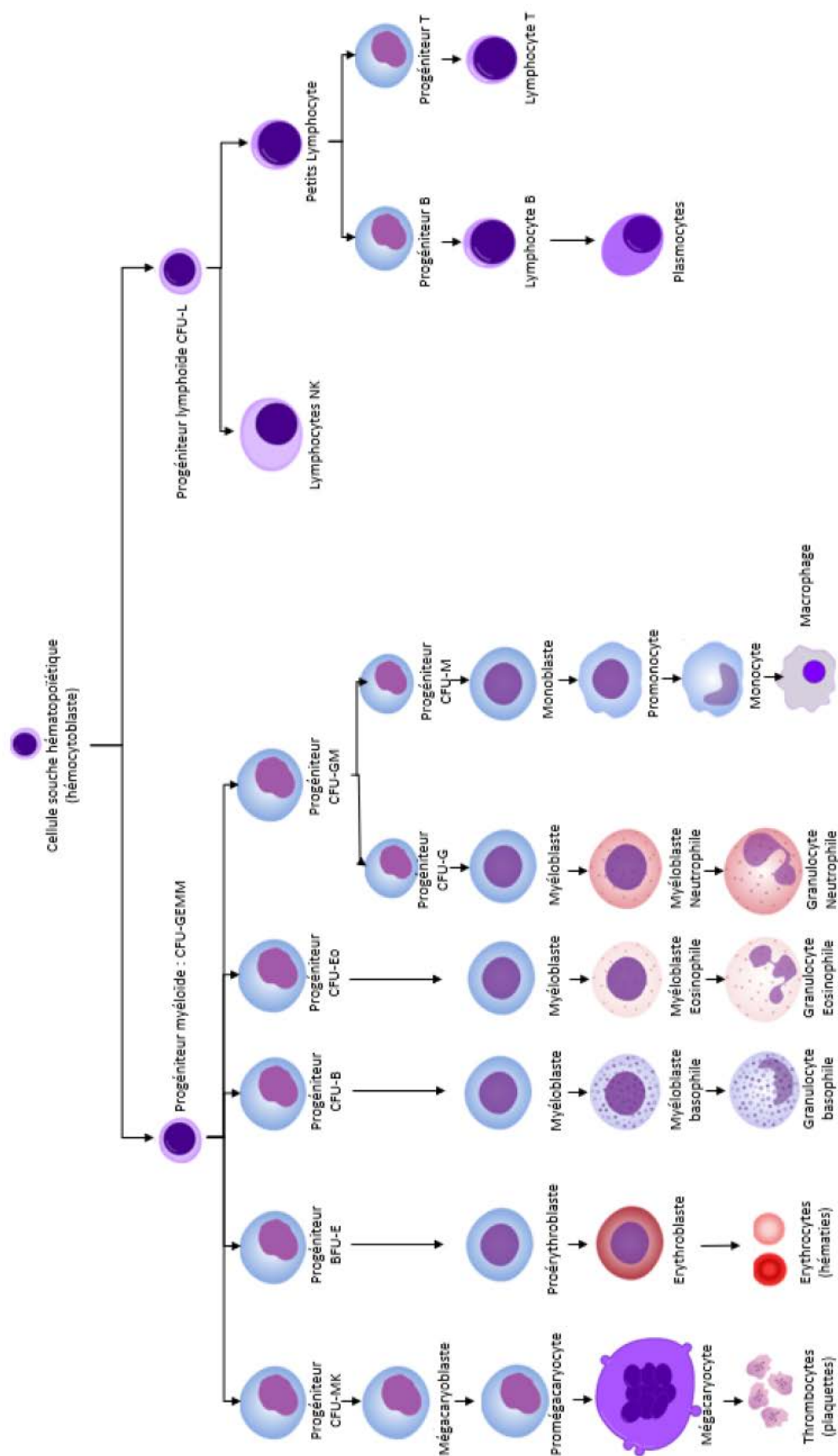
laboratoires, les centres hospitaliers et les professionnels de santé, agissant tous pour un acteur central : le patient.

En prenant en compte l'opportunité que représentent ces CAR-T Cells mais également les défis associés, la balance penche néanmoins pour le déploiement de nouveaux essais cliniques testant ces CAR-T Cells dans d'autres hémopathies ou d'autres pathologies malignes ou non. Ces développements apportent de nouvelles réponses à des patients faisant face à une impasse thérapeutique. De plus, dans les traitements déjà approuvés, la remontée des lignes continue pour Kymriah® et Yescarta® notamment. Il s'avère que la stratégie thérapeutique des autres CAR-T Cells en passe d'être approuvés suit le même schéma, à savoir une demande d'AMM dans une ligne assez reculée en vue d'un développement progressif afin de remonter les lignes de traitement. Cette stratégie est également à prendre en compte en terme d'impact financier puisque plus le nombre de patients traités augmente, plus l'enveloppe allouée pour ces thérapies sera revue par les instances économiques.

Les CAR-T Cells sont encore au début de leur développement commercial, et pourtant, d'autres thérapies spécialisées telles que les anticorps bi-spécifiques commencent également à se positionner comme les gold standards de demain. Ces anticorps combinant une double-action directe et indirecte en se fixant, d'une part sur la cellule tumorale et, d'autre part en recrutant des lymphocytes T afin de potentialiser l'action du système immunitaire, sont attendus par la communauté scientifique comme les nouveaux CAR-T Cells. Reste à déterminer si l'une des deux thérapies supplantera l'autre, ou si elles coexisteront et l'attribution de l'une ou l'autre sera déterminée en fonction des caractéristiques de la pathologie, ou de l'état mutationnel du patient par exemple.

Annexes

Annexe 1 : Schéma de l'hématopoïèse



Annexe 2 : Tableau des critères d'inclusion et d'exclusion lors des études pivots des médicaments Kymriah® et Yescarta®.

Yescarta® 0,4 - 2 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion	Phase I/II - ZUMA-1 (DLBCL/PMBCL/TFL) - NCT02348216 A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma
	Key Inclusion Criteria - Histologically confirmed: - Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) - Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma (PMBCL) - Transformation Follicular Lymphoma (TFL) - High grade B-cell lymphoma (HGBCL) - Chemotherapy-refractory disease, defined as one of more of the following: - No response to last line of therapy i. Progressive disease (PD) as best response to most recent therapy regimen ii. Stable disease (SD) as best response to most recent therapy with duration no longer than 6 month from last dose of therapy OR - Refractory post-autologous stem cell transplant (ASCT) i. Disease progression or relapsed less than or equal to 12 months of ASCT (must have biopsy proven recurrence in relapsed individuals) ii. If salvage therapy is given post-ASCT, the individual must have had no response to or relapsed after the last line of therapy - Individuals must have received adequate prior therapy including at a minimum: - anti-CD20 monoclonal antibody unless investigator determines that tumor is CD20-negative and - an anthracycline containing chemotherapy regimen - for individual with transformed FL must have chemorefractory disease after transformation to DLBCL. - At least one measurable lesion per revised IWG Response Criteria - Age 18 or older - Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status of 0 or 1 - Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$ - Absolute lymphocyte count $\geq 100/\mu\text{L}$ - Platelet count $\geq 75,000/\mu\text{L}$ - Adequate renal, hepatic, pulmonary and cardiac function defined as: - Creatinine clearance (as estimated by Cockcroft Gault) $> 60 \text{ mL/min}$

	- o Serum alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) < 2.5 upper limit of normal (ULN) - o Total bilirubin < 1.5 mg/dl, except in individuals with Gilbert's syndrome - o Cardiac ejection fraction >50%, no evidence of pericardial effusion as determined by an echocardiogram (ECHO), and no clinically significant pleural effusion - o Baseline oxygen saturation >92% on room air 11. All individuals or legally appointed representatives/caregivers, must personally sign and date the Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC) approved consent form before initiating any study specific procedures or activities. 12. Relapsed or refractory large B-cell lymphoma including DLBCL, PMBCL, TFL, and HGBCL after two systemic lines of therapy Key Exclusion Criteria 1. History of malignancy other than nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ (e.g. cervix, bladder, breast) or follicular lymphoma unless disease free for at least 3 years 2. History of allogeneic stem cell transplantation 3. Prior CAR therapy or other genetically modified T cell therapy 4. Presence of fungal, bacterial, viral, or other infection that is uncontrolled or requiring IV antimicrobials for management. Simple urinary tract infection (UTI) and uncomplicated bacterial pharyngitis are permitted if responding to active treatment 5. History of HIV infection or acute or chronic active hepatitis B or C infection. Individuals with history of hepatitis infection must have cleared their infection as determined by standard serological and genetic testing per current Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines 6. Individuals with detectable cerebrospinal fluid malignant cells, or brain metastases, or with a history of central nervous system (CNS) lymphoma or primary CNS lymphoma, cerebrospinal fluid malignant cells or brain metastases 7. History or presence of CNS disorder such as seizure disorder, cerebrovascular ischemia/hemorrhage, dementia, cerebellar disease, or any autoimmune disease with CNS involvement
--	--

Kymriah® 1,2 x 10⁶ - 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion	Phase II – JULIET - NCT02445248 A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)
	Inclusion Criteria: • Written informed consent must be obtained prior to any screening procedures • Histologically confirmed DLBCL at last relapse (by central pathology review before enrolment). .- Relapsed or refractory disease after ≥ 2 lines of chemotherapy including rituximab and anthracycline and either having failed autologous Hematopoietic stem cell transplantation (ASCT), or being ineligible for or not consenting to ASCT • Measurable disease at time of enrollment • Life expectancy ≥ 12 weeks • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status that is either 0 or 1 at screening • Adequate organ function: - o Renal function defined as: ▪ A serum creatinine of $\leq 1.5 \times$ Upper Limit of Normal ULN OR ▪ Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² - o Liver function defined as: ▪ Alanine Aminotransferase (ALT) ≤ 5 times the Upper Limit of Normal (ULN) for age ▪ Bilirubin ≤ 2.0 mg/dl with the exception of patients with Gilbert-Meulengracht syndrome; patients with Gilbert-Meulengracht syndrome may be included if their total bilirubin is $\leq 3.0 \times$ ULN and direct bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN - o Must have a minimum level of pulmonary reserve defined as $\leq$ Grade 1 dyspnea and pulse oxygenation $> 91\%$ on room air - o Hemodynamically stable and Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) $\geq 45\%$ confirmed by echocardiogram or Multigated Radionuclide Angiography (MUGA) - o Adequate bone marrow reserve without transfusions defined as: ▪ Absolute neutrophil count (ANC) $> 1.000/\text{mm}^3$ ▪ Absolute lymphocyte count (ALC) $\geq 300/\text{mm}^3$ ▪ Platelets $\geq 50.000//\text{mm}^3$

	▪ Hemoglobin > 8.0 g/dl - o Must have an apheresis product of non-mobilized cells accepted for manufacturing - o Women of child-bearing potential (defined as all women physiologically capable of becoming pregnant) and all male participants must agree to use highly effective methods of contraception for at least 12 months following CTL019 infusion and until CAR T cells are no longer present by PCR on two consecutive tests Exclusion Criteria: • Prior treatment with any prior anti-CD19/anti-CD3 therapy, or any other anti-CD19 therapy • Treatment with any prior gene therapy product • Active Central Nervous System (CNS) involvement by malignancy • Prior allogeneic HSCT • Eligible for and consenting to ASCT • Chemotherapy other than lymphodepleting chemotherapy within 2 weeks of infusion • Investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening • The following medications are excluded: - o Steroids: Therapeutic doses of steroids must be stopped > 72 hours prior to CTL019 infusion. However, the following physiological replacement doses of steroids are allowed: < 6 - 12 mg/m²/day hydrocortisone or equivalent - o Immunosuppression: Any immunosuppressive medication must be stopped ≥ 4 weeks prior to enrollment - o Antiproliferative therapies other than lymphodepleting chemotherapy within two weeks of infusion - o Antibody use including anti-CD20 therapy within 4 weeks prior to infusion or 5 half-lives of the respected antibody, whichever is longer - o CNS disease prophylaxis must be stopped > 1 week prior to CTL019 infusion (e.g. intrathecal methotrexate) • Prior radiation therapy within 2 weeks of infusion • Active replication of or prior infection with hepatitis B or active hepatitis C (HCV RNA positive) • HIV positive patients • Uncontrolled acute life threatening bacterial, viral or fungal infection (e.g. blood culture positive ≤ 72 hours prior to infusion) • Unstable angina and/or myocardial infarction within 6 months prior to screening
--	---

	• Previous or concurrent malignancy with the following exceptions: - o Adequately treated basal cell or squamous cell carcinoma (adequate wound healing is required prior to study entry) - o In situ carcinoma of the cervix or breast, treated curatively and without evidence of recurrence for at least 3 years prior to the study - o A primary malignancy which has been completely resected and in complete remission for ≥ 5 years • Investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening • Pregnant or nursing (lactating) women • Intolerance to the excipients of the CTL019 cell product • Cardiac arrhythmia not controlled with medical management • Patients on oral anticoagulation therapy • Prior treatment with any adoptive T cell therapy • Patients with active neurological auto immune or inflammatory disorders (e.g. Guillain Barre Syndrome, Amyotrophic Lateral Sclerosis)
	Phase II - ELIANA - Pediatric - NCT02435849 A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia
	Inclusion Criteria : • Relapsed or refractory pediatric B-cell ALL 1. 2nd or greater Bone Marrow (BM) relapse OR. 2. Any BM relapse after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and must be ≥ 6 months from SCT at the time of CTL019 infusion OR. 3. Primary refractory as defined by not achieving a CR after 2 cycles of a standard chemotherapy regimen or chemorefractory as defined by not achieving a CR after 1 cycle of standard chemotherapy for relapsed leukemia OR. 4. Patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) ALL are eligible if they are intolerant to or have failed 2 lines of tyrosine kinase inhibitor therapy (TKI), or if TKI therapy is contraindicated OR. 5. Ineligible for allogeneic SCT. • For relapsed patients, documentation of CD19 tumor expression demonstrated in bone marrow or peripheral blood by flow cytometry within 3 months of study entry.

	• Bone marrow with $\geq 5\%$ lymphoblasts by morphologic assessment at screening. • Life expectancy > 12 weeks. • Age 3 at the time of screening to age 21 at the time of initial diagnosis • Must have an apheresis product of non-mobilized cells received and accepted by the manufacturing site. Exclusion Criteria (Main Cohort closed for an enrollment): • Isolated extra-medullary disease relapse • Patients with concomitant genetic syndrome: such as patients with Fanconi anemia, Kostmann syndrome, Shwachman syndrome or any other known bone marrow failure syndrome. Patients with Down Syndrome will not be excluded. • Patients with Burkitt's lymphoma/leukemia (i.e. patients with mature B-cell ALL, leukemia with B-cell [slg positive and kappa or lambda restricted positivity] ALL, with FAB L3 morphology and /or a MYC translocation) • Prior malignancy, except carcinoma in situ of the skin or cervix treated with curative intent and with no evidence of active disease • Treatment with any prior gene therapy product • Has had treatment with any prior anti-CD19/anti-CD3 therapy, or any other anti-CD19 therapy • Active or latent hepatitis B or active hepatitis C (test within 8 weeks of screening), or any uncontrolled infection at screening • Human Immunodeficiency Virus (HIV) positive test within 8 weeks of screening • Presence of grade 2 to 4 acute or extensive chronic graft-versus-host disease (GVHD). • Active CNS involvement by malignancy, defined by CNS-3 per NCCN guidelines. • Patient has an investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening. • Pregnant or nursing (lactating) women. • Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they agree to use highly effective methods of contraception from signing informed consent and through at least 12 months after the CTL019 infusion • Sexually active males must use a condom during intercourse from signing informed consent to at least 12 months after the CTL019 infusion Inclusion Criteria (Cohort 1 open for an enrollment): a. B-cell acute lymphoblastic leukemia and:
--	--

	• First relapse AND hypodiploid cytogenetics: fewer than 44 chromosomes and/or DNA index < 0.81, or other clear evidence of a hypodiploid clone OR • First relapse AND t(17;19) with defined TCF3-HLF fusion OR • First relapse with any cytogenetics provided the relapse occurred ≤ 36 months of initial diagnosis AND MRD at end of reinduction therapy is ≥ 0.01% by flow cytometry (local assessment) • For relapsed patients, documentation of CD19 tumor expression demonstrated in bone marrow or peripheral blood by flow cytometry within 3 months of study entry. • Bone marrow with ≥ 5% lymphoblasts by morphologic assessment at screening. • Life expectancy > 12 weeks. • Age up to 25 years at the time of screening. • Must have an apheresis product of non-mobilized cells received and accepted by the manufacturing site. Exclusion Criteria : • Isolated extra-medullary disease relapse • Patients with concomitant genetic syndrome: such as patients with Fanconi anemia, Kostmann syndrome, Shwachman syndrome or any other known bone marrow failure syndrome. Patients with Down Syndrome will not be excluded. • Patients with Burkitt's lymphoma/leukemia (i.e. patients with mature B-cell ALL, leukemia with B-cell [sIg positive and kappa or lambda restricted positivity] ALL, with FAB L3 morphology and /or a MYC translocation) • Prior malignancy, except carcinoma in situ of the skin or cervix treated with curative intent and with no evidence of active disease • Treatment with any prior gene therapy product • Has had treatment with any prior anti-CD19/anti-CD3 therapy, or any other anti-CD19 therapy • Active or latent hepatitis B or active hepatitis C (test within 8 weeks of screening), or any uncontrolled infection at screening • Human Immunodeficiency Virus (HIV) positive test within 8 weeks of screening • Presence of grade 2 to 4 acute or extensive chronic graft-versus-host disease (GVHD). • Active CNS involvement by malignancy, defined by CNS-3 per NCCN guidelines. • Patient has an investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening. • Pregnant or nursing (lactating) women.
--	---

	• Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they agree to use highly effective methods of contraception from signing informed consent and through at least 12 months after the CTL019 infusion • Sexually active males must use a condom during intercourse from signing informed consent to at least 12 months after the CTL019 infusion
--	--

Bibliographie

- [1] SPF, « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ». <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa> (consulté le juill. 25, 2021).
- [2] L. P. Region, « Hémopathies malignes », *L'Institut Paris Region*. <https://www.ors-idf.org/nos-travaux/publications/hemopathies-malignes/> (consulté le juill. 25, 2021).
- [3] N. Duployer, *Hématologie*, De Boeck. 2015. [En ligne]. Disponible sur: www.deboecksuperieur.com
- [4] J. Diebold, T. Molina, A. L. Tourneau, et J. Audouin, « Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001 », *Wwwem-Premiumcomdatarevues1773035X0038039865*, mai 2008, Consulté le: févr. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/160287/resultatrecherche/3>
- [5] C. Preudhomme, L. Llopis, et N. Boissel, « Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës », *Wwwem-Premiumcomdatatraitessa13-55654*, janv. 2012, Consulté le: févr. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/688039/resultatrecherche/3>
- [6] « Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers ». <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc> (consulté le avr. 18, 2020).
- [7] « Syndromes myélodysplasiques - Société canadienne du cancer », *www.cancer.ca*. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/myelodysplastic-syndromes/?region=qc> (consulté le févr. 07, 2021).
- [8] J. Bruneau, D. Canioni, et T. J. Molina, « Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne », *Wwwem-Premiumcomdatarevues1773035Xv2017i488S1773035X1630418X*, janv. 2017, Consulté le: févr. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1099443/resultatrecherche/1>
- [9] « Les différents types de lymphomes non hodgkiniens | Lymphome Canada ». <https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/lymphoma-101/les-differents-types-de-lymphomes/les-differents-types-de-lymphomes-non> (consulté le déc. 16, 2019).
- [10] « Hématologie », *iPublishcentral*. <https://www-elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/epubreader/hmatologie15186912> (consulté le déc. 16, 2019).
- [11] « list-products-granted-eligibility-prime_en-0.xlsx ».

- [12] *Elibrary France*. Consulté le: déc. 16, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pdfreader/hmatologie15186912>
- [13] « kymriah-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: avr. 26, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf
- [14] N. Jacque et V. Leblond, « La leucémie lymphoïde chronique : mise au point », */data/revues/07554982/unassign/S0755498219303094/*, août 2019, Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1314851>
- [15] « ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf ». Consulté le: févr. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf
- [16] M. Hallek *et al.*, « iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL », *Blood*, vol. 131, n° 25, p. 2745-2760, juin 2018, doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
- [17] A. Quinquenel *et al.*, « Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO) », *HemaSphere*, vol. 4, n° 5, p. e473, sept. 2020, doi: 10.1097/HS9.0000000000000473.
- [18] « Le lymphome hodgkinien : points clés - Le lymphome hodgkinien ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Le-lymphome-hodgkinien-points-cles> (consulté le févr. 06, 2021).
- [19] « Le lymphome de Hodgkin », *Gustave Roussy*. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/lymphome-hodgkin> (consulté le févr. 06, 2021).
- [20] « guide_lymphome_hodgkin_web.pdf ». Consulté le: févr. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_lymphome_hodgkin_web.pdf
- [21] M. des S. et de la Santé et M. des S. et de la Santé, « Qu'est-ce qu'un médicament ? », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, mars 06, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament> (consulté le mars 06, 2021).
- [22] « EUR-Lex - 32007R1394 - EN - EUR-Lex ». <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj> (consulté le nov. 18, 2019).
- [23] « Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4) (consulté le mars 06, 2021).
- [24] « Règlement européen sur les médicaments de thérapie innovante - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Reglement-europeen-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/\(offset\)/1](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Reglement-europeen-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/1) (consulté le mars 06, 2021).
- [25] « Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/ (consulté le mai 15, 2021).

- [26] « Patient involvement in EMA regulatory committees », *EUPATI Toolbox*, nov. 23, 2015. <https://toolbox.eupati.eu/resources/patient-involvement-in-ema-regulatory-committees/> (consulté le déc. 27, 2020).
- [27] Anonymous, « Scientific advice and protocol assistance », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance> (consulté le déc. 27, 2020).
- [28] Anonymous, « Advanced therapy classification », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification> (consulté le mars 06, 2021).
- [29] Anonymous, « Summaries of scientific recommendations on classification advanced therapy medicinal products », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/summaries-scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products> (consulté le mars 06, 2021).
- [30] « cat-monthly-report-application-procedures-guidelines-related-documents-advanced-therapies-december_en-7.pdf ». Consulté le: déc. 27, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/cat-monthly-report-application-procedures-guidelines-related-documents-advanced-therapies-december_en-7.pdf
- [31] P. O. of the E. Union, « COMMISSION REGULATION (EU) .../... amending Regulation (EC) No 847/2000 as regards the definition of the concept “similar medicinal product” », oct. 30, 2017. <http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7c632c26-bd65-11e7-a7f8-01aa75ed71a1/language-en/format-HTML> (consulté le mars 07, 2021).
- [32] P. O. of the E. Union, « REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, CELEX1 », août 07, 2009. <http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d845e34f-2cd3-4217-9ab3-1ccfb1bb3be3/language-en> (consulté le mars 07, 2021).
- [33] Anonymous, « Orphan designation: Overview », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (consulté le oct. 23, 2019).
- [34] « Désignation des médicaments orphelins ». <https://www.eurordis.org/fr/content/designation-des-medicaments-orphelins> (consulté le oct. 23, 2019).
- [35] Anonymous, « Orphan incentives », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives> (consulté le mars 07, 2021).
- [36] rueteal, « How to get funding? », *Horizon 2020 - European Commission*, nov. 29, 2013. <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/how-get-funding> (consulté le mars 07, 2021).
- [37] Anonymous, « EU/3/15/1553 », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151553> (consulté le oct. 23, 2019).

- [38] Anonymous, « EU/3/14/1266 », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141266> (consulté le mars 07, 2021).
- [39] Anonymous, « EU/3/16/1745 », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161745> (consulté le mars 07, 2021).
- [40] Anonymous, « EU/3/14/1393 », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141393> (consulté le mars 07, 2021).
- [41] « Orphan Maintenance Assessment Report – Yescarta », p. 15.
- [42] « kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf ». Consulté le: mars 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
- [43] Anonymous, « PRIME: priority medicines », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (consulté le oct. 23, 2019).
- [44] O. of the Commissioner, « Breakthrough Therapy », *FDA*, mars 2018, Consulté le: mai 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
- [45] « yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf ». Consulté le: avr. 05, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [46] « kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf ». Consulté le: avr. 05, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [47] Anonymous, « Authorisation of medicines », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines> (consulté le avr. 03, 2021).
- [48] G. HRABOVSKI, « How EMA evaluates medicines for human use », *European Medicines Agency*, juill. 01, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines> (consulté le avr. 04, 2021).
- [49] « presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf ». Consulté le: avr. 04, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf
- [50] Anonymous, « Post-authorisation measures: questions and answers », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-measures-questions-answers> (consulté le avr. 05, 2021).
- [51] « MARR - Tisagenlecleucel - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/tisagenlecleucel> (consulté le avr. 05, 2021).
- [52] « MARR - Axicabtagène ciloleucel - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/axicabtagene-ciloleucel> (consulté le avr. 05, 2021).

- [53] Anonymous, « Clinical Trial Regulation », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation> (consulté le oct. 22, 2019).
- [54] « GUIDELINE ON SAFETY AND EFFICACY FOLLOW-UP - RISK MANAGEMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS », p. 22, 2008.
- [55] « Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/1184669/prerequis-necessaires-pour-la-mise-en-place-de-pro> (consulté le mai 15, 2021).
- [56] *Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, vol. 324. 2007. Consulté le: mars 29, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
- [57] W. Y. Ho, J. N. Blattman, M. L. Dossett, C. Yee, et P. D. Greenberg, « Adoptive immunotherapy: Engineering T cell responses as biologic weapons for tumor mass destruction », *Cancer Cell*, vol. 3, n° 5, p. 431-437, mai 2003, doi: 10.1016/S1535-6108(03)00113-2.
- [58] D. W. Lee, D. M. Barrett, C. Mackall, R. Orentas, et S. A. Grupp, « The Future Is Now: Chimeric Antigen Receptors as New Targeted Therapies for Childhood Cancer », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 18, n° 10, p. 2780-2790, mai 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1920.
- [59] M. Kroemer, C. Turco, J. Galaine, M. Deschamps, S. Limat, et C. Borg, « Nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 22, n° 3, p. 132-140, août 2015, doi: 10.1016/j.tracli.2015.05.002.
- [60] V. Catros, « Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 4, Art. n° 4, avr. 2019, doi: 10.1051/medsci/2019067.
- [61] M.-T. Rubio, « Biologie, concepts et principes des CAR-T cells », *Bull Cancer* 2018, vol. 135, p. S135-146.
- [62] X.-Y. Tang *et al.*, « Third-generation CD28/4-1BB chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a non-randomised, open-label phase I trial protocol », *BMJ Open*, vol. 6, n° 12, p. e013904, déc. 2016, doi: 10.1136/bmjopen-2016-013904.
- [63] pubmeddev et S. G. al et, « L'émergence des traitements par cellules CAR-T dans les lymphomes. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/?term=l%27%C3%A9mergence+des+traitements+par+cellules+car-t+dans+les+lymphomes+salles> (consulté le oct. 22, 2019).
- [64] R. J. Brentjens *et al.*, « CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia », *Sci. Transl. Med.*, vol. 5, n° 177, p. 177ra38-177ra38, mars 2013, doi: 10.1126/scitranslmed.3005930.

- [65] S. A. Grupp *et al.*, « Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, n° 16, p. 1509-1518, avr. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [66] Y. Le Bris et M. C. Béné, « Le point sur les CAR T-cells », *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique*, vol. 4, n° 4, p. 202-209, déc. 2016, doi: 10.1016/j.oncohp.2016.09.001.
- [67] « Guide "O.G.M. en milieu confiné" », *Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation*. //www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid66776/guide-o.g.m.-en-milieu-confine.html (consulté le mai 13, 2021).
- [68] *Décret n° 2011-1177 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés*. 2011.
- [69] « manuel_hcb_2014.pdf ». Consulté le: nov. 18, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://www.esst-inrs.fr/3rb/ressources/manuel_hcb_2014.pdf
- [70] I. Yakoub-Agha *et al.*, « Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) », *Haematologica*, vol. 105, n° 2, p. 297-316, févr. 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.229781.
- [71] K.-T. Guo, R. SchÄfer, A. Paul, A. Gerber, G. Ziemer, et H. P. Wendel, « A New Technique for the Isolation and Surface Immobilization of Mesenchymal Stem Cells from Whole Bone Marrow Using High-Specific DNA Aptamers », *Stem Cells*, vol. 24, n° 10, p. 2220-2231, oct. 2006, doi: 10.1634/stemcells.2006-0015.
- [72] A. Fesnak, C. Lin, D. L. Siegel, et M. V. Maus, « CAR-T cell therapies from the transfusion medicine perspective », *Transfus. Med. Rev.*, vol. 30, n° 3, p. 139-145, juill. 2016, doi: 10.1016/j.tmr.2016.03.001.
- [73] C. Chabannon et J. Larghero, « Réglementations applicables aux CAR-T cells : comment les établissements de santé français peuvent-ils s'organiser pour participer à la production et permettre la délivrance de ces immunothérapies innovantes ? », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, p. S198-S204, déc. 2018, doi: 10.1016/S0007-4551(19)30050-5.
- [74] P. Vormittag, R. Gunn, S. Ghorashian, et F. S. Veraitch, « A guide to manufacturing CAR T cell therapies », *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 53, p. 164-181, oct. 2018, doi: 10.1016/j.copbio.2018.01.025.
- [75] L. A. Allou, « Les défis de l'accès au marché d'un médicament de thérapie innovante : l'exemple des cellules CAR-T », Paris Descartes, Faculté de Pharmacie de Paris, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/23586370X>
- [76] « Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000038978648/2019-08-21/> (consulté le avr. 25, 2021).
- [77] « Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement

modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038934283/> (consulté le avr. 25, 2021).

[78] Décret n° 2007-519 du 5 avril 2007 relatif aux conditions d'autorisation de l'activité de prélèvement de cellules et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). 2007.

[79] « Bonnes pratiques - Tissus et Cellules - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-tissus-et-cellules> (consulté le avr. 25, 2021).

[80] C. Chabannon et J. Larghero, « Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 202, n° 7, p. 1431-1440, sept. 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30209-2.

[81] « Novartis annonce que ses traitements innovants CAR-T contre le cancer seront produits aux Ulis (Essonne), preuve de son engagement en France | Novartis France ». <https://www.novartis.fr/actualites/communiques-de-presse/novartis-annonce-que-ses-traitements-innovants-car-t-contre-le> (consulté le nov. 18, 2019).

[82] « New Dutch Facility for Innovative CAR T-Cell Therapy | AmCham ». <https://www.amcham.nl/news/new-dutch-facility-innovative-car-t-cell-therapy> (consulté le mai 01, 2021).

[83] Groupe Profession Santé, « Focus “Les CAR-T cells en ordre de marche” », Paris, oct. 17, 2019.

[84] D. Lacroix et E. Tchernonog, « Parcours Patient CAR-T Cells ». CHU Montpellier, févr. 28, 2020. Consulté le: mai 02, 2021. [En ligne]. Disponible sur: file:///C:/Users/pclaeys/AppData/Local/Temp/2/RR_CARTcells_2020_Parcours_Occitanie_Est_D.LACROIX_E.TCHERNONOG.pdf

[85] M. Pinturaud, M. Vasseur, et P. Odou, « Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, p. S205-S213, déc. 2018, doi: 10.1016/S0007-4551(19)30051-7.

[86] « Toxicity and management in CAR T-cell therapy ». <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5008265/> (consulté le déc. 03, 2019).

[87] S. S. Neelapu *et al.*, « Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 1, p. 47-62, janv. 2018, doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.

[88] A. Le Bourgeois, « Gestion des toxicités des lymphocytes T exprimant un récepteur à l'antigène chimérique (CAR-T cells) », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, p. S188-S197, déc. 2018, doi: 10.1016/S0007-4551(19)30049-9.

[89] D. Porter, N. Frey, P. A. Wood, Y. Weng, et S. A. Grupp, « Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel », *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol*, vol. 11, n° 1, p. 35, mars 2018, doi: 10.1186/s13045-018-0571-y.

- [90] Anonymous, « RoActemra », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra> (consulté le mai 08, 2021).
- [91] J. Galaine et C. Borg, « Utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) pour la thérapie cellulaire des cancers », *Innov. Thérapeutiques En Oncol.*, vol. 3, n° 3, p. 158-168, mai 2017, doi: 10.1684/ito.2017.0089.
- [92] S. S. Neelapu *et al.*, « Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 26, p. 2531-2544, déc. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [93] S. J. Schuster *et al.*, « Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 1, p. 45-56, janv. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
- [94] « Présentation », *Experts Recherche Lymphome*. <https://experts-recherche-lymphome.org/lysa/parcourir-les-etudes-cliniques-en-cours/descar-t/presentation/> (consulté le mai 08, 2021).
- [95] « YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19 », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19 (consulté le mai 08, 2021).
- [96] « KYMRIA (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymria-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb (consulté le mai 08, 2021).
- [97] « YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262244/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel (consulté le mai 08, 2021).
- [98] « KYMRIA - LAL à cellules B réfractaire (tisagenlecleucel) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262256/fr/kymria-lal-a-cellules-b-refractaire-tisagenlecleucel (consulté le mai 08, 2021).
- [99] « KYMRIA - LDGCB (tisagenlecleucel) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262259/fr/kymria-ldgcb-tisagenlecleucel (consulté le mai 08, 2021).
- [100] « anx_146766_fr.pdf ». Consulté le: avr. 26, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200113146766/anx_146766_fr.pdf
- [101] C. Jacobson *et al.*, « Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) », *Blood*, vol. 136, n° Supplement 1, p. 40-42, nov. 2020, doi: 10.1182/blood-2020-134362.
- [102] « Real-world CAR T-cell therapy as safe, effective as in clinical trial setting ». <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20200714/realworld-car-tcell-therapy-as-safe-effective-as-in-clinical-trial-setting> (consulté le mai 08, 2021).
- [103] « Évènement - Comité Oncologie et Hématologie - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-oncologie-et-hematologie-12> (consulté le mai 08, 2021).

- [104] S. L. Maude *et al.*, « Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 5, p. 439-448, févr. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
- [105] M. C. Pasquini *et al.*, « Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma », *Blood Adv.*, vol. 4, n° 21, p. 5414-5424, nov. 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020003092.
- [106] « FDA Approves Liso-Cel CAR T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma », *Targeted Oncology*. <https://www.targetedonc.com/view/fda-approves-liso-cel-car-t-cell-therapy-for-relapsed-refractory-large-b-cell-lymphoma> (consulté le mai 10, 2021).
- [107] « Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma ». <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC8095132/> (consulté le mai 10, 2021).
- [108] « High Durable CR Rates in Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-NHL Treated with the CD19-Directed CAR T Cell Product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001): Defined Composition Allows for Dose-Finding and Definition of Pivotal Cohort | Blood | American Society of Hematology ». <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/581/115566/High-Durable-CR-Rates-in-Relapsed-Refractory-R-R> (consulté le mai 10, 2021).
- [109] « Le myélome multiple - Information patient ». Consulté le: nov. 14, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/myelomemultiple.pdf>
- [110] « ald_30_gm_myelome_vf.pdf ». Consulté le: juin 26, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
- [111] U. H. Gandhi *et al.*, « Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy », *Leukemia*, vol. 33, n° 9, p. 2266-2275, sept. 2019, doi: 10.1038/s41375-019-0435-7.
- [112] A. Oriol *et al.*, « Melflufen for relapsed and refractory multiple myeloma », *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 29, n° 10, p. 1069-1078, oct. 2020, doi: 10.1080/13543784.2020.1808884.
- [113] A. Markham, « Belantamab Mafodotin: First Approval », *Drugs*, vol. 80, n° 15, p. 1607-1613, oct. 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01404-x.
- [114] « ATU/RTU - BELANTAMAB MAFODOTIN 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/belantamab-mafodotin-100-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion> (consulté le mai 24, 2021).
- [115] V. Barberot, « Nouvelles approches d'immunothérapie et agents en développement dans le MM R/R », *Supplém Ent*, p. 3, 2020.
- [116] « ATUN - SELINEXOR 20 mg, comprimé - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/selinexor-20-mg-comprime> (consulté le mai 24, 2021).
- [117] « Cancers ». /maladies-et-traumatismes/cancers (consulté le nov. 22, 2019).

- [118] « Myélome multiple, myélome réfractaire, CAR-T, idécabtagène vicleucel, BCMA, teclistamab, DuoBody, belantamab mafodotin ». <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/avenir/l-immunotherapie.html/> (consulté le juill. 04, 2021).
- [119] A. J. Novak *et al.*, « Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival », *Blood*, vol. 103, n° 2, p. 689-694, janv. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-06-2043.
- [120] « Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment: Cancer Cell ». [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(17\)30016-8](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(17)30016-8) (consulté le mai 16, 2021).
- [121] L. Sellner *et al.*, « B-cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for multiple myeloma: Clinical experience and future perspectives », *Int. J. Cancer*, vol. n/a, n° n/a, doi: 10.1002/ijc.33002.
- [122] T. E. Garrett *et al.*, « A BCMA-specific CAR T cell produced with clinically scalable lentiviral and T cell manufacturing processes has potent anti-multiple myeloma activity », *J. Immunother. Cancer*, vol. 3, n° 2, p. P124, nov. 2015, doi: 10.1186/2051-1426-3-S2-P124.
- [123] N. C. Munshi *et al.*, « Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 8, p. 705-716, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
- [124] « ATU/RTU - ABECMA 260 - 500 x 10⁶ cellules dispersion pour perfusion - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/abecma-260-500-x-106-cellules-dispersion-pour-perfusion> (consulté le juin 06, 2021).
- [125] « CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape | Nature ». <https://www-nature-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/s41586-019-1054-1> (consulté le juin 06, 2021).
- [126] « Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma ». <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC7870932/> (consulté le juin 06, 2021).
- [127] K. Pillarisetti *et al.*, « Teclistamab is an active T cell–redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma », *Blood Adv.*, vol. 4, n° 18, p. 4538-4549, sept. 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020002393.
- [128] « Next Generation Technology Platforms | Genmab ». <https://www.genmab.com/research-innovation/antibody-technology-platforms/> (consulté le juill. 05, 2021).
- [129] J. A. Fraietta *et al.*, « Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia », *Blood*, vol. 127, n° 9, p. 1117-1127, mars 2016, doi: 10.1182/blood-2015-11-679134.
- [130] « IMBRUVICA - Leucémie lymphoïde chronique (LLC) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240237/fr/imbruvica-leucemie-lymphoide-chronique-llc (consulté le juill. 24, 2021).
- [131] A. P. Kater et J. J. Melenhorst, « CAR-T and ibrutinib vs CLL: sequential or simultaneous? », *Blood*, vol. 135, n° 19, p. 1611-1612, mai 2020, doi: 10.1182/blood.2020005362.

[132] « Comprendre les CAR-T cells », *France Lymphome Espoir*. <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells> (consulté le juill. 24, 2021).

[133] *LOI n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement (1)*. 2015.

Nom : CLAEYS
Prénom : PAULINE

Titre de la thèse : LES CAR-T CELLS EN ONCO-HEMATOLOGIE

Mots-clés : Hémopathies malignes, Leucémie, Lymphome, Myélome multiple, thérapie génique, thérapie cellulaire, lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, CAR-T Cells, Coordination ville-hôpital, réglementation des MTI

Résumé :

La thérapie génique et cellulaire CAR-T Cell (Chimeric Antigen Receptor) est une nouvelle classe thérapeutique composée de lymphocytes T humains génétiquement modifiés qui expriment le récepteur chimérique CAR. Ces CAR-T Cells ciblent spécifiquement un antigène tumoral au niveau des cellules malignes afin d'induire une réponse cytotoxique. L'objectif est de potentialiser cette action ciblée en exploitant directement le système immunitaire du patient. Des essais cliniques ont été mis en place afin de développer ces CAR-T Cells dans les hémopathies malignes notamment, et ont conduit à leur approbation par les autorités sanitaires pour la première fois en 2018. La présentation du contexte clinique et thérapeutique, associé au contexte réglementaire applicable à ces nouvelles thérapies est essentielle pour comprendre le développement et l'accès au marché précoce de ces CAR-T Cells. L'hyper-spécificité et le caractère innovant de ces thérapies conduisent à une optimisation permanente de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements ; mais également à l'optimisation de l'aspect organisationnel développé entre les industries, l'hôpital et les professionnels de santé afin d'administrer ces nouvelles thérapies au patient.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités, Législation et Déontologie pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Législation et Déontologie pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame le Docteur Marie-Edith BONNETERRE, Médecin Oncologue. Vice-Présidente Affaires Médicales Oncologie – Laboratoire Synteract.

