



HAL
open science

Les CAR T dans les hémopathies malignes : état des lieux, perspectives et mise en place dans la pratique clinique

Mélissa Beignon

► **To cite this version:**

Mélissa Beignon. Les CAR T dans les hémopathies malignes : état des lieux, perspectives et mise en place dans la pratique clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02475420

HAL Id: dumas-02475420

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02475420>

Submitted on 12 Feb 2020

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

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

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019

Thèse n°50

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par BEIGNON, Mélissa

Née le 29 Avril 1994 aux Abymes

Le 14 juin 2019

**LES CAR T DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES :
ÉTAT DES LIEUX, PERSPECTIVES ET MISE EN
PLACE DANS LA PRATIQUE CLINIQUE**

Sous la direction de : Benoît BAUWENS

Membres du jury :

Mme le Professeur BREILH Dominique,
Professeur d'Université – Praticien Hospitalier

Présidente du Jury

M. BAUWENS Benoît,
Ingénieur

Directeur de thèse

Mme le Professeur AULOIS-GRIOT Marine,
Professeur d'Université

Examineur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu les personnes qui m'ont fait l'honneur de juger la pertinence de ce travail.

À Monsieur Benoît Bauwens

Je te remercie de m'avoir permis d'écrire cette thèse et d'avoir accepté de la diriger. Merci énormément pour ta disponibilité et ta confiance, j'ai été très heureuse de travailler avec toi au cours de ces deux années.

À Madame le Professeur Dominique Breilh

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre aide, vos précieux conseils et pour le soutien que vous m'avez apporté durant ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Marine Aulois-Griot

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Grâce à vous, je garde un très bon souvenir de mes années à l'Université de Bordeaux. Je vous remercie aussi pour vos conseils, votre pédagogie et le soutien que vous avez pu m'apporter dans la réalisation de mon projet professionnel.

Je souhaite ensuite remercier tous ceux qui ont compté pendant ces années d'études, qui m'ont soutenu et aussi avec lesquels j'ai beaucoup ri.

À mes parents, vous m'avez depuis toujours donné l'envie et la force de réussir. Vous m'avez porté toujours plus loin et soutenue. Je vous en serai à jamais reconnaissante.

À Naomi, merci d'être là. Nos chamailleries et nos boutades ont contribué à faire la personne que je suis aujourd'hui.

À Sammy, pour ta confiance et tes conseils en toutes circonstances. Tu m'as toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, même quand je n'y croyais plus. A nos folles années de faculté et ensuite d'ESSEC, sans toi rien n'aurait été possible.

À mes meilleures amies :

Camille, merci pour ces milliards de réponses aux milliards de questions que je t'ai posées !

Amélie, qu'auraient été mes années de pharmacie sans toi ?

Merci à vous les filles pour ces belles années passées ensemble et pour toutes celles qui nous restent.

À tous les autres :

À Blaise, à Mehdi, à Thibault, à Marine, à Antoine nous avons continué notre route ensemble et passé d'excellents moments.

À Simon, avec qui mon année chez Celgene fut passionnante, hilarante et enrichissante.

Table des matières

INTRODUCTION	11
1. ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES DE LA TECHNOLOGIE CAR T.....	12
1.1. La technologie CAR T	12
1.1.1. Généralité sur l'immunologie.....	12
1.1.1.1. Le système immunitaire	12
1.1.1.2. Les lymphocytes T.....	14
1.1.2. Le design des CAR T-cells	15
1.1.2.1. Qu'est-ce qu'un CAR T ?	15
1.1.2.2. La structure d'un récepteur CAR	16
1.1.2.3. Modalité de liaison à l'antigène	17
1.1.2.4. Le <i>spacer</i> extracellulaire.....	17
1.1.2.5. Le domaine transmembranaire (dTM)	17
1.1.2.6. Le domaine de signalisation intracellulaire.....	18
1.1.2.7. Le domaine de costimulation	18
1.1.3. L'évolution des CAR T	19
1.1.4. Mécanisme d'action et spécificités des CAR T	20
1.1.5. Fabrication des CAR T	21
1.1.5.1. La leucaphérèse.....	23
1.1.5.2. L'activation in vitro.....	23
1.1.5.3. La transduction génétique.....	24
1.1.5.4. L'expansion	25
1.1.5.5. La chimiothérapie et l'administration au patient	26
1.1.6. Approche allogénique	26
1.2. L'utilisation clinique des CAR T	29
1.2.1. Les lymphomes.....	31
1.2.1.1. Le lymphome diffus à grandes cellules B.....	31
1.2.1.1.1. L'épidémiologie.....	31
1.2.1.1.2. Le diagnostic.....	31
1.2.1.1.3. Le pronostic	32
1.2.1.1.4. Les traitements.....	33
1.2.1.2. Les CAR T dans les lymphomes B à grandes cellules.....	36
1.2.1.2.1. Indication thérapeutique européenne.....	37
1.2.1.2.2. L'essai ZUMA 1	37
a. Caractéristiques des patients inclus	38
b. Délai d'administration et dosage.....	39

c.	Résultats d'efficacité	40
d.	Résultats de sécurité	40
1.2.1.2.3.	L'essai JULIET	41
a.	Caractéristiques des patients inclus	42
b.	Délai d'administration et dosage	42
c.	Résultats d'efficacité	43
d.	Résultats de sécurité	43
1.2.1.2.4.	L'essai TRANSCEND	43
a.	Caractéristiques des patients inclus	46
b.	Délai d'administration et dosage	46
c.	Résultats d'efficacité	46
d.	Résultats de sécurité	47
1.2.2.	Les leucémies	47
1.2.2.1.	Les leucémies aiguës lymphoblastiques.....	48
1.2.2.1.1.	L'épidémiologie.....	48
1.2.2.1.2.	Le diagnostic.....	49
1.2.2.1.3.	Le pronostic	49
1.2.2.1.4.	Les traitements.....	50
1.2.2.2.	Les CAR T dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.....	51
1.2.2.2.1.	L'essai ELIANA.....	51
a.	Caractéristiques des patients inclus	52
b.	Délai d'administration et dosage.....	53
c.	Résultats d'efficacité	53
d.	Résultats de sécurité	53
1.2.2.2.2.	Les autres essais en cours dans les LAL.....	54
1.2.2.2.3.	Les perspectives de traitement CAR T dans les LAM	57
1.2.3.	Le myélome multiple	62
1.2.3.1.	Présentation de la pathologie	62
1.2.3.1.1.	L'épidémiologie.....	63
1.2.3.1.2.	Le diagnostic.....	64
1.2.3.1.3.	Le pronostic	64
1.2.3.1.4.	Les traitements.....	66
1.2.3.2.	Les CAR T dans le myélome multiple.....	67
1.2.3.2.1.	L'essai CRB-401	67
a.	Caractéristiques des patients inclus	69
b.	Délai d'administration et dosage.....	70
c.	Résultats d'efficacité	70
d.	Résultats de sécurité	71
1.2.3.2.2.	L'essai JNJ 68284528 / LEGEND-2.....	72

a.	Caractéristiques des patients inclus	72
b.	Délai d'administration et dosage.....	72
c.	Résultats d'efficacité	73
d.	Résultats de sécurité.....	73
1.2.3.2.3.	D'autres essais CAR T dans le myélome multiple	74
a.	Bb21217 et JCARH125	76
b.	Le P-BCMA-101	76
c.	Les essais en Chine.....	77
1.2.4.	Les perspectives dans les tumeurs solides	78
1.2.4.1.	Cible CAR T dans les tumeurs solides : EGFR.....	80
1.2.4.2.	Cible CAR T dans les tumeurs solides : HER2	80
1.2.4.3.	Cible CAR T dans les tumeurs solides : la mésothéline.....	81
1.2.4.4.	Les défis des CAR T dans les tumeurs solides.....	81
1.2.5.	Conclusion	84

2. LES CAR T DANS LA PRATIQUE CLINIQUE..... 86

2.1. Les défis relatifs à la mise en place des CAR T dans la pratique clinique.....86

2.1.1.	Les défis réglementaires	86
2.1.2.	Le management de la toxicité	88
2.1.2.1.	Le syndrome de relargage de cytokines.....	88
2.1.2.2.	La neurotoxicité	90
2.1.3.	Les défis relatifs au recueil de données et au suivi des patients.....	92
2.1.4.	Les défis relatifs aux centres de prélèvement et d'administration.....	96
2.1.4.1.	L'autorisation d'administration et d'utilisation des CAR T dans les centres	97
2.1.4.2.	L'onboarding des centres par les laboratoires	100
2.1.4.2.1.	La phase de prise de contact	100
2.1.4.2.2.	La phase de formation.....	101
2.1.4.2.3.	La phase de certification	102
2.1.5.	Les défis opérationnels relatifs à l'usage des CAR T dans les centres français.....	103
2.1.5.1.	Le parcours patient.....	103
2.1.5.1.1.	L'identification du patient CAR T	105
2.1.5.1.2.	L'aphérèse	107
2.1.5.1.3.	Le traitement.....	107
2.1.5.1.4.	La surveillance.....	108
2.1.5.1.5.	Le suivi long terme	109
2.1.5.2.	Le circuit pharmaceutique.....	110
2.1.5.2.1.	L'étude de faisabilité.....	110
2.1.5.2.2.	La mise en place du circuit pharmaceutique	111
2.1.5.2.3.	La réception.....	111

2.1.5.2.4.	Le stockage.....	112
2.1.5.2.5.	Les manipulations de préparation	113
2.1.5.2.6.	Le transport	113
2.1.5.2.7.	L'élimination des déchets	114
2.1.5.3.	La coordination	114
2.1.6.	La gestion de coûts connexes à l'administration d'un CAR T	117
2.1.7.	Synthèse des défis à relever dans la mise en place des CAR T à l'hôpital	119
2.2.	Illustration des défis de mise en place des CAR T à l'hôpital de Bordeaux	121
2.2.1.	La mise en place du circuit pharmaceutique	122
2.2.2.	La gestion des effets indésirables	124
2.2.3.	La mise en place de la coordination	125
2.3.	Pistes de réflexion et propositions relatives à la mise en place des CAR T dans les hôpitaux français	126
2.3.1.	Réflexion sur le modèle américain	126
2.3.1.1.	L'accréditation des hôpitaux CAR T	126
2.3.1.2.	Les traitements par CAR T commerciaux	128
2.3.2.	Recommandations	129
2.3.2.1.	L'autorisation des centres CAR T	129
2.3.2.2.	L'accréditation des centres par les laboratoires et la formation du personnel hospitalier	130
2.3.2.3.	La coordination entre les différents acteurs	131
2.3.2.4.	La gestion des coûts connexes	132
2.3.2.5.	L'organisation du suivi long terme des patients.....	133
CONCLUSION	135
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	137

Table des figures

Figure 1. Illustration de la réponse innée versus la réponse acquise	13
Figure 2. Illustration des différents types de lymphocytes (1)	14
Figure 3. Activation des lymphocytes T.....	15
Figure 4. Structure d'un récepteur CAR (4).....	16
Figure 5. Les CAR T de 1 ^{ère} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} génération (9)	19
Figure 6. Les principales étapes de fabrication d'un CAR T-cell et exemples de technologies disponibles (15)	22
Figure 7 : Algorithme de traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B (24,25).....	33
Figure 8 : Protocole de dose-finding et de dose expansion de l'étude TRANSCEND.....	44
Figure 9 : Illustration de la population des deux cohortes de l'essai TRANSCEND	45
Figure 10 : Organigramme de traitement des LAL	51
Figure 11: Schéma de synthèse du protocole envisagé dans le traitement des LAM (62).....	58
Figure 12 : Synthèse des résultats dans le traitement de la LAM par un CAR T anti FLT3 (65)	61
Figure 13 : Principes de prise en charge du myélome multiple (67,80–91)	67
Figure 14 : Évolution des essais cliniques CAR T en Chine et aux États-Unis (125)	84
Figure 15 : Gradation du syndrome de relargage de cytokines (135).....	89
Figure 16 : Gradation de la neurotoxicité (135).....	91
Figure 17 : Le parcours patient lors d'un traitement par CAR T-cells (152).....	104
Figure 18 : Structure d'un programme de thérapie cellulaire par médicament de thérapies innovantes (156).....	116
Figure 19 : Organisation du CHU de Bordeaux.....	121
Figure 20 : Le circuit des CAR T en AMM au CHU de Bordeaux (155,165)	123

Table des tableaux

Tableau I. Cibles des CAR T pour le traitement des hémopathies malignes (20)	30
Tableau II : Index Pronostique International et Index Pronostique International ajusté à l'âge (26,27)	33
Tableau III : Stratégies thérapeutique de première ligne en fonction des critères IPI et aalPI (26,27)	35
Tableau IV : Stratégies thérapeutique de deuxième ligne (27)	36
Tableau V : Détail des caractéristiques patients des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND (24,25,31)	39
Tableau VI : Données d'efficacité des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND (24,25,31).....	40
Tableau VII : Données de sécurité des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND (24,25,31).....	41
Tableau VIII : Caractéristiques des patients de l'étude ELIANA (36,46)	52
Tableau IX : Résultats d'efficacité de l'étude ELIANA (36).....	53
Tableau X : Résultats de sécurité de l'étude ELIANA	54
Tableau XI : État des lieux des essais CAR T dans les LAL.....	55
Tableau XII : Présentation des premiers résultats des CAR T CD123 dans les LAM et LA à PDC, d'après Buddle 2019 (64).	60
Tableau XIII : Score pronostique international révisé (R-ISS 2014) (74)	65
Tableau XIV : Les différentes anomalies chromosomiques observées dans le myélome multiple (68)	65
Tableau XV : Caractéristiques des patients de l'étude CRB-401 et LEGEND-2 (92,94-97).....	69
Tableau XVI : Résultat d'efficacité de l'étude CRB-401 et LEGEND-2 (92,94-97).....	70
Tableau XVII : Résultat de sécurité de l'étude CRB-401 et LEGEND-2 (92,94-97).....	71
Tableau XVIII : Présentation des différents essais CAR T en cours dans le myélome multiple	75
Tableau XIX : Les cibles potentielles dans le traitement des tumeurs solides (20)	79

INTRODUCTION

La thérapie cellulaire CAR T (Chimeric Antigen Receptor) est une forme de thérapie immunitaire pour laquelle les lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur CAR. Les récepteurs, dits chimériques, combinent les caractéristiques de reconnaissance de l'antigène des anticorps monoclonaux avec des signaux intracellulaires qui sont nécessaires à l'activation des lymphocytes T et à la fonction cytotoxique. Quatre générations de CAR ont été optimisées dans le développement de cette thérapie anticancéreuse spécifique de l'antigène, de la maladie et du patient. Les cellules CAR T ont été utilisées avec succès dans le traitement de divers cancers hématologiques dans le cadre d'essais cliniques, et les premières autorisations de mise sur le marché pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique (LAL) et le lymphome diffus à grandes cellules B de l'adulte (LDGCB) ont été accordées en Europe par l'*European Medicines Agency* (EMA) en août 2018. Cependant, la thérapie cellulaire CAR T est associée à un risque de toxicité grave pouvant mettre en danger la vie des patients traités. Le syndrome de relargage de cytokines (CRS) et la neurotoxicité sont des effets indésirables graves qui nécessitent une prise en charge particulière.

Face à l'accès au marché précoce dont ont bénéficié ces thérapies cellulaires et face au manque de recul sur les données de sécurité de long terme, l'émergence des CAR T a mené à de nombreux questionnements à la fois des autorités sanitaires, réglementaires et économiques mais aussi des professionnels de santé et des patients. La spécificité de ces thérapies a conduit à la mise en place de parcours hospitaliers nouveaux permettant d'optimiser l'efficacité et la tolérance du traitement.

Cette thèse a ainsi pour objectif de présenter ce qu'est en détail la thérapie cellulaire CAR T (design, mécanisme d'action, processus de fabrication), d'exposer les raisons qui prêterent à croire que ces thérapies sont révolutionnaires et surtout de comprendre les principaux défis que représentent ces thérapies dans leur mise en place dans les hôpitaux français que ce soit aujourd'hui et dans le futur.

1. ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES DE LA TECHNOLOGIE CAR T

1.1. La technologie CAR T

1.1.1. Généralité sur l'immunologie

1.1.1.1. Le système immunitaire

Le système immunitaire est un remarquable système de défense polyvalent qui a évolué pour protéger les animaux d'invasion de micro-organismes pathogènes (bactéries, virus et champignons) et de cancers. Il est capable de générer une énorme variété de cellules et de molécules, capables de reconnaître et d'éliminer spécifiquement une variété apparemment illimitée d'envahisseurs étrangers (1).

Le système immunitaire consiste en deux composantes :

- L'immunité innée,
- L'immunité acquise.

L'immunité innée représente notre première ligne de défense contre les agents pathogènes. On peut faire référence à la peau, les muqueuses, les macrophages, les lysozymes et kinines.

L'immunité acquise résulte, elle, de la formation d'anticorps à la suite d'une exposition à un corps étranger au soi (antigène). Cette réponse est spécifique d'un antigène (Figure 1).

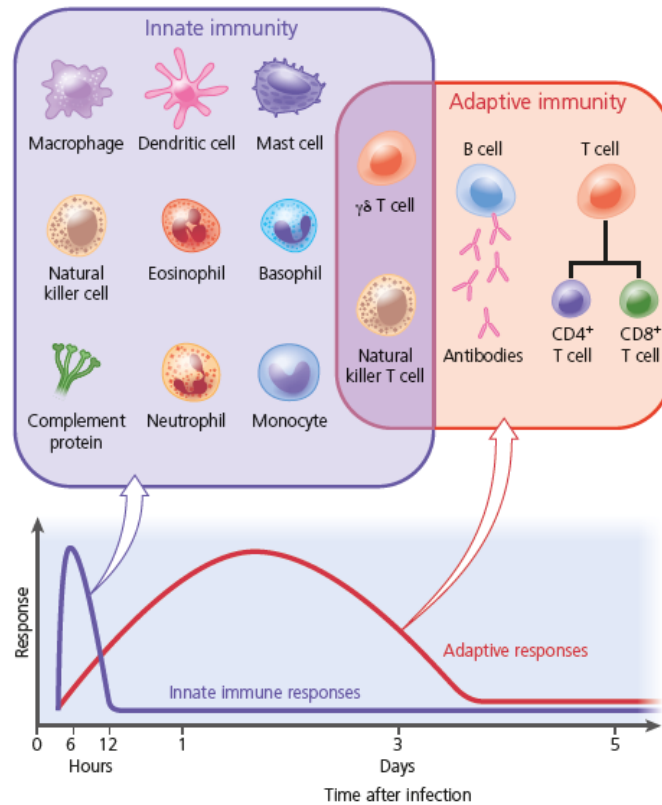


Figure 1. Illustration de la réponse innée versus la réponse acquise

L'immunité innée est la première réponse à intervenir (en quelques heures) mais cette réponse est qualifiée de non spécifique d'un antigène. Les pathogènes sont reconnus par de nombreuses variétés de cellules. L'immunité acquise se développe sur une plus longue période (en jours) mais fournit une réponse dite spécifique à un antigène.

L'immunité qui nous intéresse ici est l'immunité acquise. Ces réponses sont principalement médiées par les lymphocytes et peuvent être catégorisées en deux types :

- L'immunité à médiation cellulaire qui implique les lymphocytes T originaires du thymus,
- L'immunité à médiation humorale qui implique les lymphocytes B originaires de la moelle osseuse.

1.1.1.2. Les lymphocytes T

La structure globale des lymphocytes T est identique. Ils se composent d'un récepteur de cellule T (TCR) accompagné du cluster de différenciation CD3 suivi d'un domaine CD4 ou CD8 en fonction du lymphocyte considéré (Figure 2).

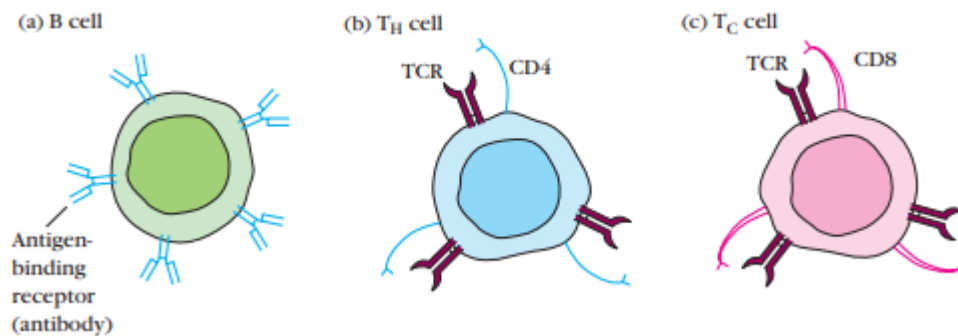


Figure 2. Illustration des différents types de lymphocytes (1)

Les lymphocytes T portant CD4 (cellule CD4 +) ne reconnaissent que l'antigène lié aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Les cellules T portant CD8 (cellules CD8 +) ne reconnaissent que l'antigène associé aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. En général, les cellules CD4 + agissent en tant que cellules auxiliaires et les cellules CD8 + en tant que cellules cytotoxiques. Les deux types de cellules T expriment environ 10⁵ molécules identiques du récepteur des cellules T (TCR) se liant à l'antigène par cellule, toutes avec la même spécificité antigénique (1).

Pour déclencher une réponse immunitaire, l'activation des lymphocytes requiert trois signaux (Figure 3) :

- La liaison de l'antigène au récepteur des cellules T (TCR),
- La liaison au CMH de type I ou II ,
- Le signal de costimulation provenant de la liaison du CD80 (B7-1) et du CD28 sur la cellule présentatrice d'antigène (CPA - cellule dendritique) et le lymphocyte T.

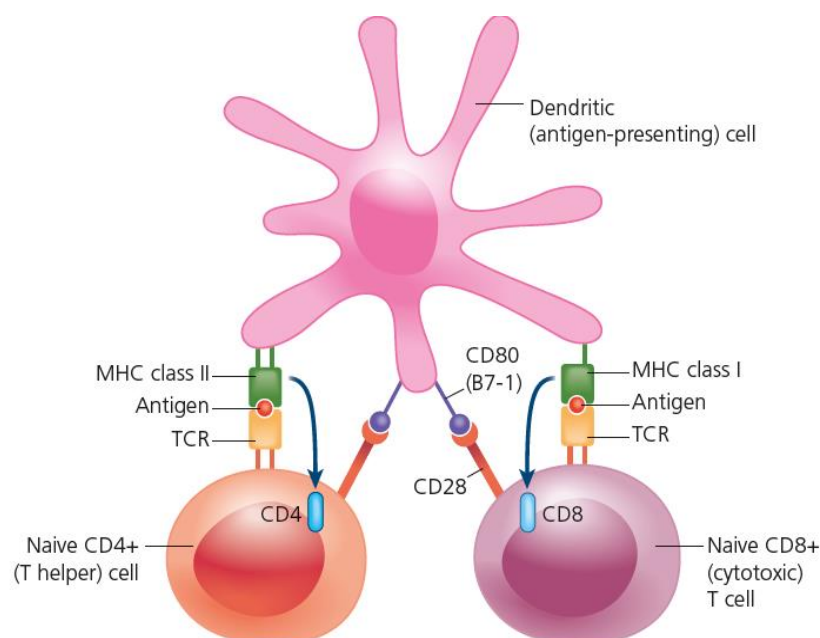


Figure 3. Activation des lymphocytes T.

1.1.2. Le design des CAR T-cells

1.1.2.1. Qu'est-ce qu'un CAR T ?

Les CAR (Chimeric Antigen Receptors) sont des récepteurs synthétiques polyvalents qui permettent une liaison à la fois à l'antigène et à des lymphocytes. Les CAR peuvent être exprimés sur des Lymphocytes T, d'où l'appellation CAR T, où ils confèrent à ces lymphocytes un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) antigène spécifique, permettant de conserver la signalétique intracellulaire. Ainsi, lorsqu'elles sont introduites chez les patients, les cellules CAR T sont capables de cibler de façon spécifique et de tuer les cellules tumorales. Compte tenu de leur principe de fonctionnement et de leur structure moléculaire, les cellules CAR T ont rapidement montrées des résultats thérapeutiques prometteurs (2,3).

1.1.2.2. La structure d'un récepteur CAR

Les CAR sont des protéines de fusion modifiées qui agissent comme médiateur de l'activation cellulaire lors de la liaison à leur cible. Le récepteur CAR se constitue (Figure 4) :

- D'un domaine extracellulaire de liaison à l'antigène,
- D'un *spacer* extracellulaire,
- D'un domaine transmembranaire,
- D'un domaine de costimulation,
- Ainsi qu'un domaine de signalisation intracellulaire permettant l'activation des lymphocytes T.

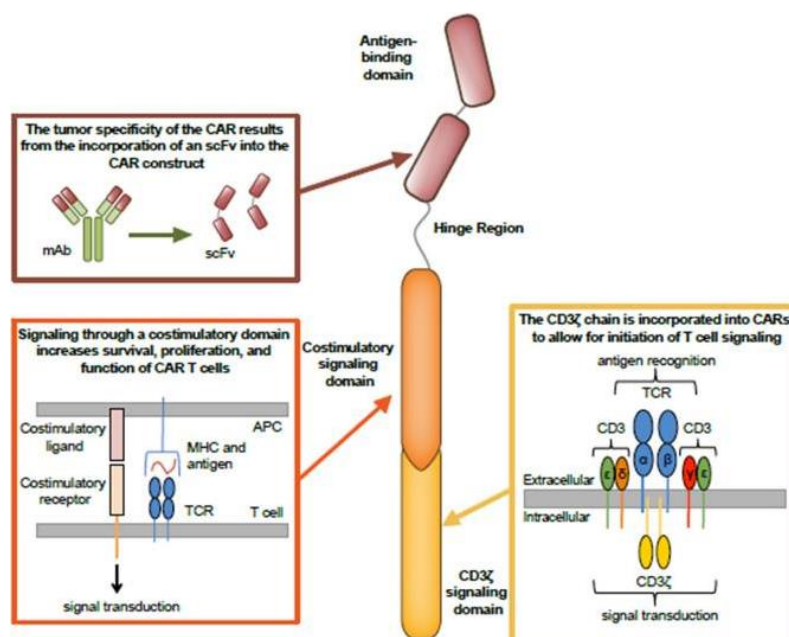


Figure 4. Structure d'un récepteur CAR (4)

APC, antigen-presenting cell ; CAR, chimeric antigen receptor ; CD3, cluster of differentiation 3 ; mAb, monoclonal antibody ; MHC, major histocompatibility complex ; scFv, single-chain variable fragment ; TCR, T-cell receptor

1.1.2.3. Modalité de liaison à l'antigène

Le domaine extracellulaire de liaison à l'antigène du récepteur CAR permet de cibler et de lier n'importe quelle protéine, tant que la molécule reste fonctionnelle une fois fusionnée à un peptide N-terminal et C-terminal du récepteur. Les domaines les plus utilisés sont les segments variables à chaîne unique (ScFv : single-chain variable Fragment) des anticorps (3), mais d'autres régions peuvent être choisies (5). Le choix du domaine extracellulaire résultera de l'affinité et de la spécificité du récepteur pour l'antigène associé aux tumeurs (TAA).

1.1.2.4. Le *spacer* extracellulaire

Le *spacer* peut être vu comme un connecteur faisant la liaison entre le domaine extracellulaire et le domaine transmembranaire. Il en existe de nombreux avec des longueurs et des flexibilités différentes qui affecteront la fonction des CAR T-cells (5). Les *spacer* les plus utilisés pour les CAR proviennent des domaines extracellulaires des CD4 ou des CD8 ou encore de fragments d'immunoglobulines (Fc) (3).

1.1.2.5. Le domaine transmembranaire (dTM)

Le domaine transmembranaire des récepteurs CAR provient généralement de ceux des CD3 ζ (chaîne zêta du complexe TCR-CD3), CD4, CD8 et CD28. Tout comme le *spacer*, le choix du domaine transmembranaire permet d'influencer la stabilité du CAR T mais aussi sa signalétique (5).

La première génération de récepteurs CAR, CD19 spécifique, contenant des domaines issus des CD3 ζ sont moins stables que des récepteurs CAR CD19 spécifique de deuxième génération possédant eux un domaine transmembranaire CD28 (5). Le choix du domaine

transmembranaire résulte de la stabilité finale de la molécule une fois fusionnée avec un domaine C-terminal (3,5).

1.1.2.6. Le domaine de signalisation intracellulaire

Les CAR de première génération utilisent généralement les domaines cytoplasmiques des CD3 ζ , des CD3 ϵ ou des récepteurs Fc γ pour induire l'activation des cellules T (6). Toutefois, ces dernières années, les domaines cytoplasmiques des CD3 ζ ont démontré une efficacité supérieure dans les essais cliniques des thérapies CAR T (3).

L'un des avantages des CAR est leur modularité, permettant la construction d'une gamme de récepteurs avec de larges spécificités d'antigènes, propriétés de signalisation et caractéristiques structurales. Le processus itératif de modification du domaine intracellulaire a conduit au développement des CAR de première, deuxième et troisième générations.

1.1.2.7. Le domaine de costimulation

Outre le domaine de signalisation CD3 ζ , les CAR de deuxième et troisième génération possèdent des domaines de costimulation supplémentaires dérivés de divers récepteurs impliqués dans l'activation des lymphocytes T. Les domaines intracellulaires CD28 et 4-1BB sont les plus couramment utilisés. La costimulation fournit un second signal permettant d'améliorer l'activation des cellules T et prévient les lymphocytes T de l'anergie, c'est-à-dire de l'absence de réponse immunitaire (3,5).

En effet, au cours de l'activation des cellules T, la fixation du récepteur des cellules T (TCR) avec l'antigène cible seul n'est pas suffisante pour une activation complète ; un second signal costimulateur est requis (7). Ce second signal sauve le lymphocyte T activé de l'anergie. Cette réponse permet ainsi la production, la prolifération, la différenciation et la persistance des cytokines (3,5).

1.1.3. L'évolution des CAR T

Les récepteurs CAR ont été développés pour la première fois au milieu des années 1980 et étaient constitués de régions de liaison à l'antigène d'anticorps monoclonaux et de régions constantes des chaînes α et β du TCR (8). Leur conception a ensuite été modifiée pour utiliser un ectodomaine d'un ScFv provenant des régions de liaison à l'antigène des chaînes lourdes et légères d'un anticorps monoclonal (3,6). Ainsi, les premières générations de CAR ne sont composées que d'un domaine de reconnaissance antigénique extracellulaire et d'un domaine de signalisation intracellulaire, sans domaines de costimulation (Figure 5).

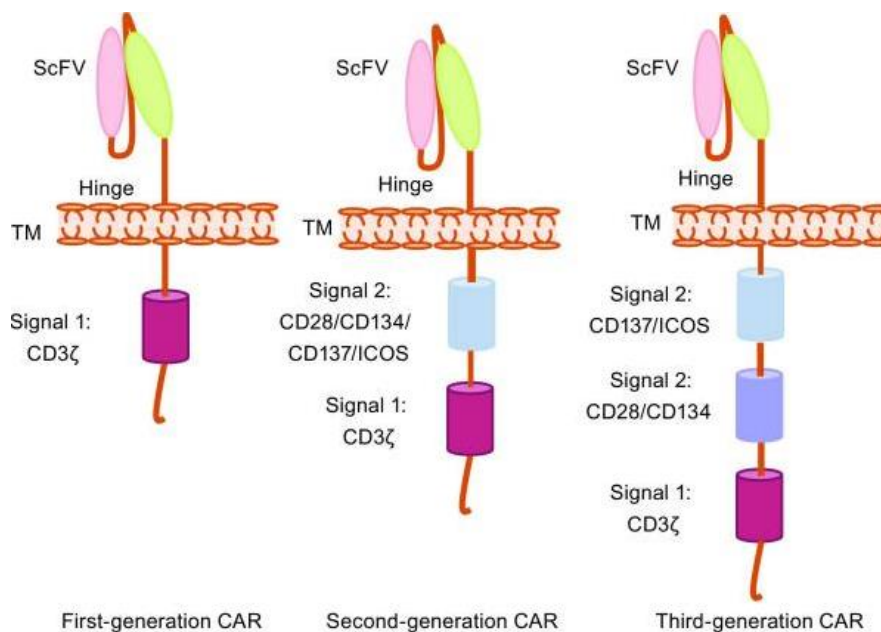


Figure 5. Les CAR T de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération (9)

Le potentiel thérapeutique de la première génération de CAR a été examiné chez des patients présentant différents types de tumeurs malignes, y compris des cancers de l'ovaire (10) et des lymphomes (11). Mais ils n'ont montré qu'une efficacité modeste, principalement en raison de la persistance insuffisante des cellules T in vivo (4). Ceci suggérait que les CAR de première

génération manquaient de signaux d'activation pour soutenir l'expansion à long terme des cellules T nécessaires à l'activité antitumorale (9).

Des CAR de deuxième génération ont ensuite été développés par l'ajout d'un domaine de signalisation dérivé d'une molécule de costimulation, telle que CD28, 4-1BB (CD137), ICOS, OX40 (CD134) dans le domaine intracellulaire du CAR (Figure 5) (9,12).

L'incorporation du domaine de costimulation a fourni des signaux de stimulation et d'activation des lymphocytes T supplémentaires, conduisant à une activité antitumorale accrue (9,12). Les cellules CAR T de deuxième génération ont montré une amélioration de leur capacité d'expansion et de persistance in vivo (Figure 5) (9,13).

Des CAR de troisième génération ont également été développés, associant le domaine CD3 ζ à deux domaines de costimulation intracellulaire. Cependant, cette approche a démontré des résultats variables comparés aux CAR de deuxième génération (Figure 5) (9,11).

On assiste aussi au développement de CAR dit de quatrième génération, appelés TRUCKs (T-cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing). Ces CAR sont conçus sur la structure de CAR de seconde génération avec l'ajout d'un transgène codant pour l'expression d'une cytokine pro-inflammatoire comme l'interleukine-12 (IL-12). Les CAR permettent l'activation des lymphocytes T de la tumeur, ce qui libère de l'IL-12 inductible, qui augmente l'activation des lymphocytes T, et qui attire et active les cellules immunitaires innées pour éliminer les cellules cancéreuses dans le tissu cible (14).

Actuellement, la majorité des études cliniques en cours portant sur l'innocuité et l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR T utilisent des CAR de deuxième génération (9).

1.1.4. Mécanisme d'action et spécificités des CAR T

Le mécanisme d'action des CAR T-cells n'est pas totalement compris à ce jour, cependant nous savons qu'il implique une liaison spécifique du lymphocyte T à la surface de l'antigène associé aux tumeurs (TAA). Le fait que les CAR exprimés sur les lymphocytes confèrent à ce dernier

un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) antigène spécifique, nous fait penser que les possibilités de liaison à l'antigène sont grandes.

Compte tenu des différentes activités des différents types de lymphocytes T, il peut être possible d'optimiser l'efficacité du traitement par CAR T-cells en fractionnant les produits de leucaphérèse des patients en différents sous-ensembles de lymphocytes T. Les cellules CAR T peuvent être manipulées à partir de différentes catégories de cellules T isolées du sang périphérique ou du tissu tumoral de patients et peuvent impliquer des cellules T CD8 + ou CD4 +, ou une combinaison des deux (3). Les cellules T CD8 + cytotoxiques jouent un rôle clé dans la génération de réponses immunitaires contre les tumeurs, tandis que les cellules T CD4 + améliorent l'efficacité de la cytotoxicité médiée par les cellules T CD8 + et détruisent les cellules cibles principalement via la perforine / granzyme. On pense que l'apoptose médiée par les récepteurs de la mort cellulaire fonctionne comme une voie compensatoire.

La première étape se produit lorsqu'une cellule CAR T reconnaît et se lie à son TAA cible. Cette liaison entraîne la phosphorylation des motifs d'activation à base de tyrosine du récepteur immunitaire CD3ζ et d'autres molécules associées au TCR (LCK, ZAP70, LAT), qui induisent ensuite une sécrétion de cytokines, une prolifération des cellules T et une cytotoxicité (3).

Les cellules CAR T de première génération n'ont pas réussi à susciter une réponse robuste en cytokines (y compris l'interleukine IL-2) et n'ont pas supporté l'expansion des cellules T lors d'une exposition répétée à l'antigène. Des CAR ultérieurs ont été développés pour délivrer un signal d'activation et de costimulation par les domaines CD28 ou 4-1BB afin d'assurer l'expansion des cellules CAR T en réponse à la stimulation par l'antigène (2,3).

1.1.5. Fabrication des CAR T

Malgré la diversité de conception des CAR T et les régions de liaisons à l'antigène propre à chaque tumeur, le processus de fabrication des cellules CAR T reste sensiblement le même.

Dans une approche autologue, ce sont les lymphocytes T du patient lui-même qui lui sont prélevés puis modifiés et enfin réinjectés.

La procédure implique une succession de 6 étapes (Figure 6) (15):

- La leucaphérèse et l'isolation des lymphocytes T,
- L'activation in-vitro de ces lymphocytes T,
- La transduction,
- L'expansion des cellules CAR T,
- La chimiothérapie,
- Et la transfusion des cellules CAR T au patient.

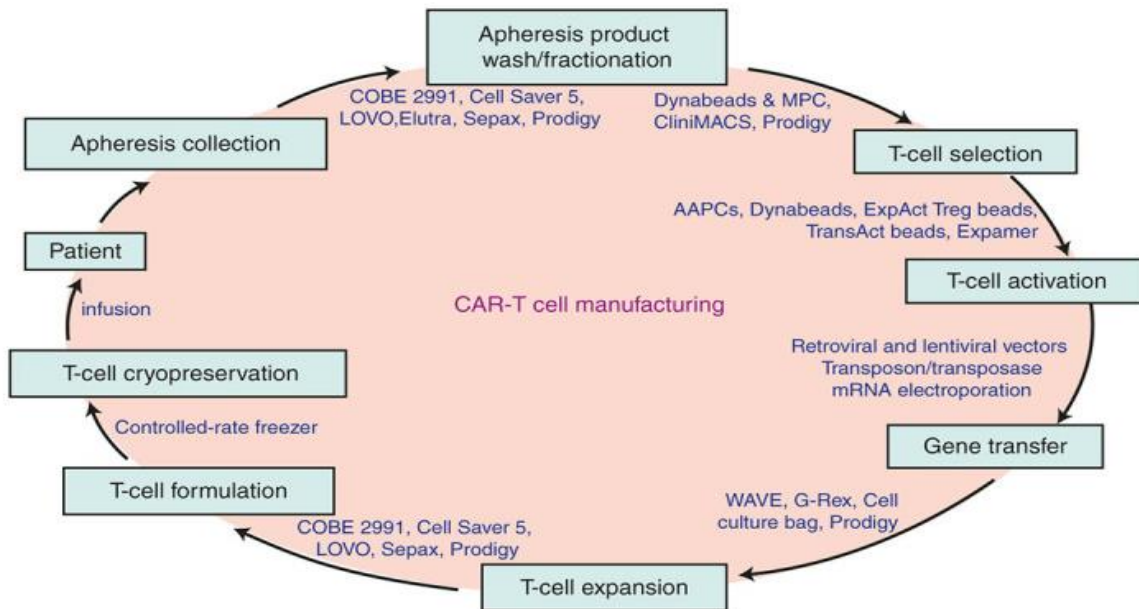


Figure 6. Les principales étapes de fabrication d'un CAR T-cell et exemples de technologies disponibles (15)

AAPC, artificial antigen-presenting cells ; MPC, magnetic particle concentrator.

1.1.5.1. La leucaphérèse

La leucaphérèse est une technique qui consiste, grâce à un appareil d'aphérèse, à séparer puis à extraire les leucocytes d'un patient.

Une fois prélevés, les leucocytes sont triés en fonction de leur taille et de leur densité, grâce à une technique d'élutriation centrifuge à contre-courant. Les lymphocytes T sont extraits. Il est possible de travailler avec différents sous-types de lymphocytes T, tels que les CD4+, CD8+, CD25+ ou CD62L+. Le plus souvent, ce sont les lymphocytes CD4+ et/ou CD8+ qui sont utilisés dans les thérapies actuelles (15).

Après séparation, les cellules peuvent soit être cryopréservées pour une utilisation future ou servir immédiatement pour leur activation.

1.1.5.2. L'activation in vitro

L'activation des lymphocytes est une étape importante pour l'expansion des cellules in vitro. Elle est aussi indispensable pour le succès de la transduction. Pour activer un lymphocyte T, un signal doit être transmis à la cellule à partir du TCR. In vivo, ce signal est généralement transmis à la cellule lorsque le fragment antigénique, présenté par la molécule du CMH d'une cellule présentatrice d'antigène est reconnu par le TCR.

L'activation du lymphocyte T requiert donc une liaison CPA CMH-TCR permettant d'activer deux signaux :

- 1^{er} signal provenant du TCR : signal de stimulation par la phosphorylation, par des kinases, des chaînes du CD3 associées au TCR,
- 2^e signal de costimulation pour l'activation complète du lymphocyte T.

In vitro, plusieurs approches permettant l'activation des lymphocytes T ont été testées.

- La première est la présentation du CMH par une cellule : les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), comme les cellules dendritiques (CD) qui sont les activateurs endogènes des lymphocytes T (15),

- L'activation des lymphocytes T grâce à des perles chimiques : plusieurs sociétés de biotechnologies ont produit des réactifs d'activation des lymphocytes T prêt à l'emploi :
 - Perles magnétiques recouvertes d'anticorps : les Dynabeads CD3 / 28 sont des billes super-paramagnétiques uniformes couplées de manière covalente aux anticorps anti-CD3 et anti-CD28 qui permettent la sélection et l'activation des cellules T en une seule fois (15),
 - Nano perles magnétiques recouvertes d'anticorps : ces nano billes conjuguées à des anticorps monoclonaux CD3 ou CD28 permettent l'activation des lymphocytes T et présentent l'avantage d'être biodégradables (15).
- L'activation des lymphocytes T grâce à l'utilisation d'anticorps anti-CD3 en présence d'IL-2 (15).

1.1.5.3. La transduction génétique

La transduction correspond généralement à la modification génétique du patrimoine d'une cellule à l'aide d'un vecteur.

La cellule T est ici modifiée pour exprimer le récepteur CAR à l'aide de vecteurs viraux ou non viraux. Il existe trois principaux types de vecteurs stables utilisés pour des applications cliniques :

- Les vecteurs γ -rétroviraux,
- Les vecteurs lentiviraux,
- Et le système transposon / transposase.

L'expression génique à médiation par transfert d'ARN messager est une autre méthode permettant d'introduire des CAR dans les cellules tout en évitant une expression à long terme.

Les vecteurs rétroviraux ont été les premiers vecteurs viraux utilisés pour permettre l'expression du récepteur CAR pouvant cibler des cellules CD19+. Cependant, les vecteurs lentiviraux sont plus largement utilisés, car ils permettent aussi la transduction de cellules qui

ne sont pas en phase de division. Les vecteurs lentiviraux et rétroviraux ont tous les deux l'avantage d'être hautement efficaces et de permettre l'expression d'un récepteur CAR stable.

La transduction est une étape complexe qui nécessite une surveillance particulière due aux risques que présente l'utilisation de ces vecteurs (15).

Une autre approche, permettant une transduction non virale et ainsi réduisant les risques de toxicité, a été étudiée. L'électroporabilisation est une technique permettant d'augmenter la perméabilité de la membrane cellulaire, et ainsi permet le passage d'ADN extracellulaires à l'intérieur même de la cellule (15).

Plus récemment, une approche consistant à introduire de l'ARNm codant pour le récepteur CAR à l'intérieur du lymphocyte T par électroporabilisation ou par endocytose (mécanisme par lequel la cellule internalise une molécule externe) a été développée. Ce système permet l'expression transitoire du transgène (gène ajouté au patrimoine génétique du lymphocyte T) qui n'est pas intégré au génome de la cellule, à la différence du transgène introduit grâce à l'utilisation de vecteurs. Cela permet ainsi d'identifier des molécules de CAR potentiellement toxiques et susceptibles de réagir de manière croisée avec des tissus normaux sans risque d'intégration génomique, ce qui élimine les problèmes de génotoxicité (15).

1.1.5.4. L'expansion

Les cellules T modifiées génétiquement grâce aux techniques mentionnées plus haut sont ensuite multipliées afin d'obtenir une dose suffisante, définie comme la dose thérapeutique. En fonction du moyen de transduction utilisé, il existera plusieurs moyens de parvenir à une dose thérapeutique.

Pour les cellules CAR T générées par transduction lentivirale, les méthodes disponibles pour l'expansion utilisent des fermenteurs qui nécessitent des milieux de culture cellulaire optimisés pour une croissance cellulaire maximale.

Les cellules CAR T générées par électroperméabilisation nécessitent une expansion sélective résultant d'une stimulation récurrente avec des cellules artificielles irradiées aux rayons γ en présence d'IL-2 et d'IL-21 (15).

Une fois les cellules CAR T en nombre suffisant celles-ci sont cryoconservées et expédiées au centre d'administration CAR T du patient.

1.1.5.5. La chimiothérapie et l'administration au patient

Avant l'administration des CAR T au patient, ce dernier doit recevoir une chimiothérapie ayant pour but une lymphodéplétion. L'objectif est, faire de la place, limiter la compétition pour les cytokines IL-7 et IL-15, supprimer les lymphocytes T régulateurs (Treg) et activer le système immunitaire inné (15). Tout cela permettant l'expansion des CAR T-cells dans des conditions optimales.

Cette chimiothérapie est suivie de l'administration des cellules CAR T au patient par voie intraveineuse.

1.1.6. Approche allogénique

Il n'existe que très peu de différences entre l'approche allogénique et l'approche autologue.

Dans l'approche allogénique, les lymphocytes T sont prélevés sur un donneur sain puis modifiés en laboratoire afin qu'ils expriment le récepteur CAR. Ainsi, la production des UCAR T pourrait être industrialisée.

Toutefois, même si cette approche permettrait la génération de cellules CAR T allogéniques universellement applicables à tout patient et représenterait l'avantage d'être plus facile à produire, leur utilisation pourrait entraîner une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et le rejet du CAR T allogénique par le receveur (9).

La réaction GVH est une complication qui peut survenir à la suite d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, lorsque les cellules immunocompétentes du donneur attaquent les tissus de l'hôte. Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules épithéliales de l'hôte suite à des réactions inflammatoires en cascade débutant lors du conditionnement : libération excessive de cytokines, notamment TNF α et IFN γ (16,17).

À l'heure actuelle, il n'est pas clair si les cellules CAR T dérivées de donneurs peuvent être perfusées après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques sans risque de réaction GVH, bien qu'aucun cas de réaction GVH aiguë après traitement par CAR T allogéniques n'ait été signalé chez les patients en rechute après une greffe allogénique. Une explication possible de l'absence de réaction GVH réside dans les faibles doses de cellules CAR T utilisées ou bien dans le fait que les cellules CAR T ont effectivement été tolérées par le receveur. Cependant, l'évaluation d'un plus grand nombre de cas et d'essais cliniques est nécessaire pour explorer plus en détail l'innocuité des cellules CAR T allogéniques (17).

Récemment, les efforts visant à produire des cellules CAR T universelles se sont concentrés sur l'élimination du TCR endogène à l'aide de techniques d'édition de gènes, telles que la nucléase à doigt de zinc, la technique CRISPR-Cas9 pour « *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* » ou encore la technologie TALEN « *Transcription Activator-Like Effector Nucleases* » (3,17).

Collectis, une entreprise biopharmaceutique française, développe cette nouvelle approche dans le but de traiter les cancers grâce à des médicaments plus abordables et disponibles rapidement dans le monde entier. Le laboratoire utilise la technologie TALEN® qui lui permet de modifier le génome à échelle industrielle (18). Les TALENs sont des nucléases qui peuvent être modifiées pour couper des séquences spécifiques d'ADN et qui peuvent être introduites dans les cellules pour être utilisées dans la correction du génome.

L'étude CALM, réalisée par le laboratoire sur 9 patients (dont 7 avaient reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques), montre des résultats prometteurs. Un seul patient atteint leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B (LAL-B) a présenté une réaction GVH et 5 patients sur 9 ont présenté une réponse complète (CR) avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative et 1 patient a présenté une CR avec MRD positive (19).

La thérapie CAR T est une technologie complexe, en évolution rapide, qui nécessite une optimisation de la conception cellulaire et une application clinique qui peut être combinée avec d'autres thérapies pour atteindre une efficacité et une sécurité élevées.

1.2. L'utilisation clinique des CAR T

La thérapie cellulaire CAR T s'est révélée prometteuse dans le traitement des hémopathies malignes hématologiques et les premiers essais cliniques ont surtout été menés avec des CAR T ciblant les CD19 chez des patients atteints de lymphomes et de leucémies. Aujourd'hui de nombreuses cibles sont identifiées pour permettre le traitement de pathologies malignes. Les objectifs de la thérapie cellulaire CAR T pour les hémopathies malignes sont indiqués au Tableau I.

Tableau I. Cibles des CAR T pour le traitement des hémopathies malignes (20)

Cible des CAR T	Structure du CAR	Pathologie
CD19	CD3ζ et CD28 / CD3ζ et 4-1BB	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL-B) Leucémie lymphoblastique chronique (LCL) Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) Lymphome folliculaire (LF) Lymphome à cellule du manteau (LCM)
CD22	CD3ζ et CD28	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL-B) Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) Lymphome folliculaire (LF) Lymphome non-hodgkinien (LNH)
CD20	CD3ζ ou CD28 et 4-1BB	Pathologie CD20 positive
ROR-1	CD3ζ et 4-1BB	Leucémie lymphoblastique chronique (LCL) Lymphome à petits lymphocytes (LPL)
Igk	CD3ζ et CD28	Leucémie lymphoblastique chronique (LCL) Lymphome indolent
CD30	CD3ζ et CD28	Lymphome hodgkinien Lymphome non-hodgkinien
CD123	CD3ζ et CD28	Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
CD33	CD3ζ et 4-1BB	Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
LeY	CD3ζ et CD28	Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
BCMA	CD3ζ et 4-1BB	Myélome multiple (MM)
CD138	CD3ζ et 4-1BB	Myélome multiple (MM)

BCMA, B-cell maturation antigen ; LeY, antigène de Lewis Y ; ROR1, Récepteur transmembranaire de la tyrosine-protéine kinase 1.

1.2.1. Les lymphomes

Les lymphomes sont les cancers du système lymphatique dont le terme « lymphome » englobe de nombreuses pathologies qui peuvent être séparées en deux catégories :

- Les lymphomes Hodgkiniens ou Lymphome de Hodgkin
- Les lymphomes Non-Hodgkiniens

1.2.1.1. Le lymphome diffus à grandes cellules B

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le type de lymphome le plus fréquent, comptant pour 30 à 40% des lymphomes non-hodgkinien (tous types confondus) (21). Il s'agit d'une prolifération anormale des cellules B, un type de lymphocyte, qui produisent les anticorps.

1.2.1.1.1. L'épidémiologie

En France, on estime à environ 5 071 (22) le nombre de nouveaux patients chaque année, avec une prédisposition pour les hommes (sex-ratio proche de 1,5) (21). La fréquence de la maladie augmente avec l'âge et l'âge moyen d'un patient au diagnostic est proche de 70 ans (69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme) (23–25).

1.2.1.1.2. Le diagnostic

Le signe le plus fréquent d'installation de la maladie est le gonflement des ganglions au niveau du cou et des aisselles. La maladie doit être confirmée, selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par une analyse histologique d'une biopsie

ganglionnaire, voire parfois une biopsie de la moelle osseuse. L'analyse cytologique montre, un envahissement diffus par une population de cellules tumorales lymphocytaires de phénotype B. Une confirmation immunophénotypique de l'analyse doit ensuite être réalisée par immunohistochimie et/ou cytométrie en flux : les cellules sont positives pour les CD19, 20, 22 et 79a (26,27).

1.2.1.1.3. Le pronostic

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est caractérisé par une apparition rapide et une évolution sous quelques semaines avec une survie médiane inférieure à un an chez les patients non traité (28). La prise en charge thérapeutique doit donc se faire dès le diagnostic posé.

L'index pronostique international (IPI) permet, depuis 1993, de déterminer le pronostic de la maladie et d'administrer un traitement adapté selon les guidelines. L'IPI prend en compte cinq facteurs (Tableau II) :

- L'âge,
- Le nombre de localisations extra ganglionnaires,
- Le stade,
- L'indice de performance,
- Le taux de LDH.

Tableau II : Index Pronostique International et Index Pronostique International ajusté à l'âge (26,27)

Index pronostic international (IPI)		Index pronostic international ajusté à l'âge (aaIPI)	
Facteurs de risque		Facteurs de risque	
Age	≥ 60 ans	Stade	III ou IV
Localisations extraganglionnaires	≥ 2	LDH	≠ normal
Stade	III ou IV	ECOG	≥ 2
LDH	≠ normal		
ECOG	≥ 2		
Catégorie de risque		Catégorie de risque	
Faible	0 - 1	Faible	0
Faible intermédiaire	2	Faible intermédiaire	1
Haut intermédiaire	3	Haut intermédiaire	2
Haut	4 - 5	Haut	3

1.2.1.1.4. Les traitements

Le traitement des LDGCB est conditionné par l'âge, l'Indice de Pronostic International et la faisabilité d'approches à dose renforcée (Figure 7).

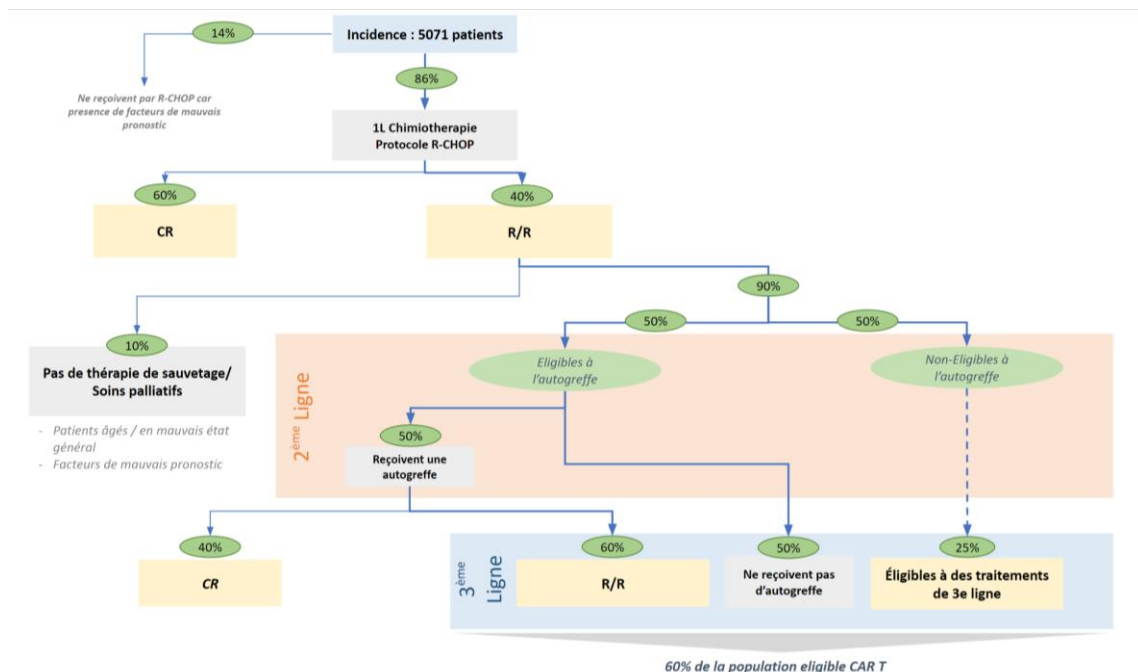


Figure 7 : Algorithme de traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B (24,25)

Dans les années 70, l'émergence des chimiothérapies et notamment du protocole CHOP ont permis d'atteindre une rémission complète chez 50% des patients atteints (28). Le protocole CHOP est une association de trois molécules anticancéreuses plus un corticoïde :

- **Cyclophosphamide (Endoxan™)**, un agent alkylant
- **Hydroxyadriamycine (Adriablastine™)**, une anthracycline
- **Oncovin™ vincristine**, un poison du fuseau mitotique
- **Prednisone**, un corticoïde

Plus tard, l'approbation du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) et son ajout au protocole CHOP ont amélioré de 15 à 20% le taux de rémission complète et par la même occasion ont ainsi amélioré le pronostic des LDGCB. En 2002, R-CHOP est devenu le *standard of care* du traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (27). Les stratégies thérapeutiques de première ligne recommandées en fonction de l'âge et de l'indice pronostic international sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau III).

Tableau III : Stratégies thérapeutique de première ligne en fonction des critères IPI et aalPI (26,27)

IPI = 0-1 ou aalPI = 0 et absence de masses	IPI = 0-1 ou aalPI = 0 avec présence de masses ou IPI = 2 ou aalPI = 1	IPI = 3,4 ou 5 ou aalPI = 2, 3
Patient ≤ 60 ans		
R-CHOP21 × 6	R-ACVBP et consolidation séquentielle ou R-CHOP21 × 6 + IF-RT ciblé sur les masses	R-CHOP21 × 6–8 ou R-CHOP14 × 6 avec 8 R Régimes intensifs sur certains patients : R-CHOEP14 × 6 ou R-CHOP ou R-ACVBP plus HDCT avec GCSH
Patient ≥ 60 ans		
Bon état général Entre 60 et 80 ans	> 80 ans sans problèmes cardiaques	Mauvais état général ou > 60 ans avec problèmes cardiaques
R-CHOP21 × 6–8 (R-CHOP21 × 6 pour IPI = 0-1) ou R-CHOP14 × 6 avec 8 R	R-miniCHOP21 × 6	Substitution de doxorubicine par gemcitabine, étoposide or doxorubicine liposomale ou autres: R-C(X)OP21 × 6 ou soins palliatifs

IPI, International Prognostic Index ; aalPI, age-adjusted IPI ; R, rituximab ; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone ; ACVBP, doxorubicin, vindesine, cyclophosphamide, bleomycin and prednisolone ; IF-RT, involved-field radiotherapy ; HDCT, high-dose chemotherapy ; GCSH, greffe de cellules souches hématopoïétiques ; R-C(X)OP, R-CHOP with substitution of doxorubicin.

À la suite de cette chimiothérapie, 60% des patients présenteront une rémission complète et 40% des patients rechuteront dont 10% des patients n'auront pas un état général suffisant pour une deuxième ligne de traitement : les patients très âgés avec un mauvais pronostic ou des comorbidités associées. 90% des patients en rechute iront donc en thérapie de rattrapage (24,25).

La deuxième ligne de traitement consiste en une deuxième ligne de chimiothérapie associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Tableau IV). Environ 50% des patients seront éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients éligibles recevront une chimiothérapie de conditionnement qui variera en fonction de l'âge et de l'état général du patient (24,25).

Tableau IV : Stratégies thérapeutique de deuxième ligne (27)

Thérapie de rattrapage	
Eligible à la greffe	Non éligible à la greffe
Chemotherapie à base de platine : R-DHAP, R-ICE, R-GDP	Chimiothérapie à base de platine ou gemcitabine
Patients chimiosensibles : R-HDCT avec GCSH	Essais cliniques

DHAP, cisplatine, cytarabine, dexaméthasone ; ICE, ifosfamide, carboplatine, etoposide ; GDP, cisplatine, gemcitabine, dexaméthasone ; HDCT, high-dose chemotherapy ; GCSH, greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Après une autogreffe de cellules souches, 40% des patients présenteront une rémission complète et seront considérés comme guéri, 60% subiront un traitement de rattrapage (traitement de troisième ligne) (24,25).

Pour les patients non-éligibles à l'autogreffe, environ 25% d'entre eux (selon l'avis d'expert) seraient éligibles à des traitements ultérieurs (24,25).

Les CAR T sont indiqués en troisième ligne de traitement. L'INCa estime à environ entre 400 et 800 les patients éligibles aux CAR T dans les NHL (calculé sur la base d'une extrapolation nationale des données issues du registre des hémopathies de Gironde) (24,25).

1.2.1.2. Les CAR T dans les lymphomes B à grandes cellules

Trois essais cliniques visant à démontrer l'efficacité et la sécurité des CAR T dans les lymphomes non-hodgkiniens (NHL) ont été conduits par trois laboratoires : Celgene, Novartis et Gilead. Ces essais ont été conduits dans le but d'obtenir l'enregistrement de ces médicaments.

En août 2018, KYMRIA[®] (Novartis) et YESCARTA[®] (Gilead) ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Liso-cel (Celgene) pourrait au cours de l'année 2019 également déposer son dossier auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

1.2.1.2.1. Indication thérapeutique européenne

KYMRIAH® est indiqué pour le traitement des « adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique» (24).

YESCARTA® est indiqué pour 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 » (25).

Liso-cel n'a pas encore procédé à son enregistrement et ne possède donc pas d'indication officielle. Cependant, au vu de la population des études cliniques, Liso-cel pourrait être indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et de lymphome folliculaire de grade B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (29).

1.2.1.2.2. L'essai ZUMA 1

Le premier essai présenté et publié est l'essai ZUMA-1 (30). Il s'agit de l'essai pivot des laboratoires Gilead, ayant permis l'enregistrement du CAR T anti CD19, YESCARTA®.

L'objectif principal de cet essai de phase II était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'Axicabtagene Ciloleucel (appelé couramment axi-cel). Lors de cet essai multicentrique, 111 patients atteints de lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou de lymphome folliculaire transformé (t-LF) ont été enrôlés (25,30). Le critère principal de l'étude était le taux de réponse objective (ORR).

Les patients ont été répartis en trois cohortes de traitement :

- Cohorte 1 : les patients LDGCB réfractaires,
- Cohorte 2 : les patients LMPGCB ou t-FL réfractaires,

- Cohorte 3 (à la suite d'un amendement du 12 août 2016) : les patients LDGCB en rechutes ou réfractaires, après deux lignes de traitement systémique. L'objectif est d'étudier l'impact du Tocilizumab et du Levetiracetam en prévention de la survenue d'effet indésirable.

À la date du 27 janvier 2017, date de l'analyse principale, 124 patients ont été sélectionnés, 111 inclus dans l'essai clinique et 101 patients ont reçu le CAR T anti CD19 (25).

a. Caractéristiques des patients inclus

L'âge médian des patients, sur les 101 patients traités et toutes cohortes confondues, était 58 ans avec 24% des patients ayant plus de 65 ans. La majorité de la population était masculine (67%) et d'origine caucasienne (86%). Les patients étaient en bon état général avec un ECOG de 0 (42%) ou 1 (58%). Les patients inclus présentaient un LDGCB (78%), un LMPGCB (8%) ou un t-LF (16%). 59% des patients avaient reçu deux ou trois lignes de traitements antérieurs à leur traitement CAR T et 25% avaient reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le nombre médian de traitements précédents était de trois (Tableau V) (25,30).

Tableau V : Détail des caractéristiques patients des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND (24,25,31)

Caractéristiques patients	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND	
			FULL	CORE
Nombre de patients enrôlés	111	167	134	
<i>LDGCB</i>	81	167	<i>nc</i>	
<i>LMPGCB et t- LF</i>	30	<i>na</i>	<i>nc</i>	
Nombre de patients traités	101	115	102	73
<i>LDGCB</i>	77	92	63 (62%)	53 (73%)
<i>LMPGCB</i>	8	<i>na</i>	3 (3%)	0
<i>t- LF</i>	16	21	23 (23%)	20 (27%)
Age médian (année)	58	56	61	60
≥ 65 ans, n (%)	24 (24,0%)	26 (22,6%)	37 (36%)	24 (33%)
Sexe, n (%)				
<i>Hommes</i>	68 (67%)	71 (61,7%)	<i>nc</i>	
<i>Femmes</i>	33 (33%)	44 (38,3%)	<i>nc</i>	
ECOG, n (%)				
0	42 (42%)	65 (56,5%)	93 (91%)	73 (100%)
1	59 (58%)	50 (43,5%)		
Statut de la maladie par rapport au précédent traitement				
<i>Rechute</i>	ND	53 (46,1%)	<i>nc</i>	
<i>Réfractaire</i>	78 (77%)	62 (53,9%)	<i>nc</i>	
Antécédent de GCSH, n (%)				
0	76 (76%)	59 (51,3%)	61 (60%)	45 (62%)
≥1	25 (25%)	56 (49,7%)	41 (40%)	28 (38%)
Nombre de lignes de traitement anti-cancéreux antérieur, n (%)				
1	2 (2%)	5 (4,3%)	<i>nc</i>	
2	29 (29%)	51 (44,3%)	<i>nc</i>	
3	30 (30%)	36 (31,3%)	<i>nc</i>	
4	28 (28%)	14 (12,2%)	<i>nc</i>	
5	6 (6%)	8 (7,0%)	<i>nc</i>	
6	6 (6%)	1 (0,9%)	<i>nc</i>	
Nombre médian de traitements antérieurs	3	3	3	3

na ; non applicable, nc ; non communiqué

b. Délai d'administration et dosage

Le délai médian entre la leucaphérèse et la perfusion de YESCARTA® est de 23 jours pour les 101 patients traités.

La dose médiane reçue par les patients a été de 2×10^6 cellules CAR T viables (25,30).

c. Résultats d'efficacité

À la date du 11 août 2018, le suivi médian était de 15,1 mois, l'étude a révélé que 83 % des patients effectivement traités avaient une réponse objective (ORR), 58 % une réponse complète (CR) et 25% une réponse partielle (PR). La durée médiane de réponse était de 11,1 mois. La survie globale médiane n'a pas été atteinte et la survie médiane sans progression était de 5,9 mois (Tableau VI) (25,30).

Tableau VI : Données d'efficacité des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND (24,25,31)

	ZUMA-1 n=101	JULIET n=115	TRANSCEND n=102
Suivi médian (mois)	15,1	19,3	12
Objective response rate (ORR %)	83%	54%	75%
Complete response rate (CR %)	58%	40%	55%
Median duration of response (DoR) [IC 95%]	11,1 months [4,2 - NA]	NA	NA [5,0 - NA]
Median overall survival (OS) [IC 95%]	NA [12,8 - NA]	11,1 [6,6 - NA]	NA [10.4 - NA]
Median progression free survival PFS [IC 95%]	5,9 [3,3 - 15,0]	2.9	nc

NA ; non atteint, nc ; non communiqué

d. Résultats de sécurité

Chez les patients traités, 100% des patients ont présenté des effets indésirables. Les événements indésirables graves (EIG) de grade 3 ou plus ont été déclarés chez 95% des patients. Les plus communs ont été dans l'ordre, les neutropénies (78%), les anémies (43%) et les thrombocytopénies (38%). Des syndromes de relargage de cytokine de grade 3 et 4 sont apparus chez 13% des patients, dont deux cas ont conduit au décès du patient (32). Des effets de toxicité neurologique de grade 3 ou plus ont également été observés chez 28% des patients traités. On enregistre trois décès imputés à des événements indésirables durant le traitement (Tableau VII) (25,30).

Tableau VII : Données de sécurité des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND (24,25,31)

	ZUMA-1 n=101	JULIET n=115	TRANSCEND n=102
Syndrome de relargage de cytokine - tous grades	94%	57%	37%
Syndrome de relargage de cytokine ≥ grade 3	13%	23%	1%
Durée moyenne d'apparition	2 jours	3 jours	5 jours
Durée moyenne	8 jours	7 jours	nc
Toxicité neurologique - tous grades	64%	20%	23%
Toxicité neurologique ≥ grade 3	28%	11%	13%
Durée moyenne d'apparition	5 jours	7 jours	10 jours
Durée moyenne	17 jours	12 jours	nc
Nombre de décès dus aux EI	3	nc	0

nc ; non communiqué

1.2.1.2.3. L'essai JULIET

JULIET est une étude conduite par les laboratoires Novartis visant à étudier l'efficacité et la sécurité de Tisagenlecleucel (appelé aussi CTL019), un CAR T anti CD19. Cette étude pivot a permis l'enregistrement de KYMRIAH® en Europe.

Cette étude de phase II globale, multicentrique, ouverte à un seul bras, porte sur CTL019 chez des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) de type r/r. L'efficacité du Tisagenlecleucel a été évaluée sur le critère de taux de réponse globale (ORR). Ce critère incluait les réponses complètes (CR) et les réponses partielles (PR). La date d'analyse du critère de jugement principale est arrêtée au 8 mars 2017. Des données supplémentaires ont été fournies par le laboratoire le 21 mai 2018. L'étude comportait deux cohortes :

- La cohorte principale, c'est-à-dire les patients traités par le Tisagenlecleucel provenant du site de fabrication de Novartis *Morris Plains Facility* situé aux États-Unis (24),
- La cohorte A, c'est-à-dire les patients traités par le Tisagenlecleucel provenant du site de fabrication du *Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie* en Allemagne (24).

À la date de l'analyse principale, 147 patients ont été inclus dans l'essai dont 99 (67%) ont été traités par KYMRIAH® (92 dans la cohorte principale ; 7 dans la cohorte A) (24,33). Les résultats de l'étude se basent sur la population évaluable (EAS), c'est-à-dire les patients de la population totale de l'analyse qui avaient une évaluation à au moins 3 mois. Sur cette base, 81 patients ont été traités par KYMRIAH® au 8 mars 2017.

À la date de l'analyse supplémentaire, 165 patients ont été inclus et 115 (69%) traités par KYMRIAH® (99 dans la cohorte principale ; 16 dans la cohorte A) (24,33).

a. Caractéristiques des patients inclus

L'âge médian des patients, sur les 115 patients traités toutes cohortes confondues, était 56 ans avec 22,6% des patients ayant plus de 65 ans. La majorité de la population était masculine (61,7%) et d'origine caucasienne (85,2%). Les patients étaient en bon état général avec un ECOG de 0 (56,5%) ou 1 (43,5%). Tous les patients inclus présentaient un LDGCB en rechute (46,1%) ou réfractaire (53,9%). Aucun autre type de NHL n'a été étudié. 75,6% des patients avaient reçu deux ou trois lignes de traitements antérieurs à leur traitement CAR T et 49,7% avaient reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le nombre médian de traitements précédents était de trois (Tableau V) (24,34).

b. Délai d'administration et dosage

Le délai médian entre l'inclusion (la leucaphérèse a été faite avant l'inclusion) et la perfusion de KYMRIAH® est de 54 jours pour les 99 patients de la cohorte principale. Le résumé des caractéristiques produit indique un délai de fabrication de 3-4 semaines environ (24,34).

La dose médiane reçue par les patients a été de 3×10^8 cellules CAR T viables.

c. Résultats d'efficacité

Le 21 mai 2018, sur l'analyse supplémentaire portant sur les 115 patients traités, le suivi médian est de 19,3 mois pour l'évaluation de la réponse et de 7,4 mois pour l'évaluation de la survie globale. L'analyse a montré un pourcentage de réponse global (ORR) de 53,5% et 40,4% de réponse complète (CR). La durée médiane de réponse (DoR) n'était pas encore atteinte, la médiane de survie sans progression (PFS) a été de 2,9 mois et la médiane de survie globale (OS) a été de 11,1 mois avec un suivi médian de 7,4 mois (Tableau VI) (24,34).

d. Résultats de sécurité

Chez les 115 patients traités, des effets indésirables ont été recensés. Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 68,7% des patients. Parmi ces derniers, les EIG les plus fréquemment rapportés ont été le syndrome de relargage de cytokine (27%), les neutropénies fébriles (6,1%) et la fièvre (5,2%). Des effets de toxicité neurologique, de tous grades, ont également été observés chez 20% des patients traités (Tableau VII) (24,34).

1.2.1.2.4. L'essai TRANSCEND

TRANSCEND est une étude pivot de phase I conduite par les laboratoires Celgene et Juno Therapeutic visant à étudier l'efficacité et la sécurité de Lisocabtagene Maraleucel (appelé aussi Liso-cel ou JCAR 17). Liso-cel est un CAR T de seconde génération autologue anti-CD19 généré par transduction lentivirale de lymphocytes T autologues avec un vecteur codant pour une CAR incorporant un scFv anti-CD19, un motif costimulateur 4-1BB et un domaine d'activation des lymphocytes T CD3 ζ (29).

Aujourd'hui, les résultats de l'étude TRANSCEND ne sont connus que via des présentations lors de congrès et la complexité de cette étude rend sa comparaison avec les études ZUMA-1 et JULIET difficile à l'heure actuelle (32).

L'étude TRANSCEND en cours enrôle des patients atteints de lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB), de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ou de lymphome à cellules du manteau (LCM). Après une administration de Liso-cel à trois doses différentes lors de la phase de recherche de dose (*Dose finding (DF) Cohort*) :

- 5×10^7 cellules (DL1), single dose (S) - administrée au jour 1,
- 5×10^7 cellules (DL1), double dose (D) - administrée au jour 1 et 14,
- 1×10^8 cellules (DL2), single dose (S) - administrée au jour 1.

Les doses DL1S et DL2S ont été choisies pour réaliser les cohortes d'expansion (Figure 8) (29).



Figure 8 : Protocole de dose-finding et de dose expansion de l'étude TRANSCEND

L'étude a ensuite été subdivisée en deux cohortes distinctes (Figure 9) :

- La cohorte CORE inclut uniquement les patients répondant aux critères d'inclusion de la cohorte pivot y compris les patients LDGCB de novo, les patients LDGCB transformés d'un lymphome folliculaire (t-LF) et les lymphomes folliculaires de haut grade,

- La cohorte FULL (non pivotale) qui inclut les patients de la cohorte CORE plus les lymphomes diffus à grande cellule B (LDGCB) transformés de leucémie lymphocytaire chronique et de lymphomes de la zone marginale, les lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B (LMPGCB), les lymphomes folliculaire de grade 3B (LF3B) et les lymphomes à cellules du manteau (LCM) (29).

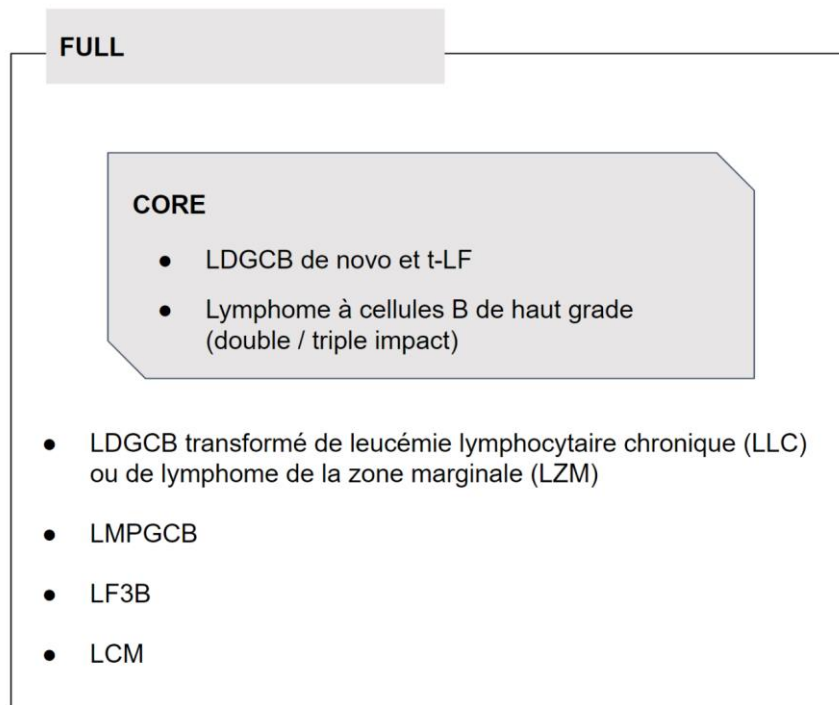


Figure 9 : Illustration de la population des deux cohortes de l'essai TRANSCEND

Au 4 mai 2018, 114 patients ont été traités par Liso-Cel dont 102 patients où la sécurité est évaluable. On compte donc 102 patients dans la cohorte FULL et 73 patients dans la cohorte CORE (35).

a. Caractéristiques des patients inclus

L'âge médian des patients, sur les 102 patients traités (cohorte FULL), était 61 ans avec 36% des patients ayant plus de 65 ans. Les patients étaient en bon état général, 91% avaient un ECOG entre 0 et 1. 62% des patients présentaient un LDGCB de Novo, 23% un LDGCB transformé d'un lymphome folliculaire, 6% transformé d'une leucémie lymphocytaire chronique, 6% transformé d'un lymphome de la zone marginale, enfin 1% des patients présentaient un lymphome folliculaire de grade 3B et 3% un LMPGCB. 40% avaient reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le nombre médian de traitements précédents était de trois (Tableau V) (31).

b. Délai d'administration et dosage

Le traitement comprend une lymphodéplétion à la fludarabine et au cyclophosphamide, suivi d'une injection de Liso-cel. Après les cohortes de *dose-finding* (DF) et de *dose-expansion* (DE), la DLS2 (1×10^8 cellules) a été choisie pour la cohorte pivot (29).

c. Résultats d'efficacité

Au 4 mai 2018, sur l'analyse portant sur les 102 patients traités de la cohorte FULL, le pourcentage de réponse globale (ORR) est de 75% et 55% de réponse complète (CR). A la date du *cut-off*, la durée médiane de réponse (DoR) et la médiane d'OS ne sont pas encore atteinte (Tableau VI). Cependant, dans la population CORE, les taux de réponse sont encourageants : 88 % des patients ayant atteint une réponse complète à 3 mois sont restés en réponse complète à 6 mois et 93 % des patients en réponse complète à 6 mois ont présenté une réponse continue à la date du *cut-off* (31).

d. Résultats de sécurité

Chez les 102 patients traités des effets indésirables ont été recensés. 37% des patients ont présenté un syndrome de relargage de cytokine dont 1% d'un grade supérieur à 3. La durée médiane d'apparition du syndrome était de 5 jours. 23% des patients ont présenté une toxicité neurologique dont 13% d'un grade supérieur à 3. La durée médiane d'apparition des effets neurologiques était de 10 jours (Tableau VII) (31).

1.2.2. Les leucémies

Tout comme les lymphomes, les leucémies sont des cancers du sang, cependant leur origine diffère de celle des lymphomes. Les leucémies prennent leur origine dans la moelle osseuse et sont caractérisées par une prolifération anormale de cellules.

On peut classer les leucémies en deux grands sous-types :

- Les leucémies aiguës,
- Les leucémies chroniques.

Les leucémies aiguës sont d'évolution rapide à l'inverse des leucémies dites chroniques qui sont d'évolution plus lente.

On pourrait également classer les leucémies en deux autres grandes catégories :

- Les leucémies myéloblastiques,
- Les leucémies lymphoblastiques.

Ainsi on peut distinguer quatre grands types de leucémies :

- Les leucémies aiguës lymphoblastique (LAL),
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM),
- Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC),
- Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).

Aujourd'hui les CAR T sont des thérapies prometteuses dans les leucémies aiguës (LAM et LAL).

1.2.2.1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques

La LAL est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stage précoce et incapables d'achever leur maturation (36). La prolifération maligne des cellules lymphoïdes conduit à un envahissement de la moelle osseuse, du sang et de certains organes. Cet envahissement conduit à une insuffisance médullaire avec une diminution des érythrocytes, des leucocytes normaux, des polynucléaires et des plaquettes. Cette pathologie se développe surtout chez les enfants.

Les LAL peuvent être classées en fonction de la lignée d'appartenance des blastes (36,37) :

- Les LAL de la lignée B ; représentant 80% des cas chez l'enfant,
- Les LAL de la lignée T ; représentant 10-15% des cas chez l'enfant,
- Les LAL mixtes ; représentant moins de 5% des cas chez l'enfant.

1.2.2.1.1. L'épidémiologie

L'incidence des LAL est estimée à environ 810 nouveaux patients par an, en France, en 2012 (23). 60% des nouveaux cas sont répertoriés chez l'enfant et le jeune adulte, les 40% restant surviennent chez les adultes de plus de 60 ans (36). Les LAL représentent le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans (38)), l'adolescent et le jeune adulte (moins de 25 ans).

1.2.2.1.2. Le diagnostic

Les LAL sont biologiquement hétérogènes. Ainsi, les lymphoblastes leucémiques doivent être caractérisés par des critères morphologiques, immunologiques, cytogénétiques, biochimiques et de génétique moléculaire pour établir le diagnostic en excluant les autres causes d'insuffisance médullaire et pour classer les sous-types de LAL. Les signes biologiques associent de façon variable une hyperleucocytose liée à la circulation des lymphoblastes, une anémie et une thrombopénie. Le diagnostic porté sur le myélogramme montre une infiltration par des cellules leucémiques (39).

1.2.2.1.3. Le pronostic

Le pronostic est variable en fonction des caractéristiques cliniques de la leucémie diagnostiquée. Toutefois la survie de l'enfant s'est considérablement améliorée : de moins de 10% au début des années 60 (39) à environ 94% de rémission complète, en 2005 (40).

Des facteurs sont prédictifs et permettent d'évaluer le pronostic de la maladie (41) :

- L'âge ; la LAL est de meilleur pronostic chez les patients jeunes (âgés de moins de 50 ans),
- Le nombre de globules blancs (GB) ; des GB < 30 000 dans les LAL-B et GB < 10 000 dans les LAL-T sont des facteurs de pronostic favorables,
- Le type de LAL ; la LAL à cellules B hyperdiploïde engendre un pronostic plus favorable
- Le chromosome de Philadelphie ; les LAL Ph+ sont de pronostic plus défavorable,
- L'atteinte d'une rémission complète avec une maladie résiduelle négative sont des facteurs de bon pronostic,
- Le temps avant la rechute ; plus la rechute survient tard, meilleur est le pronostic.

Chez l'adulte, le taux global de rémission complète après la première rechute est de 40 %, 21% après la deuxième rechute et 11% après la troisième rechute (42). Les patients en rechute ou réfractaires vont donc présenter un pronostic défavorable.

1.2.2.1.4. Les traitements

Une fois la LAL diagnostiquée, le traitement doit démarrer immédiatement, la pathologie étant d'évolution rapide. Le traitement de la LAL nouvellement diagnostiquée comporte quatre composantes principales (Figure 10). Les différents blocs de chimiothérapie ont une intensité variable selon le groupe de patients à risque, avec des schémas de plus en plus intenses, correspondant à des catégories de maladies plus agressives (37).

La chimiothérapie est précédée d'une pré-phase de corticoïdes d'une semaine, permettant de juger de la corticosensibilité de la maladie, d'attendre sa caractérisation cytogénétique et/ou moléculaire (en pratique Ph+ ou Ph-) et de prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT) (43,44).

Le premier bloc de chimiothérapie constitue la chimiothérapie d'induction de la rémission complète. L'objectif est d'obtenir une réponse complète qui sera évaluée au bout de 6 à 16 semaines. La plupart des régimes sont centrés sur la vincristine, les corticostéroïdes et les anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine, rubidazole, idarubicine), avec ou sans cyclophosphamide ou cytarabine (43).

L'induction de la rémission est suivie d'une consolidation qui constitue le deuxième bloc de chimiothérapie et qui vise à éradiquer la maladie résiduelle submicroscopique qui demeure après l'obtention d'une rémission complète (37). D'une durée d'environ 6 à 9 mois, elle varie en durée et en intensité selon les protocoles, les patients présentant un risque élevé de maladie recevant des schémas de consolidation plus longs et plus intenses (45).

Le troisième bloc de chimiothérapie est la chimiothérapie de maintenance et constitue la phase de traitement la plus longue : entre deux ans et demi et trois ans. Il consiste généralement en du 6-mercaptopurine quotidien et du méthotrexate hebdomadaire. Dans certains schémas thérapeutiques, des cycles répétés de vincristine, de dexaméthasone ou d'autres médicaments à des intervalles mensuels ou plus longs sont donnés (43).

La quatrième composante du traitement des LAL est la thérapie dirigée contre le système nerveux central (SNC). Cette approche comprend à la fois le traitement des patients atteints d'une maladie clinique du SNC au moment du diagnostic et la prophylaxie des patients atteints d'une maladie subclinique (37).

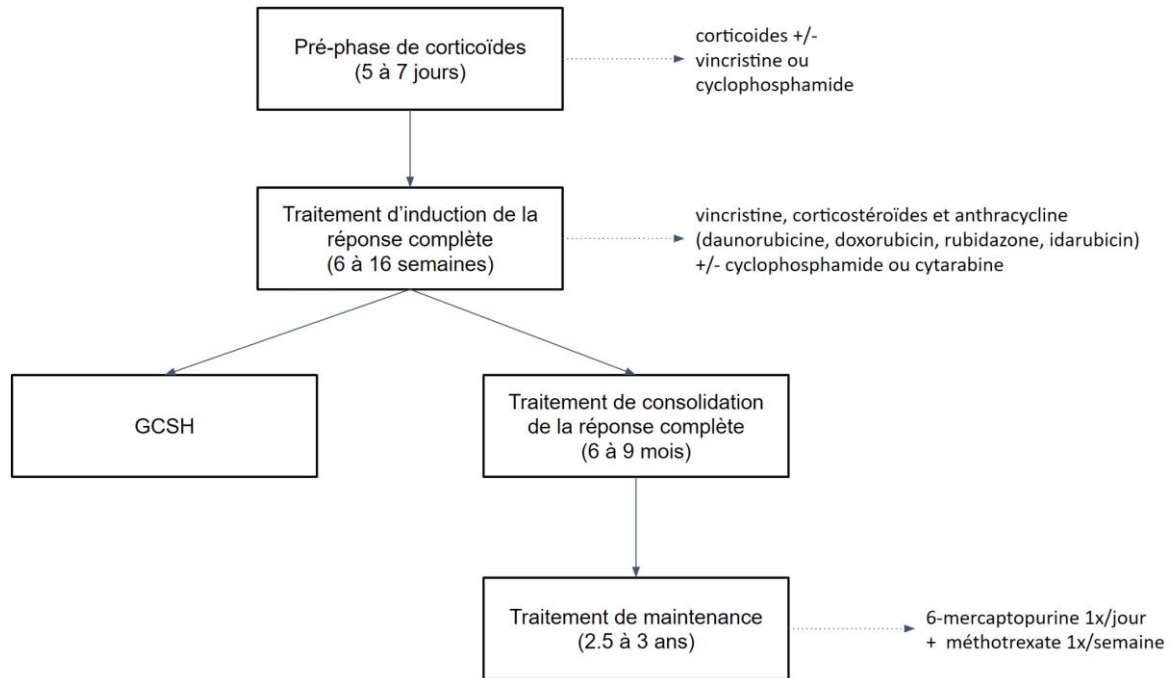


Figure 10 : Organigramme de traitement des LAL

Le rôle de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH) n'est pas encore bien défini et est un sujet controversé. Il existe cependant un consensus général sur le fait que la GCSH est clairement la meilleure option thérapeutique pour les patients en deuxième ou dernière rémission (43).

1.2.2.2. Les CAR T dans les leucémies aigües lymphoblastiques

1.2.2.2.1. L'essai ELIANA

Le 28 août 2018, KYMRIA[®] obtient également son AMM dans le traitement des LAL. La thérapie CAR T est indiquée dans le traitement des « enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans

atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après une greffe ou après la deuxième rechute ou plus » (36).

L'étude pivot de phase II non comparative ELIANA a permis l'enregistrement de KYMRIA[®] à l'European Medicines Agency (EMA).

a. Caractéristiques des patients inclus

Entre le 8 avril 2015 et le 8 avril 2018, un total de 107 patients a été sélectionnés, 97 ont été inclus dans l'essai et 79 patients ont été traités avec KYMRIA[®]. Parmi ces 79 patients, l'âge moyen était de 12 ans avec 57% d'hommes et 43% de femmes. Le nombre médian de thérapies antérieures reçues était de 3,5 lignes thérapeutiques, le pourcentage médian de blaste était de 63,5% et 48 patients avaient déjà reçu une greffe de cellules souches avant le traitement (Tableau VIII) (36,46).

Tableau VIII : Caractéristiques des patients de l'étude ELIANA (36,46)

Caractéristiques patients	ELIANA
Nombre de patients enrôlés	97
Nombre de patient traités	79
Age médian (année), n (%)	12 (5,4%)
< 10 ans	32 (40,5%)
≥ 10 ans	33 (41,8%)
≥ 18 ans	14 (17,7%)
Sexe, n (%)	
Hommes	45 (57%)
Femmes	34 (43%)
Blastes dans la moelle osseuse, %	63,5%
Statut de la maladie par rapport au précédent traitement	
Rechute	73 (92,4%)
Réfractaire primaire	6 (7,6%)
Antécédent de GCSH, n (%)	
0	31 (39,2%)
≥1	49 (90,8%)
Nombre moyen de lignes de traitement antérieur, n	3,5

b. Délai d'administration et dosage

Le délai médian entre l'inclusion du patient, la leucaphérèse ayant été faite avant l'inclusion, et l'injection de KYMRIAH® a été de 46 jours.

Le RCP mentionne que la fabrication et la libération de KYMRIAH® prend habituellement 3-4 semaines

La dose médiane de KYMRIAH® administrée a été de 1×10^8 cellules (36).

c. Résultats d'efficacité

Au 8 avril 2018, sur l'analyse portant sur les 79 patients traités par KYMRIAH®, le pourcentage de rémission globale est de 82% avec 62% ayant obtenu une réponse complète (CR), 20,3% ayant une réponse hématologique incomplète et 17,7% non répondeur (Tableau IX) (36).

Tableau IX : Résultats d'efficacité de l'étude ELIANA (36)

	ELIANA n=79
Complete response rate (CR %)	82%
Meilleure réponse obtenue %	
Réponse complète	62%
Réponse hématologique incomplète	20,3%
Non répondeur ou inconnu	17,7%

d. Résultats de sécurité

Chez 75 patients traités et dans les 8 semaines qui ont suivi l'injection, 99% des patients ont présenté au moins un effet indésirable (EI) lié au traitement et 83% ont présenté un EI de grade 3 ou supérieur. 89% ont présenté un syndrome de relargage de cytokines dont 46% de

grade égal ou supérieur à 3. 40% des patients ont présenté une toxicité neurologique dont 13% de grade égal ou supérieur à 3. 19 patients sont décédés après l'injection dont 13 due à la progression de la maladie (Tableau X) (46).

Tableau X : Résultats de sécurité de l'étude ELIANA

	ZUMA-1 n=101
Syndrome de relargage de cytokine - tous grades	89%
Syndrome de relargage de cytokine ≥ grade 3	46%
Toxicité neurologique - tous grades	40%
Toxicité neurologique ≥ grade 3	13%
Nombre de décès après injection	19

1.2.2.2.2. Les autres essais en cours dans les LAL

KYMRIAH® est le premier CAR T ayant obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et en Europe dans les LAL-B pédiatriques en rechute ou réfractaire. Cependant de nombreux essais continuent d'être menés dans les LAL-B R/R, soit par des académiques ou par des laboratoires pharmaceutiques (Tableau XI). Ces essais diffèrent par :

- La construction des CAR, avec des domaines de costimulation différents (CD28 ou 4-1BB) ciblant le CD-19
- Le système de transduction, lentivirus ou γ -rétrovirus
- La population transduite, lymphocyte T ou mélange de CD4+ et CD8+
- Les protocoles de lymphodéplétion (47).

Tableau XI : État des lieux des essais CAR T dans les LAL.

Etude	Code NCT	Sponsor	Type de l'étude	Population	Domaine de costimulation	Nombre de patient	CR /CRi	CMR	Survie globale
Lee, 2015 (48)	NCT01593696 (49)	National Cancer Institute (NCI)	Phase 1	Pédiatrique	CD28	21	68%	86%	9.7 mois
Turtle, 2016 (JCAR014) (50)	NCT01865617(51)	Fred Hutchinson Cancer Research Center	Phase 1/2	Adulte	4-1BB	29	93%	86%	ND
Qasim, 2017 (52)	NCT02808442 (53) NCT02746952 (54)	Institut de Recherches Internationales Servier	Phase 1	Adulte / Pédiatrique	4-1BB	2	100%	100%	ND
Gardner, 2017 (55)	NCT02028455 (56)	Seattle Children's Hospital	Phase 1/2	Pédiatrique	4-1BB	45	93%	100%	69.5% à 1 an
Park, 2018 (JCAR015) (57)	NCT01044069 (58)	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Phase 1	Adulte	4-1BB / CD28	53	83%	67%	12.9 mois
Hay, 2018 (JCAR014) (59)	NCT01865617(51)	Fred Hutchinson Cancer Research Center	Phase 1/2	Adulte	4-1BB	53	NA	NA	50% à 2 ans

Les laboratoires Celgene ont étudié l'utilisation des CAR T dans les LAL-B de l'adulte. Celgene et Juno Therapeutic ont promu deux essais cliniques sur molécules JCAR014 et JCAR015.

JCAR014 est un CAR T anti CD19. L'essai de phase I/II mené par la *Fred Hutchinson Cancer Research Center* visait à étudier les effets secondaires et la meilleure dose de CAR T à administrer afin de déterminer leur efficacité dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique (LLC), de lymphome non hodgkinien (NHL) ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en rechute ou réfractaire (51).

Les derniers résultats disponibles ont été publiés par *Hay et al.* et se basaient sur l'évaluation de 53 patients qui ont reçu JCAR014 avec un âge médian de 39 ans. Sur ces 53 patients, 85% des patients ont atteint une maladie résiduelle minimale négative. 19% ont présenté un syndrome de relargage de cytokine et 23% ont présenté une neurotoxicité. Avec un suivi médian de 30,9 mois, la survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) étaient significativement meilleures chez les patients dont la MRD était négative par rapport à ceux qui ne l'étaient pas : une EFS égale à 32% à 2 ans avec une médiane de 7,6 mois contre 0,8 mois pour les patients qui n'ont pas atteint une MRD négative ; une OS à 50% à 2 ans et une médiane de 20 mois contre 5 mois pour les patients qui n'ont pas atteint une MRD négative (59). Cependant, malgré ces résultats, les essais impliquant JCAR14 ayant enregistré la mort de patients ont été arrêtés par le laboratoire. Le développement de la molécule ne sera pas poursuivi (60).

Concernant JCAR015, l'étude menée par le *Memorial Sloan Kettering Cancer* était une étude de phase I sur des lymphocytes T CAR 19-28z ; des lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique composé d'un site de liaison des anticorps anti-CD19 et de deux domaines intracellulaires CD28 et la chaîne CD3ζ, chez des patients adultes atteints de LAL-B CD19+ en rechute ou réfractaires (57). Les principaux objectifs de cette étude étaient de déterminer l'innocuité et la dose appropriée chez les patients atteints de LAL (58).

53 patients adultes ont bénéficié de JCAR015 sur un total de 83 patients enrôlés. L'âge médian des patients était de 44 ans et 68% des patients étaient en troisième ligne de traitement ou plus. 83% ont présenté une réponse complète (RC) ou une réponse hématologique

incomplète (RCi) et 67% ont présenté une maladie résiduelle négative. 26% des patients ont présenté un syndrome de relargage de cytokine de grade trois ou plus, 42% ont présenté une neurotoxicité de grade trois ou plus. Avec un suivi médian de 29 mois, la survie médiane sans événement (EFS) était de 6,1 mois et la survie globale (OS) médiane était de 12,9 mois (57). Cependant, là encore, les essais sur JCAR15 ayant enregistré la mort de patient dû à des oedèmes cérébraux, le développement de JCAR15 a été suspendu (60,61).

En conclusion dans les LAL, les CAR T développés ciblent également le CD19 avec une faisabilité qui est maintenant démontrée. Cependant, malgré cette efficacité, les CAR T dans les LAL présentent également une toxicité qu'il faut appréhender avec précaution. Des questions importantes restent encore en suspens :

- Quels patients cibler, afin d'avoir le meilleur rapport bénéfice/risque ?
- Comment moduler et modifier les CAR pour avoir un meilleur rapport efficacité /toxicité ?
- Comment appréhender les rechutes CD19 + mais surtout les rechutes CD19 - ?
- Quelle est la place du CAR T par rapport à l'allogreffe, par rapport aux bispécifiques ?
- Quel pourrait être l'impact des CAR T pour les patients qui sont à haut risque de rechute ?

1.2.2.2.3. Les perspectives de traitement CAR T dans les LAM

Les CAR T sont aujourd'hui étudiés dans d'autre type de leucémie comme les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). Cependant, dans cette hémopathie la difficulté résulte dans le choix de la cible. En effet, les marqueurs myéloïdes et donc les cibles potentielles sont coexprimés à la fois par les cellules leucémiques et par les cellules hématopoïétiques normales. Parfois même, certains marqueurs peuvent être exprimés dans d'autres parenchymes comme l'endothélium ou le parenchyme hépatique.

À l'heure actuelle, quelques pistes sont explorées notamment avec le CD33, le FLT3 et CD123.

Le CD33 est un CAR qui provoque une aplasie profonde par une destruction des cellules hématopoïétiques myéloïdes, qu'elles soient saines ou leucémiques. Cependant, le CD33 n'est pas un marqueur indispensable à la vie des cellules myéloïdes. Cela a été démontré chez le singe et serait potentiellement vrai chez l'homme. Il serait donc tout à fait possible de provoquer une inactivation des récepteurs CD33 des cellules hématopoïétiques, tout en préservant la capacité de différenciation de la lignée myéloïde (62).

Une phase pilote sera menée par l'Université de Pennsylvanie et étudiera cette possibilité pour permettre une application aux traitements des LAM (63). L'étude repose sur le traitement du patient LAM par un CAR T anti CD33 associé à une allogreffe avec la fraction CD33- d'un donneur sain (Figure 11). Cela permettant d'éviter une aplasie médullaire tout en conservant l'efficacité du traitement CAR T (62).

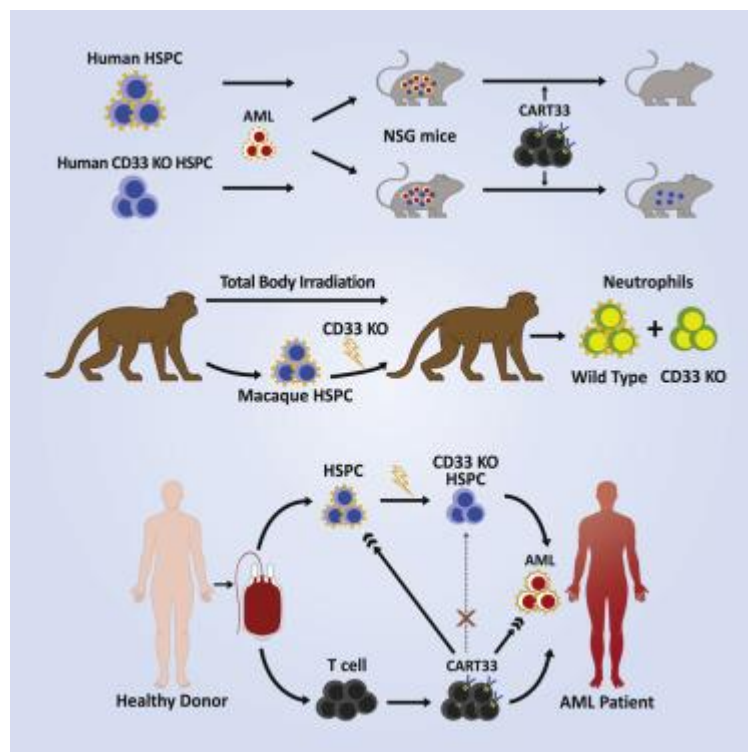


Figure 11: Schéma de synthèse du protocole envisagé dans le traitement des LAM (62)

Le CD123 est un autre marqueur dans les LAM, et également retrouvé dans les leucémies aiguës à cellules dendritiques (LA à PDC). Ces leucémies sont des leucémies à haut risque de rechute et souvent mauvaises répondeuses à la chimiothérapie.

Contrairement aux CAR T anti CD33, le CAR T anti CD123 ne provoque pas d'aplasie médullaire prolongée et des études ont montré des réponses prometteuses chez les patients lourdement traités que ce soit en LAM ou en LA à PDC (Tableau XII *d'après Buddle, 2019*) (64).

Tableau XII : Présentation des premiers résultats des CAR T CD123 dans les LAM et LA à PDC, d'après Buddle 2019 (64).

Etude	Dose level (n)	Dose CAR T	Sexe / Age	Ligne de traitement	GCSH	BM blasts CD123 level	Réponse
LAM	DL0 N=2	50M (donor)	1F/44 1F/54	4 6	2-1 Allogénique	1 neg-dim 1 dim-mod	1 PD 1 MLFS
LAM	DL1 N=5	200M 4 donors 1 Autologous	4F/1M 28 to 54	4 to 10	4-1 Allogénique 1-2 Allogénique	3 dim 2 mod	1 CRi (MRD- at D14) 1CR (MRD-) 1CR (MRD+) 2SD
LAM	DL2 N=2	500M	1M 1F	4 to 7	2-1 Allogénique	2 dim	NA
LA à PDC	DL0 N=2	100M 100M	1M/24 1M/78	1 2	No No	n/a, EM mod mod	1CR (MRD-) 1CR (MRD+)

Le dernier marqueur étudié est le FLT3. Le FLT3 est un marqueur dans les LAM dont la mutation ITD ou TKD est un facteur de mauvais pronostic à cause d'un risque accru de rechute de la leucémie. Tout comme le marqueur CD33, le marqueur FLT3 est retrouvé sur les cellules hématopoïétiques normales.

Cependant, plusieurs études ont montré que ce marqueur FLT3 peut être hyperexprimé sous inhibiteur du FLT3. Ainsi, des tests précliniques chez la souris montrent que lorsque l'on traite ces souris avec un inhibiteur de FLT3 associé à un traitement CAR T anti FLT3, on obtient une rémission de la LAM (Figure 12) (65). Le FLT3 étant également porté par des cellules normales, le traitement est suivi d'une allogreffe permettant la reconstruction hématopoïétique post traitement.

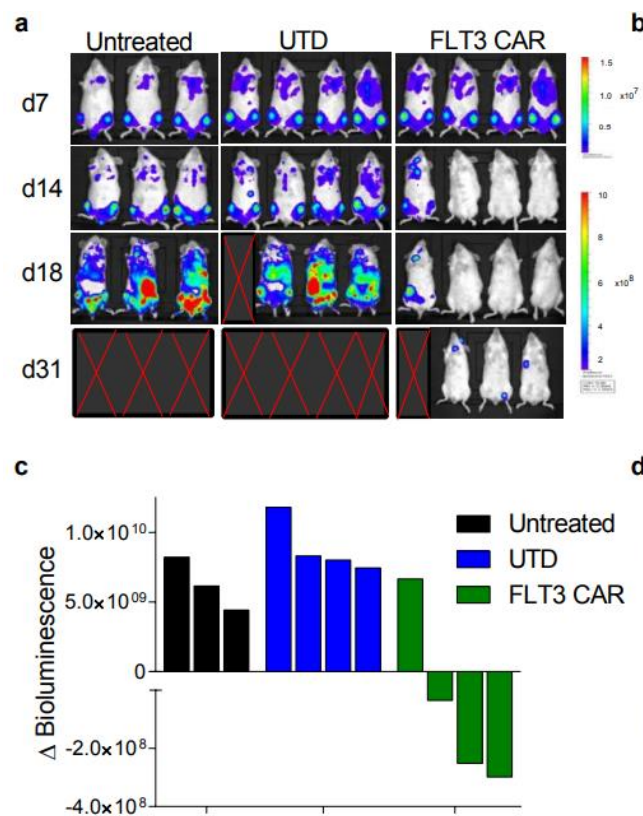


Figure 12 : Synthèse des résultats dans le traitement de la LAM par un CAR T anti FLT3 (65)

1.2.3. Le myélome multiple

1.2.3.1. Présentation de la pathologie

Le myélome multiple (MM ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique (66).

Les plasmocytes tumoraux du myélome multiple produisent une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline (Ig) monoclonale (chaîne légère libre) qui peuvent être décelés dans le sang et/ou dans les urines (67).

Au cours de la réponse immunitaire normale, la présence d'un antigène reconnu comme étranger par l'organisme induit la synthèse de différents anticorps dirigés contre plusieurs molécules constituant cet antigène, les épitopes. Un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes de l'antigène est produit, chaque type d'anticorps étant sécrété par un clone de plasmocytes. La réponse immunitaire normale est dite polyclonale.

Dans le myélome multiple, un seul clone de plasmocytes issus d'un seul type de lymphocyte B se développe exagérément, produisant en excès une seule immunoglobuline, dite monoclonale.

Dans la majorité des cas de myélome multiple (85%), les clones de plasmocytes tumoraux sécrètent une Ig complète. Toutefois dans 15% des cas, il s'agit d'un myélome multiple à chaîne légère libre appelée protéine de Bence-Jones (67).

Les manifestations cliniques et biologiques du MM sont les conséquences d'une part de l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, et d'autre part de la capacité de ces plasmocytes à sécréter une Ig complète ou non (68).

L'expansion du clone de plasmocytes malin est responsable d'un envahissement de la moelle (69) qui étouffe progressivement les cellules normales (70). Cet envahissement est délétère tant pour l'hématopoïèse que pour la structure osseuse (69).

On observe alors (69) :

- Un affaiblissement de l'hématopoïèse qui peut atteindre l'ensemble des lignées et induire une anémie, une neutropénie et/ou une thrombopénie ainsi que les signes cliniques associés (fatigue et infections),
- Une suppression de la lymphopoïèse B polyclonale normale à l'origine de la diminution des Ig polyclonales (hypogammaglobulinémie) qui aggrave le risque d'infection,
- Une destruction du tissu osseux induisant des douleurs, fractures, tassements vertébraux et hypercalcémie.

L'accumulation de l'Ig monoclonale produit en grande quantité par les plasmocytes malins peut être responsable (69) :

- Dans le sang : d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine,
- Dans les reins : d'une altération de la fonction rénale par précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux,
- Dans les tissus : de dépôts protéiques à l'origine d'une amylose.

1.2.3.1.1. L'épidémiologie

Le MM représente moins de 1% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes (66). Après les lymphomes malins non-hodgkiniens, le MM est la deuxième hémopathie maligne par ordre de fréquence (68).

En France, sa prévalence est de l'ordre de 16 000 patients (70). L'incidence est en augmentation. Elle est passée d'environ 4 516 nouveaux cas estimés/an en 2005 (22), à environ 5 000 nouveaux cas estimés en 2012 (71).

Le MM est une maladie du sujet âgé. L'âge médian au diagnostic est de 72 ans chez les hommes et de 75 ans chez les femmes (70). 73% des patients ont plus de 65 ans au moment du diagnostic et 47% ont plus de 75 ans (22).

Plus rarement, le myélome multiple peut toucher les sujets plus jeunes puisque 2,8% des cas sont diagnostiqués avant 40 ans (67). Le myélome multiple n'existe pas chez l'enfant (66).

1.2.3.1.2. Le diagnostic

Le MM peut être évoqué devant des symptômes cliniques ou être découvert lors d'examens biologiques ou radiologiques.

En pratique les principaux symptômes cliniques sont :

- La fatigue, qui est pour partie liée à l'anémie.
- Les douleurs osseuses dans 70% des cas (66), souvent axiales (rachis, côtes et bassin), persistantes et non calmées par les antalgiques ou le repos (67).
- Le syndrome d'hyperviscosité observé dans 2 à 6% des cas de myélome (72) qui se manifeste par une asthénie, des céphalées, des vertiges, étourdissement, confusion, troubles visuels, acouphènes ou surdité brusque et hémorragies des muqueuses orales, gastro-intestinales et génito-urinaires et des veines rétiniennes (72,73).
- Des atteintes rénales (68)
- Une amylose, à l'origine de complication hémorragique (73).

1.2.3.1.3. Le pronostic

Le pronostic du myélome se dresse en combinaison de facteurs cytogénétiques et de la β 2-microglobulinémie. Le score pronostique international révisé (R-ISS 2014) (74) est un score de pronostic qui intègre les mutations chromosomiques qui sont détectées par iFISH (*interphase fluorescent in situ hybridation*) et le taux de LDH par rapport au score ISS 2005 (*International Staging System*) (75). Cette classification permet une identification plus claire de trois groupes de survie différente et permet ainsi d'adapter les choix de traitement (Tableau XIII).

Tableau XIII : Score pronostique international révisé (R-ISS 2014) (74)

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	<p>β2-microglobuline < 3.5mg/l</p> <p>et albumine \geq3.5g/dl</p> <p>et absence de del(17p) ou translocation t(4;14) ou translocation t(14;16) et LDH sérique < LSN</p>	<p>Ni stade I</p> <p>Ni stade III</p>	<p>β2-microglobuline > 5.5mg/l</p> <p>Et présence de del(17p) et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16) ou LDH sérique > LSN</p>
Survie à 5 ans	82%	62%	40%
Survie sans progression 5 ans	55%	36%	24%

Le tableau suivant présente la fréquence des différentes anomalies chromosomiques qui sont observées dans le myélome (Tableau XIV) (68).

Tableau XIV : Les différentes anomalies chromosomiques observées dans le myélome multiple (68)

Anomalie chromosomique	Fréquence
Hyperdiploïdie	50-60%
Délétion du chromosome 13	50%
Gains 1q	30-40%
Translocation t(11;14)	20%
Translocation t(4;14)	15%
Délétion du bras court du chromosome 17 (del17q)	10%
Translocation t(14;16)	2-5%

1.2.3.1.4. Les traitements

La prise en charge du myélome dépend essentiellement de l'âge et surtout de l'éligibilité à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (Figure 13).

Pour les patients nouvellement diagnostiqués (*NDMM : Newly diagnosed multiple myeloma*) de moins de 65 ans, le schéma de référence de première ligne dure environ 6 mois et associe (67) :

- Un traitement d'induction ayant pour but de faire régresser rapidement la masse tumorale et les signes de la maladie (76)
- Puis une chimiothérapie intensive dont l'objectif est de détruire le maximum de cellules cancéreuses restant après le traitement d'induction (76)
- Puis l'autogreffe de cellules souches permettant de limiter la durée de l'aplasie induite par la chimiothérapie et aux cellules sanguines de se reconstituer rapidement (76)
- L'autogreffe est suivie d'un traitement de consolidation qui vise à améliorer la profondeur de la réponse (77).
- Un traitement d'entretien (67), qui s'effectue sur une période prolongée pour maintenir la réponse post greffe (78).

Chez les patients de plus de 65 ans, la question se posera de leur état général. Les patients en très bon état général « *Very fit* » de 65 à 70 ans bénéficieront d'une adaptation des doses sur la chimiothérapie intensive et recevront ensuite une greffe de CSHP (79).

Pour les patients en bon état général « *fit* », le schéma de référence de première ligne comporte une chimiothérapie sans intensification et sans autogreffe (67) car une grande partie des patients âgés ne peuvent pas bénéficier et/ou tolérer les techniques d'autogreffe (68,79). L'objectif du traitement d'induction chez le sujet âgé est l'obtention d'une réponse aussi profonde que possible (67) tout en prenant en compte la toxicité des traitements.

Des traitements de deuxième et troisième lignes sont respectivement envisagés dans les situations cliniques de rechute après le traitement de première intention et/ou deuxième intention ou en cas de maladie réfractaire. Ces traitements sont constitués d'association de divers médicaments comme bortézomib, lénalidomide, carfilzomib, daratumumab (Figure 13).

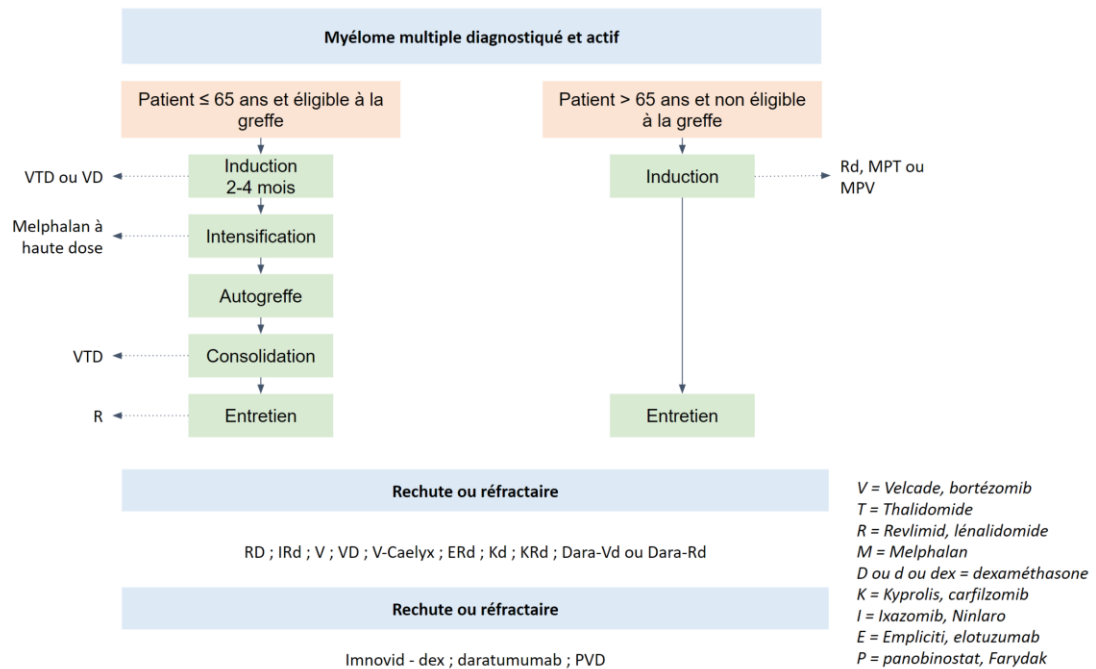


Figure 13 : Principes de prise en charge du myélome multiple (67,80–91)

1.2.3.2. Les CAR T dans le myélome multiple

1.2.3.2.1. L'essai CRB-401

L'étude CRB-401 est une étude de phase I de bb2121 non randomisée, ouverte et multicentrique, chez des adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.

Le bb2121 est un CAR T de deuxième génération qui cible le BCMA et qui incorpore un domaine de costimulation 4-1BB et semble entraîner une toxicité moindre avec une persistance plus durable des cellules CAR T par rapport au domaine CD28 (92).

Cette étude se compose de deux phases (93) :

- Phase A (Escalade de dose), dans laquelle la dose recommandée de phase II (RP2D) est déterminée,

- Phase B (Cohorte d'expansion), dans laquelle les sujets sont traités avec la RP2D déterminée.

La phase A correspondant à l'escalade des doses a enrôlé n=21 patients. Les critères d'inclusion ont été (92,93) :

- Patient atteint d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire avec au moins trois lignes de traitement antérieures (y compris un inhibiteur du protéasome et un médicament immunomodulateur),
- Ou présenter une maladie "doublement réfractaire" à un inhibiteur du protéasome et à un IMiD,
- L'expression de la cible BCMA supérieure ou égale à 50%.

La phase B correspondant à la cohorte d'expansion a enrôlé n = 22 patients. Les critères d'inclusions ont été (92,93) :

- Patient atteint de myélome multiple en rechute ou réfractaire avec exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome (bortézomib ou carfilzomib), à un IMiD (lénalidomide ou pomalidomide) et au daratumumab,
- Et réfractaire (selon les critères IMWG) à leur dernière ligne thérapeutique,
- Les patients dont l'expression du BCMA était faible (< 50%) ont également été inclus dans cette cohorte.

Après la fabrication du produit pharmaceutique, les sujets ont reçu un traitement lymphodéplétatif à la fludarabine et au cyclophosphamide avant la perfusion de bb2121 (92).

a. Caractéristiques des patients inclus

L'âge médian des patients enrôlés était de 58 ans pour la phase A et 65 ans pour la phase B. 62% des patients de la phase A étaient des hommes et 73% dans la phase B. 48% des patients de la phase A présentaient un ECOG de 0 et 52% un ECOG de 1. Dans la phase B, 27% des patients présentaient un ECOG de 0 et 73% un ECOG de 1 (Tableau XV) (92,94).

Le nombre médian de traitements antérieurs reçu était respectivement de 7 et 8 pour la phase A et la phase B (92,94).

100% des patients de la phase A avaient reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques (29% >1) et 86% des patients dans la phase B (23% > 1) (92,94).

Tableau XV : Caractéristiques des patients de l'étude CRB-401 et LEGEND-2 (92,94–97)

Caractéristiques patients	CRB-401		LEGEND-2
	Escalade de dose	Expansion	
Nombre de patients enrôlés	21	22	57
Age médian (année)	58	65	54
Sexe, n (%)			
<i>Hommes</i>	13 (62%)	16 (73%)	34 (60%)
<i>Femmes</i>	8 (38%)	6 (27%)	23 (40%)
ECOG, n (%)			
<i>0</i>	10 (48%)	6 (27%)	21 (37%)
<i>1</i>	11 (52%)	16 (73%)	27 (47%)
<i>2</i>	na	na	9 (16%)
Antécédent de GCSH, n (%)			
<i>0</i>	0	3 (14%)	47 (82%)
<i>≥1</i>	21 (100%)	19 (86%)	10 (18%)
Nombre de lignes de traitement anti-cancéreux antérieur, n (%)			
<i>Bortezomib</i>	21 (100%)	22 (100%)	39 (68%)
<i>Carfilzomib</i>	19 (91%)	21 (96%)	1 (2%)
<i>Lenalidomide</i>	21 (100%)	22 (100%)	25 (44%)
<i>Pomalidomide</i>	19 (91%)	22 (100%)	2 (4%)
<i>Daratumumab</i>	15 (71%)	22 (100%)	<i>nc</i>
Nombre médian de traitements antérieurs	7	8	3

Na ; non applicable, nc ; non communiqué

b. Délai d'administration et dosage

Bb2121 présente une efficacité prometteuse au niveau de dose $\geq 150 \times 10^6$ cellules CAR T avec des réponses continues, profondes et durables et des CRS et neurotoxicités gérables (92,94).

c. Résultats d'efficacité

Pour les patients ayant reçu une dose supérieure à 150×10^6 cellules et avec un suivi médian de 194 jours, le taux de réponse global (ORR) a atteint 95,5% et le taux de réponse complète (CR) a atteint 50%. La durée médiane de la réponse était de 10,8 mois. La survie sans progression était de 11,8 mois (92,94).

16 patients étaient évaluable pour une MRD et 100% d'entre eux ont présenté une MRD négative à au moins un moment. La survie sans progression chez ces patients était de 17,7 mois (Tableau XVI) (95).

Tableau XVI : Résultat d'efficacité de l'étude CRB-401 et LEGEND-2 (92,94–97)

	CRB-401 >150 x 10 ⁶ n=22	LEGEND-2 n=57
Suivi médian (mois)	6.5	8
Objective response rate (ORR %)	96%	88%
Complete response rate (CR %)	50%	68%
Median duration of response (DoR) [IC 95%]	10.8	14
Median overall survival (OS) [IC 95%]	nc	NA
Median progression free survival PFS [IC 95%]	11.8 [8.8 - NA]	15 [11 - NA]
Réponse MRD neg, n (%)	16 (73%)	36 (63%)
Median progression free survival PFS in MRD neg responders [IC 95%]	17.7 [5.8 - NA]	2.9

NA ; non atteint, nc ; non communiqué

d. Résultats de sécurité

Parmi tous les patients traités (n=43), 63% souffraient du syndrome de relargage de cytokines (CSR), surtout des grades 1 et 2, et 2 patients présentaient un CRS de grade 3 (5%). Neuf patients (21 %) ont reçu du tocilizumab, dont 4 patients (9%) ont également reçu des stéroïdes et la durée médiane du CSR était de 6 jours. Chez les patients ayant reçu $\geq 150 \times 10^6$ cellules (n=22), le taux de CRS était de 82 %, 9,1 % des patients ayant subi des événements de grade 3. De plus, parmi tous les patients traités, 14 patients (33%) ont présenté une neurotoxicité, et un patient a présenté un événement de grade 3 ou plus. Parmi les autres EI fréquents de grade 3/4, on mentionne les cytopénies couramment associées à la chimiothérapie lymphodéplésive comme la neutropénie (79 %), la thrombocytopénie (51 %) et l'anémie (44 %), ainsi que les infections (tout grade), dont la fréquence globale était de 61%. Des infections de grade 3 ou plus sont survenues à une fréquence de 21 % (Tableau XVII) (95).

Tableau XVII : Résultat de sécurité de l'étude CRB-401 et LEGEND-2 (92,94–97)

	CRB-401 n=43	LEGEND-2 n=57
Syndrome de relargage de cytokine - tous grades	63%	90%
Syndrome de relargage de cytokine \geq grade 3	5%	7%
Durée moyenne d'apparition	nc	9 jours
Durée moyenne	6 jours	9 jours
Toxicité neurologique - tous grades	33%	2%
Toxicité neurologique \geq grade 3	2%	0%
Durée moyenne d'apparition	nc	nc
Durée moyenne	nc	nc
Nombre de décès dus aux EI	nc	1

nc ; non communiqué

1.2.3.2.2. L'essai JNJ 68284528 / LEGEND-2

Les essais LEGEND-2 promu en Chine et JNJ-68284528 aux États-Unis sont des essais de phase I/II qui visent à déterminer l'innocuité et l'efficacité des cellules CAR T LCAR-B38M dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire (rrMM) (98,99).

Le LCAR-B38M (connu également sous le nom de JNJ-68284528) comprend deux épitopes distincts de liaison à l'antigène qui ciblent le BCMA. Le domaine de costimulation utilisé est le 4-1BB et l'agent est transduit avec un vecteur lentiviral (96).

L'étude LEGEND-2 est une étude de phase I/II multicentrique, ouverte et à un seul groupe de traitement dont des résultats mis à jour ont été présentés à l'ASCO 2017 par le Dr. Zhao.

a. Caractéristiques des patients inclus

L'étude a enrôlé 57 patients présentant myélome multiple en rechute ou réfractaire. L'âge médian des patients enrôlés était de 54 ans. 60% des patients étaient des hommes et 40% des femmes. 37% des patients présentaient un ECOG de 0, 47% un ECOG de 1 et 16% un ECOG de 2. Le nombre médian de traitements antérieurs reçu était de 3. 18% des patients avaient reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques (Tableau XV) (96,97).

b. Délai d'administration et dosage

Les patients ont subi une leucaphérèse. Les lymphocytes T CD3+ ont été transduits avec un vecteur lentiviral LCAR-B38M pour exprimer le CAR anti-BCMA et ont ensuite été développés ex-vivo par stimulation à l'interleukine-2. La lymphodéplétion au cyclophosphamide 300 mg/m², a été administrée à J-5, J-4 et J-3. La dose totale de cellules CAR T, ajustée en fonction

du poids (médiane : $0,5 \times 10^6$ cellules/kg [$0,07-2,1 \times 10^6$]), a été administrée en 3 perfusions (20, 30 et 50%) 5 jours après la lymphodéplétion et sur une durée totale de 7 jours (96,97).

c. Résultats d'efficacité

Avec un *data cut-off* au 6 février 2018 et un suivi médian de 8 mois, le taux de réponse global (ORR) a atteint 88% et le taux de réponse complète (CR) a atteint 68%. La durée médiane estimée de la réponse était de 14 mois. La survie sans progression était de 15 mois. 36 patients (63%) ont présenté une MRD négative à au moins un moment (Tableau XVI) (96,97).

d. Résultats de sécurité

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Des EI de grade 3 ou plus ont été signalés chez 37/57 patients (65%) ; les plus fréquents étaient la leucopénie (30%), la thrombocytopénie (23%) et l'aspartate aminotransférase (21%). Le syndrome de relargage de cytokines est survenu chez 51 patients (90%) dont 7% étaient de grade supérieur ou égal à 3. Un seul patient a présenté une neurotoxicité de grade 1, une agitation et une activité convulsive. Un patient a présenté un EI de grade 5 mortel (Tableau XVII) (96,97).

Cette étude clinique de phase I a permis d'apporter des premiers résultats de sécurité et des réponses durables chez les patients atteints de rrMM, qui ont généré un engouement lors de l'*ASCO annual meeting 2017* (96). L'efficacité était constante dans tous les sous-groupes, y compris concernant le statut vis-à-vis de l'autogreffe, de l'âge, du nombre de traitements antérieurs reçus et les types de traitements antérieurs (96,97). L'analyse de l'efficacité et de l'innocuité du LCAR-B38M est en cours dans une étude de phase Ib/II aux États-Unis (99).

1.2.3.2.3. D'autres essais CAR T dans le myélome multiple

Les CAR T dans le myélome multiple sont amenés à se développer rapidement. Cependant, à l'heure actuelle, aucune thérapie n'a obtenu son autorisation de mise sur le marché en France. Des essais cliniques sont à un stade avancé avec des inclusions de patient en France. L'essai Celgene, KarMMa-1 sur bb2121, a inclus environ 8 patients sur deux centres : Lille et Nantes (100). L'essai JNJ-68284528 est en passe d'ouvrir des centres au CHRU de Lille, CHU de Nantes et à Paris à l'hôpital Saint-Louis (99).

D'autres essais sont en cours de progression dans le myélome multiple, même si leur phase précoce ne prévoit, pour l'instant, pas d'ouverture de centres sur le territoire français (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Présentation des différents essais CAR T en cours dans le myélome multiple

Produit	Sponsor	Type de l'étude	Cible ; Domaine de costimulation	Nombre de patients	ORR	CR	MRD neg	CRS (grade ≥ 3)	Neurotox. (grade ≥ 3)	Median follow-up
bb21217 (101,102)	Bluebird Bio / Celgene	Phase 1	Anti BCMA qui inclut un inhibiteur de PI3K ; 4-1BB	12	83%	25%	33%	67% (8%)	25% (8%)	5.9 mois
JCARH125 (103,104)	Juno Therapeutic / Celgene	Phase 1/2	Anti BCMA ; 4-1BB	44	82%	27%	67%	80% (9%)	18% (7%)	3 mois
P-BCMA-101 (105,106)	Poseida Therapeutic	Phase 1	Anti BCMA produit à l'aide d'un vecteur non viral	13	100%	68%	nc	10%	0%	nc
CT053 (107,108)	CARgen Therapeutic	Phase 1	Anti BCMA ; 4-1BB avec un domaine d'activation CD3ζ	16	100%	15%	nc	19% (6%)	0%	2 mois
BCMA-CAR T (109–111)	Hrain Biotechnology	Phase 1	Anti BCMA ; 4-1BB	20	85%	40%	14%	45%	nc	nc
SZ-CART-MM02 (112,113)	Soochow University	Phase 1/2	CD19 or BCMA-specific CART ; OX40 et CD28 avec un domaine d'activation CD3ζ	9	100%	33%	67%	100% (0%)	0%	2 mois

a. Bb21217 et JCARH125

Les laboratoires Celgene développent deux autres CAR T anti-BCMA, bb21217 et JCARH125.

Bb21217 est construit sur le modèle de bb2121 mais ce nouveau CAR T vise à améliorer la persistance des cellules T en modifiant le procédé de fabrication pour y inclure un inhibiteur PI3K. « On pense que cela pourrait entraîner les cellules T vers un phénotype de type mémoire » explique Nina Shah, MD, chercheuse principale à l'Université de Californie, San Francisco (114). Bb21217 entraînerait donc une réponse plus longue dans le temps.

JCARH125 est un CAR T à fragment variable à chaîne unique (scFv) d'origine humaine transduit avec un vecteur lentiviral et utilisant un domaine de costimulation 4-1BB. Sa structure et son procédé de fabrication ont été optimisés permettant d'enrichir le phénotype de cellules T mémoires. Les résultats préliminaires sont encourageants notamment sur des populations myélome lourdement préalablement traitées (114). En effet, le nombre médian de traitements préalables reçus avoisine les neuf lignes de traitements (103).

b. Le P-BCMA-101

Poseida Therapeutic, une entreprise américaine biopharmaceutique, développe le P-BCMA-101.

Le P-BCMA-101 est fabriqué en utilisant un vecteur non viral permettant l'incorporation d'ADN ainsi qu'un petit domaine de fibronectine humaine codant pour le BCMA. Sur le plan préclinique, la molécule a entraîné des taux plus élevés de cellules souches mémoires des cellules T. Les chercheurs sont optimistes quant au fait que le P-BCMA-101 permettrait d'obtenir une meilleure durabilité de la réponse tout en réduisant la toxicité (114).

c. Les essais en Chine

D'autres thérapies sont également en développement en Chine.

CARgen Therapeutic développe un CAR T qui vise à réduire la toxicité en fabriquant un CAR T comprenant un scFv humain anti-BCMA extracellulaire et un domaine de costimulation 4-1BB relié à un domaine d'activation CD3 ζ des cellules T (114). Chez 16 patients évalués, 3 ont présenté un CRS qui s'est rapidement rétabli après l'administration de tocilizumab et aucun effet neurologique n'a été déclaré (107).

Le BCMA-CAR T développé par Hrain Biotechnology possède un domaine de costimulation 4-1BB et est transduit par un vecteur rétroviral. L'objectif de ce développement est de traiter des patients qui ont déjà été lourdement préalablement traités, étant donné que la médiane des traitements reçus est cinq traitements antérieurs (114). Les résultats présentés démontrent le potentiel de cette thérapie en montrant des réponses cliniques durables et continues, avec des CRS de grade 1 et 2 et donc gérables (111).

D'autres chercheurs chinois ont mis en place une étude pour observer l'innocuité et l'efficacité de la perfusion combinée de cellules CAR T anti-CD19 et de cellules CAR T anti-BCMA après une autogreffe pour les patients atteints de myélome à haut risque qui ne sont pas réfractaire au traitement (113,114).

Le CAR T étudié est un CAR T de troisième génération. Les cellules ont été transduites à l'aide de vecteurs lentiviraux recombinants qui contenaient respectivement l'anti-BCMA ou l'anti-CD19 à chaîne unique variable (scFv), les domaines de costimulation OX40 et CD28 et le domaine d'activation CD3 ζ des cellules T (113).

Les premiers résultats de l'étude SZ-CART-MM 02 montrent des résultats prometteurs avec des effets indésirables limités et réversibles : 100% des personnes traitées ont présenté un CRS mais aucune de grade supérieur à 3, aucune neurotoxicité n'a été déclarée (113).

L'environnement immunitaire chez les patients atteints de myélome multiple à risque élevé ayant reçu une autogreffe peut contribuer à une expansion plus rapide des cellules CAR T que

chez les patients rrMM qui n'ont pas reçu de greffe. Cela suggère que l'expansion CAR T ne dépend pas de la masse tumorale (113).

Pour conclure, les thérapies CAR T en développement sont nombreuses dans le myélome multiple. Les taux de réponse varient de 80% à 100% bien que certains traitements soient conçus pour être plus persistants et mieux tolérés. Les profils de tolérances sont déterminants avant d'entrevoir de véritables candidats médicaments (114).

1.2.4. Les perspectives dans les tumeurs solides

Plusieurs études portent sur l'utilisation de la thérapie cellulaire CAR T pour le traitement des tumeurs solides. Les cibles qui font l'objet de recherches cliniques sont examinées ci-dessous et comprennent le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et la mésothéline (Tableau XIX).

Tableau XIX : Les cibles potentielles dans le traitement des tumeurs solides (20)

Cible	Structure du CAR	Pathologie
PSMA	CD3ζ et CD28	Cancer de la prostate
Mésothéline	CD3ζ et 4-1BB	Cancer du mésothéliome pleural, cancer du pancréas et cancer du pancréas métastatique, adénocarcinome, cancer épithélial de l'ovaire
	CD3ζ et CD28	Cancer du mésothéliome pleural
	CD3ζ, CD28 et 4-1BB	Cancer du mésothéliome, cancer du pancréas et cancer de l'ovaire
FAP	CD3ζ et CD28	Cancer du mésothéliome
EGFRvIII	CD3ζ et 4-1BB	Gliome
	CD3ζ, CD28 et 4-1BB	Gliome
EGFR	Inconnu	Gliome
CEA	CD3ζ et CD28	Cancer du foie
	Inconnu	Cancer du poumon, cancer colorectal, cancer gastrique, cancer du sein et cancer du pancréas
CD171	CD3ζ, CD28 et 4-1BB	Neuroblastome
	CD3ζ et 4-1BB	
GD2	CD3ζ, OX40 et CD28	Neuroblastome, mélanome et ostéosarcome
	CD3ζ, OX40 et CD28 virus spécifique	Sarcome
Glypican-3	CD3ζ, CD28 et 4-1BB	Cancer primitif du foie
HER2	CD3ζ et CD28 virus spécifique	Sarcome
	CD3ζ et CD28	Glioblastome et Glioblastome multiforme
IL-13	RαCD3ζ et 4-1BB	Gliome

1.2.4.1. Cible CAR T dans les tumeurs solides : EGFR

Une cible prometteuse pour la thérapie cellulaire CAR T dans les tumeurs solides est l'EGFR. EGFR est exprimé par la peau, le système gastro-intestinal, les reins et d'autres tissus normaux. Cependant, il est hyperactivé dans de nombreuses tumeurs épithéliales, comme le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer du pancréas, le cancer colorectal et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Une variante, le récepteur EGFRvIII, est une forme du récepteur EGFR souvent modifié dans les cancers, mais sans expression dans les tissus normaux. Le récepteur EGFRvIII est notamment fréquemment exprimé dans le glioblastome.

Ainsi, la thérapie CAR T est une stratégie thérapeutique dans le glioblastome qui mérite d'être étudiée (20). Dans une étude préclinique, un CAR de deuxième génération (4-1BB/CD3ζ) ciblé contre le récepteur EGFRvIII, a montré une spécificité antitumorale élevée contre les cellules du glioblastome (20,115). Des essais cliniques multicentriques utilisant des cellules CAR T ciblant le récepteur EGFR ou le récepteur EGFRvIII ont été entrepris (20,116). Dans un essai de phase I, les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) récidivant ou réfractaire positif au récepteur EGFR (expression > 50 %) ont reçu des traitements par cellules CAR T ciblant le récepteur EGFR. Les premières données chez 11 patients évaluable montrent que deux patients ont atteint une réponse partielle et cinq ont présenté une maladie stable pendant 2 à 8 mois, sans aucune toxicité majeure (117).

1.2.4.2. Cible CAR T dans les tumeurs solides : HER2

Le récepteur tyrosine-protéine kinase HER2 montre des niveaux d'expression élevés dans les cancers, y compris dans le cancer du sein, du côlon et de l'ovaire. Cependant, tout comme le récepteur EGFR, le récepteur HER2 est également exprimé sur certaines cellules épithéliales des voies gastro-intestinales, respiratoires, reproductives et urinaires (20).

Le trastuzumab (HERCEPTIN®), un anticorps monoclonal dirigé contre le HER2, est utilisé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec surexpression du récepteur HER2 (118). Dans

une étude de phase I/II sur le cancer du côlon métastatique utilisant la technologie CAR T ciblant le récepteur HER2 avec un CAR de troisième génération dérivé du trastuzumab (CD84/4/4-1BB/CD3ζ), des effets secondaires sévères ont été observés en raison de la reconnaissance des cibles également sur le tissu cardio-pulmonaire sain (20,119). Mais malgré cette toxicité, des essais cliniques continuent d'étudier l'utilisation de cellules CAR T spécifiques du récepteur HER2 pour le traitement d'autres types de tumeurs (Tableau XIX) (20).

1.2.4.3. Cible CAR T dans les tumeurs solides : la mésothéline

La mésothéline est un antigène de différenciation tumorale de surface exprimé à de faibles concentrations dans les tissus normaux, comme la plèvre, le péricarde, le péritoine et la tunique vaginale, mais est surexprimée dans divers cancers tels que les cancers de l'ovaire, du pancréas, le CPNPC et les cancers du mésothéliome pleural (116).

Deux études sur le cancer de stade avancé du mésothéliome pleural et le cancer du pancréas métastatique ont montré que le traitement par cellules CAR T spécifiques de la mésothéline peut être envisagé et induit une activité antitumorale sans pour autant que les cellules saines ne soient visées (120).

1.2.4.4. Les défis des CAR T dans les tumeurs solides

Contrairement aux résultats prometteurs observés dans le traitement des hémopathies malignes, les résultats des études cliniques des CAR T dans les tumeurs solides malignes n'ont pas montré des résultats similaires (3). Les CAR T dans les tumeurs solides rencontrent de nombreuses barrières au niveau du microenvironnement de la tumeur qui ne sont pas présentes dans les cancers hématologiques. Cela constitue un obstacle dans le traitement par CAR T des patients atteints de cancers solides (121).

Les principaux défis des CAR T dans les tumeurs solides comprennent (121) :

- L'hétérogénéité des antigènes entre et dans les tumeurs solides,
- L'infiltration et la migration variables des lymphocytes T,
- Le microenvironnement hypoxique et immunosuppresseur des tumeurs solides.

L'efficacité de la thérapie cellulaire CAR T dans le contexte des tumeurs solides est affectée par différents degrés d'hétérogénéité des tumeurs, y compris les différences entre les types de tumeurs, les différences entre les patients, l'hétérogénéité intra-tumeur découlant des variations des profils mutationnels et des signatures d'expression génétique, et la présence des cellules souches du cancer. L'un des principaux défis de la thérapie cellulaire CAR T dans les tumeurs solides consiste donc à identifier une cible antigénique qui s'exprimerait exclusivement à la surface de toutes les cellules malignes (122).

Le transport des cellules CAR T vers le site tumoral et l'infiltration efficace de la tumeur sont des étapes critiques pour une réponse immunitaire réussie contre une tumeur maligne solide. Ce processus nécessite une fixation des cellules CAR T aux cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins, suivi d'un enroulement, d'une adhésion et de l'activation des cellules T sur la surface endothéliale, d'une extravasation par la paroi des vaisseaux sanguins jusqu'au site de l'infection, et d'un chimiotaxisme (123). Ce processus de transport repose sur l'expression appropriée des récepteurs d'adhésion des lymphocytes T et de l'endothélium tumoral, ainsi que sur une correspondance entre les récepteurs chimiokines de la cellule CAR T avec les récepteurs chimiokines sécrétées par la tumeur. Cependant, dans la plupart des cas, les tumeurs produisent de petites quantités de chimiokines, entraînant une discordance dans la liaison chimiokines/récepteurs de chimiokines, et entraînant un ciblage inefficace des cellules CAR T sur les sites tumoraux (121). Après injection intraveineuse, un faible transport des cellules CAR T au niveau de la tumeur a été observé lors d'essais cliniques. L'injection de cellules CAR T sur un site spécifique a été testée et pourrait entraîner une accumulation locale plus importante de ces cellules CAR T, cependant, il n'est aujourd'hui pas certain que ces cellules CAR T puissent ensuite se rendre sur d'autres sites tumoraux.

Les virus oncolytiques associés à des chimiokines se sont révélés prometteurs comme outil pour attirer les cellules CAR T vers les tumeurs (121,124). Par exemple, la combinaison de cellules CAR T spécifiques de l'antigène tumoral GD2 et d'un vecteur adénoviral oncolytique armé de la chimiokine RANTES et de la cytokine IL-15, a montré une amélioration du flux cellulaire CAR T dans la tumeur et une amélioration dans le contrôle de la progression du neuroblastome chez la souris (121,124). Une meilleure compréhension des mécanismes qui limitent le transport des cellules CAR T vers la tumeur guidera le processus d'élaboration de stratégies futures visant à accroître la localisation et la persistance des lymphocytes T dans les cancers solides (123).

Le microenvironnement immunosuppresseur des tumeurs solides limite également l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR T. Dans les tumeurs solides, les cellules CAR T rencontrent plusieurs obstacles, notamment des barrières métaboliques, des cytokines inhibitrices ou encore des cellules immunitaires suppressives induites par les tumeurs (122). L'hypoxie et le manque de nutriments, l'augmentation des lactates et le manque de glucose, habituellement observés dans les tumeurs solides, inhibent la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Des facteurs immunosuppresseurs solubles trouvés dans les tumeurs, comme la prostaglandine E2 (PGE2) et l'adénosine, inhibent les cellules CAR T (121). Les tumeurs produisent également des cytokines inhibitrices, dont la plus importante est le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) qui a des effets négatifs directs sur les fonctions effectrices des cellules T (121). Le blocage systémique du TGF- β ou l'introduction d'un récepteur TGF- β dominant négatif dans les cellules CAR T a permis d'améliorer l'efficacité des modèles animaux (121).

Les tumeurs recrutent souvent des cellules immunitaires inhibitrices, comme les lymphocytes T régulateurs (Treg), les cellules myéloïdes suppressives (MDSC), les macrophages associés aux tumeurs, les neutrophiles ou encore les fibroblastes associés au cancer. Même si ces cellules sont connues pour inhiber l'immunité antitumorale, nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de suffisamment d'éléments de preuve concernant leurs effets sur la thérapie cellulaire CAR T (121).

1.2.5. Conclusion

Depuis leur développement au milieu des années 80, les essais cliniques dans les CAR T n'ont cessé de progresser et la thérapie CAR T est devenue l'une des immunothérapies tumorales les plus prometteuses de ces dernières années. Avec près de 289 essais cliniques sponsorisés par soit la Chine ou les États-Unis, cela fait de ces deux pays les deux plus gros acteurs dans la recherche CAR T (Figure 14) (125).

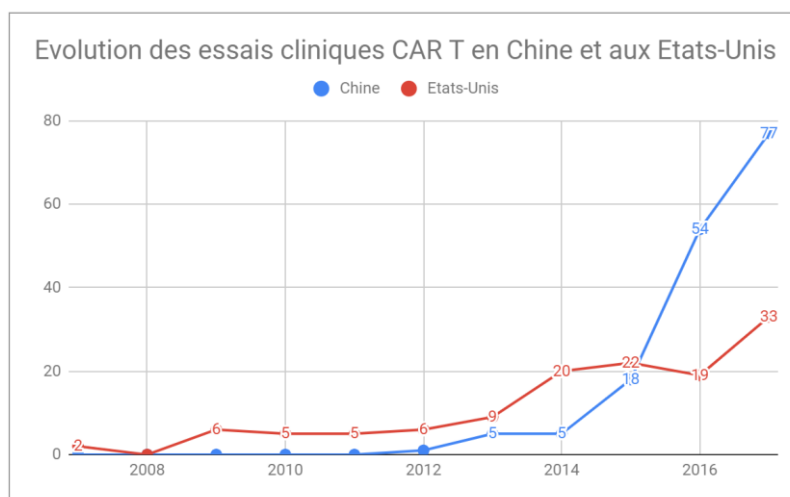


Figure 14 : Évolution des essais cliniques CAR T en Chine et aux États-Unis (125)

Depuis leurs débuts, un certain nombre d'antigènes tumoraux ont été testés comme cibles potentielles pour les cellules CAR T. En hématologie, la majorité des essais cliniques ont été menés avec des CAR ciblant les CD19, exprimé par les cellules B, et le CD20. Ces essais furent prometteurs dans les LAL et les LDGCB et leur efficacité a également été démontrée dans la plupart des études. Ces succès ont conduit à poursuivre les recherches sur d'autres cibles en hématologie comme le CD30, le CD123, le CD33 dans les LAM, le BCMA et le CD138 dans le myélome multiple.

La thérapie CAR T est également largement étudiée dans les tumeurs solides avec des recherches portant notamment sur des CAR dirigés contre les récepteurs EGFR dans les

cancers du poumon à petites cellules et les gliomes, contre les récepteurs HER2 dans les glioblastomes et les sarcomes et contre la mésothéline dans les mésothéliomes, cancers du pancréas et cancers des ovaires. Toutefois, il reste encore des défis majeurs à relever, notamment par rapport au ciblage précis des tumeurs, l'infiltration adéquate des lymphocytes T et leur migration vers la tumeur solide, l'adaptation de l'activation immunitaire, la prolifération et la persistance des cellules CAR T sur le lieux du cancer.

Avec l'élargissement des connaissances sur l'interaction entre le système immunitaire et les tumeurs et les progrès technologiques rapides, la thérapie cellulaire CAR T pourrait faire partie de la future thérapie anticancéreuse caractérisée par une sécurité élevée, une efficacité élevée et un faible coût.

2. LES CAR T DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

2.1. Les défis relatifs à la mise en place des CAR T dans la pratique clinique

Bien que les CAR T-cells soient des thérapies cellulaires prometteuses, leurs effets indésirables ainsi que leur statut de médicament ne permettent pas de les intégrer dans le schéma classique hospitalier.

2.1.1. Les défis réglementaires

Le premier défi opérationnel auquel doivent faire face les professionnels de santé est l'aspect réglementaire particulier d'un CAR T.

Les lymphocytes T génétiquement manipulés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène CAR appartiennent à la catégorie des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) définis dans le règlement Européen CE 1394/2007. Les MTI sont définis au titre de l'article 2.1.a du présent règlement comme « étant l'un des médicaments à usage humain suivants : un médicament de thérapie génique, un médicament de thérapie cellulaire somatique ou un produit issu de l'ingénierie tissulaire » (126). Les CAR T appartiennent à une sous-catégorie de MTI qu'est la thérapie génique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE : « Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes: a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique; b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence » (127). Les CAR T répondent à cette définition dans la mesure où l'effet thérapeutique est le résultat de l'insertion d'une séquence d'ADN recombinant, codant pour le récepteur CAR responsable à la fois de la reconnaissance de l'antigène tumoral et de

l'activation des fonctions cytotoxiques des lymphocytes T génétiquement manipulés (128). La classification des MTI relève du Committee for Advanced Therapy (CAT) qui est un comité de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Les CAR T subissent également des manipulations génétiques, notamment par l'expression d'un récepteur CAR par le lymphocyte T, ce qui leur confère le statut d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM). Ainsi, l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) est requis pour les MTI qui seraient également des OGM, notamment pour définir le groupe OGM et le niveau de confinement auquel devra répondre le produit (129). On distingue quatre groupes OGM allant du groupe I, c'est-à-dire des OGM qui ne causent aucune maladie et ne présentent pas de risque pour les travailleurs, au groupe IV, c'est-à-dire des OGM qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs. De ces groupes OGM découlent le niveau de confinement correspondant, noté C1 pour un confinement minimum à C4 pour un confinement maximal (130).

L'établissement de santé qui réalisera la délivrance d'un CAR T doit faire une déclaration d'utilisation ou une demande d'agrément d'utilisation d'OGM auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) (131).

Même si un traitement par CAR T-cells s'apparente à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, de par le prélèvement de cellules, la prise en charge spécifique du patient, ou encore le transports de cellules vivantes, leur statut de médicament les place d'office sous la responsabilité d'un pharmacien et doivent être pris en charge par des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) (132).

En raison de la nouveauté, de la complexité et de la spécificité technique qu'exige un traitement par CAR T-cells, une coordination entre les différents professionnels de santé est nécessaire pour s'assurer de leur bon fonctionnement.

2.1.2. Le management de la toxicité

Le management de la toxicité est un véritable enjeu dans la mise en place des CAR T. En effet, bien que nous ayons vu que les CAR T sont des thérapies efficaces qui ont fait leurs preuves au cours des divers essais cliniques, cette efficacité s'accompagne d'une toxicité non négligeable. Les deux complications les plus significatives sont le syndrome de relargage de cytokine (CRS) et la toxicité neurologique.

2.1.2.1. Le syndrome de relargage de cytokines

Les cytokines sont un groupe de molécules de signalisation fréquemment libérées par les cellules immunitaires et qui présentent un large éventail de fonctions. Les CRS sont causés par une hyperactivation du système immunitaire. La survenue de CRS apparaît comme une menace pour la vie des patients traités et représente donc un défi majeur dans la prise en charge des patients CAR T.

Cependant, la production de cytokine bien qu'associée à une toxicité est également corrélée à l'action thérapeutique d'un CAR T. La première génération de CAR T ne favorisait pas une prolifération suffisante des lymphocytes T et des cytokines. Pour pallier ce problème, des domaines de costimulation ont été ajoutés aux CAR T de deuxième génération afin d'augmenter l'activation et l'expansion des lymphocytes T. Les patients atteints d'hémopathies malignes, traités par des CAR T de deuxième génération présentaient une réponse antitumorale plus forte et une augmentation de la production de cytokines (133). Ce relargage de cytokines induit l'activation d'autres types de cellules immunitaires et en cas de suractivation peut conduire à une libération massive de cytokines. Ainsi, dans un contexte clinique, la survenue de CRS pourrait bien être une conséquence inévitable de l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR T (3,134).

Les CRS se constituent d'une augmentation soudaine et spectaculaire, indépendante de l'antigène, des taux sériques de cytokines telles que l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, le TNF α et l'interféron gamma (IFN γ) (3,135). L'IL-6, une cytokine à action inflammatoire et anti-

inflammatoire, joue un rôle central dans la pathogenèse des CRS (135). L'augmentation de la concentration de l'IL-6 et d'autres cytokines peut causer des dommages aux vaisseaux sanguins (fuites capillaires), entraînant la fuite de cellules immunitaires dans les tissus sains. Les cellules immunitaires suractivées causent des lésions aux organes et, dans les cas graves, peuvent entraîner des défaillances d'organe multiple (136).

Étant donné que la nature exacte des CRS n'a pas encore été définie, l'identification des patients qui se trouvent à risque de CRS grave et leur surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par les cellules CAR T sont importantes (137).

Les symptômes cliniques des CRS peuvent être un indicateur important. Par conséquent, le défi de la gestion des CRS a été de choisir la thérapie appropriée pour atténuer les effets indésirables sans réduire l'efficacité antitumorale des cellules CAR T (133,135). Il est donc recommandé de choisir la stratégie de traitement en se basant sur les critères suivants de CRS et la présence de comorbidités (Figure 15) (135).

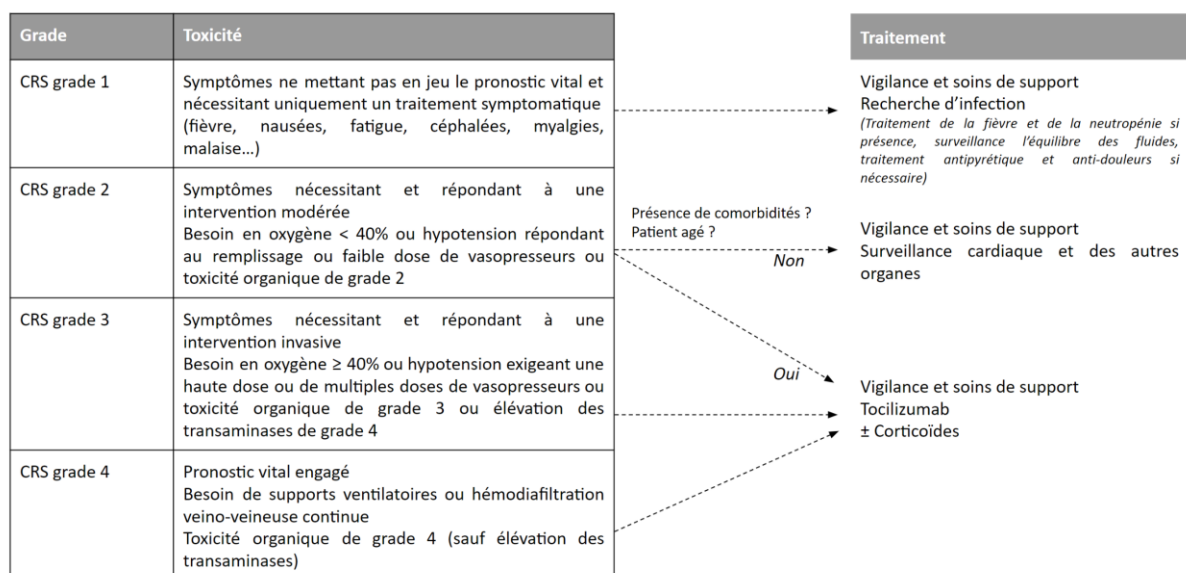


Figure 15 : Gradation du syndrome de relargage de cytokines (135)

Les caractéristiques cliniques des CRS comprennent forte fièvre, myalgies, anorexie, arthralgie et fatigue. Les complications peuvent inclure fièvre persistante, hypotension, fuite capillaire, hypoxie, cytopénie, coagulopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique et coagulation intravasculaire disséminée (133,138). La plupart des effets toxiques du CRS sont inversés par l'administration de corticostéroïdes à forte dose, mais leur utilisation prolongée (> 14 jours) peut également entraîner la suppression de la population de cellules CAR T injectées, ce qui a pour effet de limiter leur effet antitumoral à long terme. L'administration d'agents immunosuppresseurs pour diminuer la toxicité est une pratique en évolution (133,139).

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal contre le récepteur de l'IL-6, a démontré un effet immédiat sur les CRS en bloquant la liaison de l'IL-6 à son récepteur. Il est, de façon générale, accepté comme traitement de première intention des CRS après une perfusion de cellules CAR T (135,140). On ne sait pas, pour l'instant, si le blocage d'autres cytokines et/ou récepteurs traiterai efficacement les CRS tout en maintenant l'efficacité antitumorale des CAR T. Des études futures sont justifiées et en cours (133).

2.1.2.2. La neurotoxicité

La prise en charge de la toxicité neurologique (Figure 16) est un autre défi important de la thérapie par CAR T-cells, car il s'agit de la toxicité la moins bien comprise ou la moins étudiée mais une toxicité courante observée chez les patients après un traitement par CAR T anti CD19 (3). Les effets secondaires spécifiques observés avec la thérapie cellulaire CAR T comprennent la confusion, le délire, l'aphasie expressive, la myoclonie et les crises convulsives (133).

La cause de ces effets secondaires est actuellement inconnue, bien qu'il ait été émis l'hypothèse que la toxicité neurologique pourrait être causée par des taux élevés de cytokines (133,139). La neurotoxicité peut survenir à distance d'un CRS ou en son absence, ce qui donne à penser qu'au moins dans certains cas, la toxicité neurologique n'est pas liée aux autres effets secondaires (139).

La toxicité directe des cellules CAR T sur le système nerveux central est possible, mais elle n'a pas été confirmée et aucune conclusion n'a pu être tirée des électroencéphalogrammes et

des scanners du cerveau. Des recherches sont en cours pour évaluer la concentration de cytokines dans les tissus cérébro-spinaux et l'accumulation de cellules CAR T dans le liquide céphalorachidien comme des causes possibles de cette neurotoxicité (133). Jusqu'à présent, la toxicité neurologique a été réversible dans la majorité des cas et il n'est pas certain que cette toxicité ne soit limitée qu'aux cellules CAR T anti-CD19 ou si elle sera présente dans les thérapies cellulaires CAR T dirigées contre d'autres antigènes tumoraux (133). Il n'est pas non plus certain que le tocilizumab présente un effet bénéfique sur les toxicités neurologiques. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal, et sa taille le rend peu susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique (139).

Les effets secondaires neurologiques graves sont traités avec des corticostéroïdes systémiques (139).

Grade	Toxicité
Neurotoxicité grade 1	Somnolence légère Désorientation et/ou confusion légère Encéphalopathie légère limitant les activités de la vie quotidienne (AVQ) Dysphasie n'altérant pas la capacité de communiquer
Neurotoxicité grade 2	Somnolence modérée limitant les AVQ majeures Désorientation et/ou confusion modérée Encéphalopathie modérée limitant les AVQ majeures Dysplasie modérée altérant la communication spontanée Convulsions
Neurotoxicité grade 3	Somnolence, perte de sensibilité ou stupeur Encéphalopathie limitant les soins autonomes du patient Dysphasie sévère limitant les aptitudes à comprendre et à s'exprimer, impactant la lecture, l'écriture et la communication intelligente
Neurotoxicité grade 4	Pronostic vital engagé Intervention urgente indiquée Ventilation artificielle Vérifier si oedème cérébral

Figure 16 : Gradation de la neurotoxicité (135)

Ces effets indésirables graves pouvant menacer la vie des patients ont conduit l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à prendre des dispositions pour garantir la sécurité des patients. En effet, dans l'*European Public Assessment Reports* (EPAR) édité par l'EMA de KYMRIA[®] et de YESCARTA[®], il est mentionné que les patients doivent être surveillés quotidiennement pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion pour déceler les signes et symptômes d'un potentiel syndrome de relargage de cytokines, d'une neurotoxicité, ou de tout autre effets toxiques. Les médecins doivent donc envisager l'hospitalisation pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion. Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient doit être surveillé à la discrétion du médecin. Il faut également demander aux patients de rester à proximité d'un établissement CAR T qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion (141,142). Ces informations sont également reprises dans le résumé des caractéristiques produits (RCP) à la section section 4.2 des deux CAR T.

Pour les hôpitaux, ces obligations inédites constituent des véritables défis d'organisation et de mise en place hospitalière et conduisent à une gestion différente des ressources hospitalières comme la gestion du nombre de lits disponibles, la gestion des ressources de personnel ou encore la gestion de la ressource temps.

2.1.3. Les défis relatifs au recueil de données et au suivi des patients

La Commission de la transparence (CT) a donné le 5 décembre 2018 pour YESCARTA[®] et le 12 décembre 2018 pour KYMRIA[®] un avis favorable à leur inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies prévus par l'AMM.

Ces inscriptions font suite à l'enregistrement de ces deux produits au niveau européen. En effet, en aout 2018, l'EMA a approuvé l'enregistrement de KYMRIA[®] et YESCARTA[®] au cours d'une procédure centralisée. Cependant, compte tenu du fait que ces autorisations ont été délivrées sur la base d'études de phase II, on peut constater un certain manque de données, notamment concernant l'innocuité sur le long-terme d'un traitement par CAR T-cells.

En effet, de nombreuses questions subsistent :

- Quelle est la durée de persistance du CAR T dans l'organisme ?
- Compte tenu du caractère OMG d'un CAR T, ne sont-ils pas susceptibles d'induire des réactions de mutations génétiques sur le long terme ?
- Comment le système immunitaire réagit-il sur le long terme à une injection de cellule CAR T ?

Le CAR T pouvant persister des mois, voire des années dans l'organisme du patient, il semble prioritaire d'organiser un suivi de ces patients sur long terme. Les durées de suivi préconisées aujourd'hui sont de 15 à 20 ans. Les autorités de tutelles souhaitent s'assurer de disposer des données les plus récentes permettant des réévaluations de la balance bénéfice-risque.

Dans un premier temps, l'EMA a demandé à être bénéficiaire des résultats des études d'efficacité et de sécurité post-autorisation (PASS) qui doivent être mise en place par les laboratoires conformément à leurs engagements prévus par l'AMM.

Afin de faciliter ce suivi des patients CAR T, l'EMA a donc préconisé le développement et l'alimentation d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR T (141,142). En France, le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament CAR T et ne pas concerner que les patients effectivement traités (24,25,36). Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Le registre européen de la Société Européenne de Greffe de Moelle (EBMT) est envisagé pour remplir ce rôle (141,142). L'EBMT est une organisation médicale et scientifique à but non lucratif créée en 1974. Elle se consacre à la lutte contre les cancers et les maladies du sang.

Le registre EBMT est à l'origine un registre recueillant des données de patient ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Créé également en 1974, ce registre, ayant recueilli en 2018 les données de plus de 500 000 patients a pour but initial de soutenir les activités de recherche de l'EBMT. Il permet de fournir un ensemble de données aux membres de l'EBMT pour effectuer des études ou encore évaluer les tendances épidémiologiques afin de finalement améliorer la vie des patients (143).

L'EBMT a donc reçu ce 1^{er} mars 2019, une qualification réglementaire de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur l'utilisation de son registre dans le cadre des études d'efficacité et de sécurité post-autorisation (PASS) auprès des patients CAR T. Après de nombreuses interactions entre l'EMA, les industriels du médicament et les professionnels de santé, l'EBMT a développé un formulaire spécifique aux thérapies cellulaires et géniques permettant de standardiser l'enregistrement des patients traités par CAR T-cells en Europe. Ce formulaire est le résultat de consensus sur l'établissement de l'ensemble minimal de données nécessaires à la surveillance à long terme des patients recevant des cellules CAR T (144).

Lors du premier meeting européen dédié au CAR T qui s'est tenu à Paris les 14, 15 et 16 février 2019, Carmen Ruiz de Elvira, directrice du registre, a présenté au cours de la dernière journée, le formulaire spécifique aux thérapies cellulaires. Elle a pu notamment expliquer que « le formulaire actuel, qui contient toutes les informations essentielles sur ces produits, a été conçu lorsque le groupe de travail sur la thérapie cellulaire et l'immunobiologie a été créé en 2016. Le nouveau formulaire ne sera donc pas très différent de l'actuel, mais il est plus détaillé, en particulier dans des sections telles que les complications et le suivi, car ces données sont cruciales pour l'évaluation post-autorisation des traitements » (145).

Cette nouvelle plateforme, appelé MACRO, agréementée du nouveau formulaire spécifique aux thérapies cellulaires remplacera la plateforme actuelle ProMISe. Cette plateforme sera implémentée au cours de l'année 2019 (146).

Au-delà des exigences européennes, des exigences nationales se sont mises en place. La Haute Autorité de Santé (HAS), a également demandé à être destinataire des résultats des études en cours sur les CAR T ayant obtenu leur AMM ainsi que les résultats d'études sur les patients ayant bénéficié des CAR T-cells en ATU et en post ATU.

Pour la HAS, ces données devront permettre de décrire (24,25,36) :

- Les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement (nature et nombre),
- Les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection (ex : immunophénotypage avant traitement),

- Les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place (traitements entrepris avant et après la réinjection, notamment le tocilizumab et les immunoglobulines),
- La persistance du CAR T,
- Le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient (avec le délai de production),
- Les causes d'échec au traitement (par exemple la perte du CD19) et la prise en charge ultérieure (y compris les réinjections de CAR T),
- Le contenu de la poche (composition cellulaire, nombre de cellules CAR T anti-CD19).

Dans la mesure où les exigences de la HAS en matière de nature des données à recueillir diffèrent de celles de l'EMA et du registre EBMT, un registre supplémentaire, développé en collaboration avec le LySA (The Lymphoma Study Association), pourrait voir le jour (147).

Sur la base de toutes ces nouvelles données qui devront, à compter de la date d'AMM, être communiquées annuellement à la Commission, la HAS procédera à une réévaluation de ces produits de thérapie géniques (24,25,36).

À cela, s'ajoutent aussi les exigences vis-à-vis des organismes payeurs, en d'autres termes l'Assurance Maladie, qui par l'arrêté du 30 avril 2019, soumet la prise en charge des médicaments CAR T au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à leur prescription (148). Ces informations, décrites dans ledit décret, diffèreraient également des exigences du registre EBMT.

La multiplicité des acteurs ayant des objectifs différents engendre la génération de données à visée différentes et de facto conduit à la multiplication des registres.

En effet, le registre EBMT qui se veut de portée réglementaire sur l'évaluation de la sécurité des produits CAR T, les données demandées par la HAS ayant une portée d'évaluation économique, et les données réclamées par l'Assurance Maladie en vue du remboursement de

la thérapie CAR T vont conduire à l'élaboration d'au moins deux registres, voire trois, permettant la collecte de données.

Somme toute, le registre EBMT pourrait devenir un registre international, recensant tous les patients aux États-Unis et en Europe ayant été traités par une thérapie CAR T alors que le registre du LySA (par exemple) pourrait devenir le registre de référence national, permettant de répondre aux exigences des autorités locales, bien que cela soulèverait la question des thérapies CAR T dans le myélome et la collecte des informations dans cette indication.

Outre les complexités de mise en place relatives à la nature des données à recueillir et aux acteurs auxquels doivent être adressées ces données, la collecte de ces informations constitue un véritable défi pour l'organisation hospitalière dans la mesure où les professionnels de santé ne disposent actuellement pas de ressources de temps suffisantes pour compléter ces registres de manière adaptée et efficace.

2.1.4. Les défis relatifs aux centres de prélèvement et d'administration

Le management de la toxicité des CAR T est un véritable enjeu dans la démocratisation de ces traitements en France. En effet, le CAR T n'est pas un médicament comme un autre, ce sont des produits qui nécessitent un environnement, des installations, l'utilisation de compétences et des précautions particulières.

En fonction du circuit que suivent aujourd'hui les CAR T, des conditions d'utilisation auxquelles doivent répondre les centres administrateurs ont été définies afin d'optimiser le circuit de délivrance et de prise en charge des effets indésirables et de s'assurer que les acteurs avec les compétences nécessaires joueront leur rôle au moment opportun.

2.1.4.1. L'autorisation d'administration et d'utilisation des CAR T dans les centres

Dans les avis de la Commission de la Transparence rendus par la Haute Autorité de Santé (HAS), l'utilisation des CAR T est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR T compte tenu de la complexité de la procédure (24,25,36). L'Institut National du Cancer (INCa), l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer (149), a été chargé d'établir une liste de critères auxquels doivent répondre les centres hospitaliers souhaitant administrer des CAR T.

L'INCa est une agence nationale de santé, sous la double tutelle du Ministère des Solidarités et de la Santé et du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'innovation. L'INCa a matière à intervenir dans toutes les dimensions relatives à la lutte contre le cancer. Cela s'étend de la prévention du cancer, au diagnostic, en passant par l'organisation des soins, les bonnes pratiques et bon usage du médicament, jusqu'au suivi post-cancer. Elle s'intéresse également à l'environnement social et la recherche.

La direction des recommandations et du médicament a pour fonction d'une part d'établir des recommandations à destination des professionnels de santé et d'écrire des guides d'information pour les patients et d'autre part de s'impliquer sur toutes les questions relatives aux médicaments, c'est-à-dire les recommandations d'utilisation, le bon usage du médicament, la gestion des effets indésirables, l'organisation hospitalière, la gestion du circuit du médicament, la coordination entre les différentes institutions, mais aussi l'accès à l'innovation. C'est également une agence d'expertise, outre sa fonction de fournir des recommandations, l'agence a également une fonction de conseil pour les autres agences et les professionnels de santé (150).

Face à son rôle majeur dans le cancer, l'INCa, après une requête de la Ministre de la santé Agnès Buzyn, a été chargé de coordonner l'accompagnement de l'arrivée des CAR T sur le marché en France. L'INCa a donc conduit une action regroupant tous les acteurs impliqués dans les traitements par CAR T-cells, à savoir les acteurs institutionnels, professionnels et les

sociétés savantes pour mener une réflexion sur ce qui s'avèrerait nécessaire à la mise en place des CAR T en France et pour une utilisation dans les meilleures conditions.

La résultante de ce travail a été la publication d'un document regroupant un certain nombre de critères de désignation des centres susceptibles d'utiliser les CAR T à l'avenir. L'ensemble de ces critères a été porté à la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) qui a établi un projet d'arrêté (150).

Cet arrêté du 28 mars 2019, publié au Journal Officiel (JO) du 10 avril 2019 renvoie aux critères d'autorisation qui sont utilisés pour la désignation des centres habilités à réaliser des actes relatifs aux thérapies CAR T (151).

L'article 1^{er} de cet arrêté stipule que le prélèvement de lymphocytes chez les patients éligibles à un traitement par thérapie CAR T ne peut être réalisé que dans des établissements de santé ou structures autorisées à pratiquer les greffes de cellules souches hématopoïétiques et ledit établissement doit disposer d'une unité autorisée à effectuer le prélèvement par aphérèse à des fins thérapeutiques. L'établissement de santé doit également organiser la conservation des cellules dans l'attente de leur prise en charge par l'établissement pharmaceutique exploitant l'AMM (151).

Concernant l'administration des CAR T, ces derniers ne peuvent être administrés que dans des centres répondant aux critères suivants (151) :

- L'établissement dispose d'une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) visant à confirmer l'éligibilité d'un patient CAR T,
- L'établissement dispose de son autorisation à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés de classes 1 et 2,
- L'établissement dispose d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) permettant l'approvisionnement, la gestion, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation de MTI. Le cas échéant, si la PUI ne dispose pas de l'ensemble des moyens suffisants, elle peut confier la conservation ou la mise en forme en vue de l'administration au patient à une Unité de Thérapie Cellulaire (UTC),

- L'établissement dispose d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR T,
- L'établissement dispose sur le lieu d'administration d'une Unité de Soins Intensif (USI),
- L'établissement permet un accès à une activité de réanimation médicale sur le lieu d'administration et de façon permanente,
- L'établissement dispose d'un service de neurologie,
- L'établissement dispose sur place d'un plateau technique permettant la réalisation d'imagerie par résonance magnétique (IRM),
- L'établissement dispose d'un protocole pour la réalisation d'une IRM cérébrale sur place,
- L'établissement organise ses effectifs afin de permettre une coordination immédiate et permanente entre les hématologues, les réanimateurs et les neurologues chargés de l'administration des cellules CAR T,
- L'établissement dispose sur place d'un stock de tocilizumab suffisant, comme mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché des cellules CAR T.

Ces critères font converger les critères qu'utilisent actuellement les laboratoires pour désigner leur centre d'essais cliniques et les exigences de l'État sur les critères pour désigner les centres utilisant les CAR T sous forme AMM.

Les établissements de santé éligibles au prélèvement des lymphocytes et à l'administration des CAR T doivent se déclarer auprès de leur Agence Régionale de Santé (ARS) comme le prévoit l'article 2 du présent arrêté. L'ARS sera ainsi en charge des contrôles relatifs au respect des critères et conditions.

2.1.4.2. L'onboarding des centres par les laboratoires

Outre les exigences des autorités de tutelles, l'utilisation d'un CAR T est également conditionnée à la formation des professionnels de santé. Le laboratoire pharmaceutique exploitant l'AMM du CAR T a une obligation (mais non une exclusivité) de formation et de vérification des circuits empruntés par son produit et les patients.

L'objectif de cet *onboarding* est double pour le laboratoire. Il s'agit, d'une part, de s'assurer de la qualité du prélèvement du produit d'aphérèse. Ce dernier ayant le statut de matière première, le laboratoire a l'obligation réglementaire d'auditer le site d'aphérèse pour s'assurer de la qualité de la matière première. Et d'autre part, il s'agit de s'assurer que le centre est en capacité d'administrer le produit CAR T en répondant à la fois aux exigences réglementaires et aux exigences techniques du produit. Les laboratoires ont développé cette approche face à la nouveauté des produits et au manque de régulation sur le sujet au moment des premières ATU.

Cependant, ce processus ne répond à aucune guideline précise des autorités réglementaires. Le laboratoire a l'obligation et la responsabilité de s'assurer que son produit sera utilisé dans les conditions conformes à son AMM. On peut imaginer que cette certification s'effectuerait en trois étapes : la phase de prise de contact ; la phase de formation et la phase de certification avec bien entendu des spécificités propres à chaque laboratoire.

2.1.4.2.1. La phase de prise de contact

L'objectif de cette phase est d'initier le partenariat entre le laboratoire et le centre administrateur du produit. Cela commence par l'identification des interlocuteurs CAR T au niveau du centre et du laboratoire, la mise en place d'une équipe sur site et la présentation du plan de développement

Durant de cette phase, le laboratoire effectuera une évaluation du processus CAR T mis en place par l'hôpital et relèvera les éventuelles lacunes qui devront être comblées au cours du

processus d'intégration. Des discussions sur les termes et conditions opérationnelles de l'utilisation et de facturation des CAR T seront initiées.

2.1.4.2.2. La phase de formation

La phase de formation vise à s'assurer que le centre évalué est prêt à administrer le produit dans une version commerciale et donc avec des volumes plus conséquents de patient traités.

Le laboratoire devra s'assurer que les professionnels de santé sont formés à l'utilisation de son produit. La formation couvre les opérations de cytophérèse, de manipulation du produit, la formation à la plateforme de commande du CAR T, la gestion des effets indésirables et le suivi des patients.

L'AMM prévoit également que l'industriel forme les professionnels de santé, qui seront amenés à prescrire, dispenser et administrer le CAR T, afin qu'ils puissent (141,142) :

- Identifier et prendre en charge rapidement et de manière appropriée un CRS et les effets indésirables neurologiques graves,
- Assurer une surveillance adéquate du CRS et des effets indésirables neurologiques graves,
- Faciliter la fourniture de toute l'information pertinente aux patients,
- Veiller à ce que les effets indésirables soient signalés de façon adéquate et appropriée,
- S'assurer que des instructions détaillées sur la procédure de décongélation soient fournies et suivies,
- Avant de traiter un patient, s'assurer que quatre doses de tocilizumab pour chaque patient sont disponibles sur place.

2.1.4.2.3. La phase de certification

Lors de cette phase, l'industriel s'assurera que les formations ont été effectives et comprises. Il s'assurera également que le circuit de réception, de stockage, de manipulation et de décongélation du CAR T préservera la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et qu'il pourra être administré au patient dans les délais les plus courts possible.

Pour finir, il finalise l'onboarding du centre et certifie le centre comme apte à utiliser un produit CAR T

Ce processus de certification est une étape complémentaire à l'autorisation d'utilisation des CAR T délivrée par les ARS. Cependant, cet *onboarding* étant produit dépendant, de nombreuses questions se posent. En effet, ce processus à l'initiative du laboratoire consomme du temps et des ressources à l'hôpital. Il faut compter en moyenne 6 mois pour obtenir cette certification de la part d'un laboratoire. Aujourd'hui, seuls deux CAR T ont obtenus leur autorisation de mise sur le marché, il est donc encore gérable pour les hôpitaux d'accorder du temps et des ressources à ce processus d'*onboarding*. Mais qu'en sera-t-il lorsque le marché sera plus conséquent ? Les CAR T dans les hémopathies ont-ils réellement des différences significatives de fonctionnement qui justifieraient un *onboarding* de centre par marque ? Devons-nous nous diriger vers un *onboarding* plus simple, afin de ne pas faire de doublons avec le processus autorisation d'utilisation des CAR T des ARS ? Où doit se limiter le champ d'action du laboratoire ?

Aujourd'hui ce sont des questions qui restent sans réponses. Une chose est certaine, les CAR T sont des nouvelles thérapies qui nécessitent des ajustements et l'expérience permettra d'améliorer ce que l'on connaît déjà.

2.1.5. Les défis opérationnels relatifs à l'usage des CAR T dans les centres français

La mise en place opérationnelle des CAR T dans les hôpitaux compétents est sans doute le défi le plus important à relever, car de nombreuses composantes doivent entrer en ligne de compte : le parcours du patient, le circuit pharmaceutique, la coordination entre tous les acteurs impliqués (oncologues, hématologistes, infirmières, pharmaciens, transporteurs etc.).

2.1.5.1. Le parcours patient

L'administration d'un CAR T s'inscrit dans un protocole de soins en différentes phases couvrant l'identification du patient, l'aphérèse, le traitement et la surveillance.

Aujourd'hui, les patients injectés avec des CAR T l'ont été lors des protocoles d'essais cliniques ou de prise en charge en ATU. Bien que l'on trouve des similitudes entre le parcours d'un patient dans une phase d'essais clinique et d'un patient en phase commerciale, les circuits ne devront et ne seront pas les mêmes. Dans les paragraphes suivants, je détaille ce qui se fait actuellement ou devra se faire dans une version plus commerciale de la prise en charge d'un patient CAR T. Les différentes étapes du parcours sont ainsi détaillées ci-après (Figure 17).

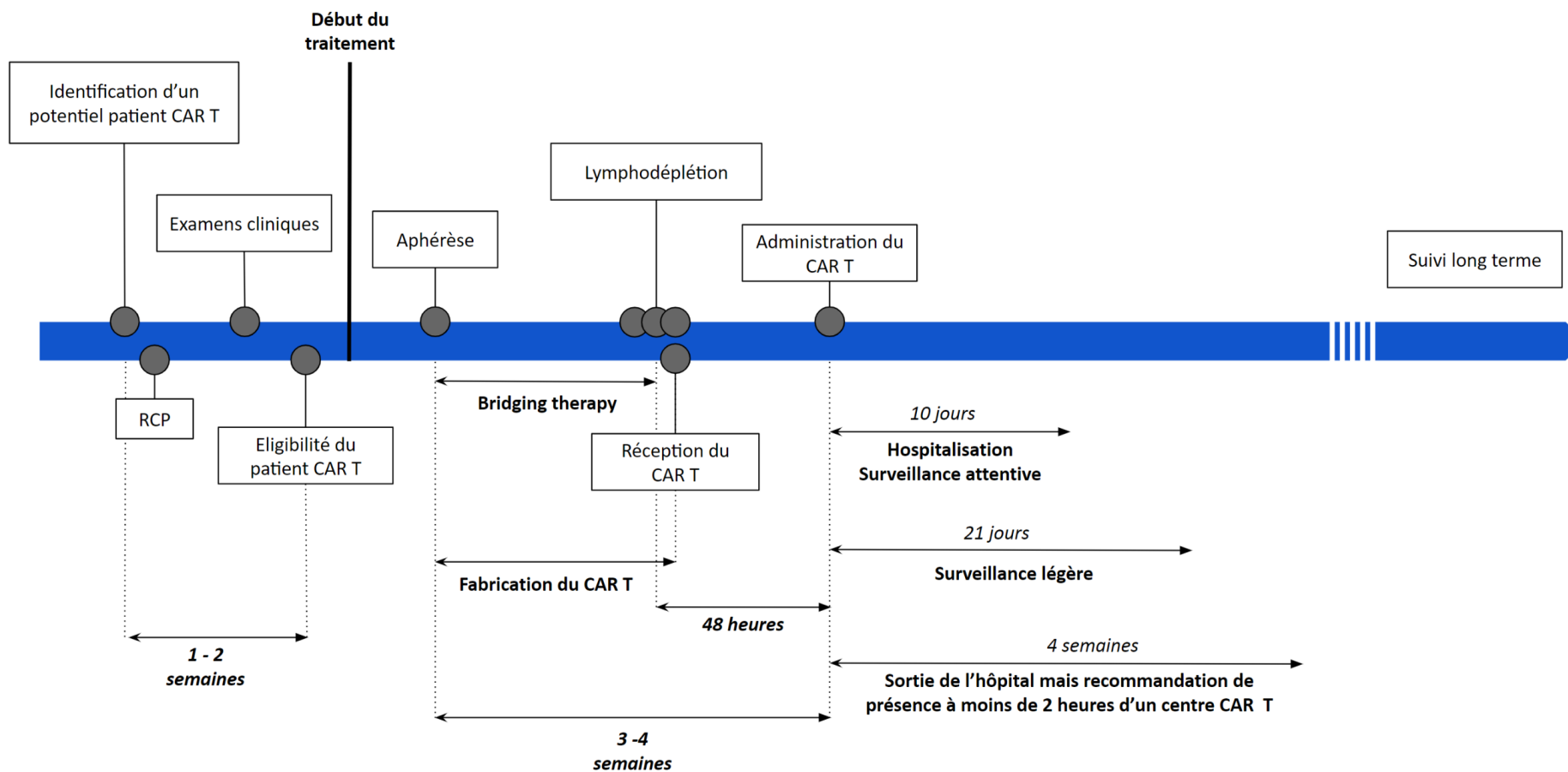


Figure 17 : Le parcours patient lors d'un traitement par CAR T-cells (152)

2.1.5.1.1. L'identification du patient CAR T

Le patient réfractaire ou en rechute consulte son hématologue afin d'adapter son traitement. Le médecin référent identifie le patient comme potentiellement éligible à un traitement par CAR T-cells et informe le patient et sa famille sur la thérapie CAR T.

Dans le cas où le médecin référent n'appartient pas à un centre CAR T, alors ce dernier vérifie la liste des centres CAR T et peut éventuellement les contacter afin de connaître leurs disponibilités. Le patient et son entourage sont alors informés du centre CAR T le plus proche.

Lorsque le patient accepte d'être adressé dans un centre spécialisé, le médecin référent doit alors contacter le centre CAR T pour référer son patient : il transfère le dossier de son patient avec les éventuels examens complémentaires nécessaires à l'examen du dossier par le centre CAR T. Le médecin référent fait également une demande de rendez-vous pour la visite d'évaluation de son patient.

Au niveau du centre spécialisé CAR T, le premier contact avec le patient s'effectue via la présentation du cas lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette RCP vise à étudier en détail le cas du patient et de statuer sur sa potentielle éligibilité à un traitement par CAR T-cells. Lors de cette réunion, il est étudié l'historique de la pathologie du patient ainsi que les données du patient de façon générale via (152) :

- L'anatomie et la cytologie pathologiques (ACP),
- L'âge,
- Le performance status,
- L'historique que la maladie et de son traitement,
- Les données de numérations formule sanguine (NFS), les plaquettes, le nombre de lymphocytes, la fonction rénale et hépatique,
- L'état de la fonction cardiaque avec la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG),
- La présence de facteur viraux,
- L'IRM cérébrale,
- La masse tumorale avec une tomodensitométrie et un PET scan inférieur à un mois.

Le centre CAR T crée un dossier de référence pour le patient et établit une date pour les évaluations cliniques et pratique du patient. Le patient et sa famille sont informés de la date du rendez-vous.

Le patient et sa famille arrivent au centre CAR T à la date du rendez-vous, le patient est reçu et dirigé vers les examens cliniques. Le corps médical effectue rapidement la première visite du patient afin d'établir, si oui, ou non il y a la présence de comorbidités : étude de la fonction cardiaque, atteinte du système nerveux central, présence d'une charge virale, etc. Un examen clinique approfondi est réalisé afin de confirmer le performance status et d'étudier les symptômes biologiques. Un bilan biologique est réalisé avec entre autres un bilan de la fonction rénale et de la fonction hépatique, vérification des taux de LDH et des facteurs d'inflammation (CRP).

L'éligibilité du patient CAR T est décidé moyennant tous les paramètres précédents évalués, mais également en fonction de l'état général du patient qui permet ou non l'attente d'environ un mois avant la réinjection du CAR T.

Une fois le patient jugé cliniquement pertinent pour un traitement par CAR T, la coordination du traitement est lancée. Le coordinateur du centre CAR T dirige l'évaluation pratique en coordination avec l'infirmière de coordination et une auxiliaire sociale pour évaluer la situation du patient.

Durant cette étape, le patient et sa famille reçoivent une information médicale détaillée concernant le traitement. Cela inclut des informations concernant la procédure, les effets indésirables et les modalités de suivi à long terme. Le patient doit signer des formulaires de consentement éclairé, et ces formulaires sont ajoutés au dossier du patient.

Le centre CAR T peut alors initier le traitement. Il prend contact avec le laboratoire fournissant la thérapie via une plateforme web : KiteKconnect pour Kite et CellChain pour Novartis afin d'initier un bon de commande et réserver un slot de fabrication.

2.1.5.1.2. L'aphérèse

La première étape du traitement est la réalisation de la cytophérèse afin de prélever les lymphocytes T du patient.

Une date d'aphérèse correspondant au slot de fabrication choisi est identifiée et réservée. Le patient est informé par le coordinateur de cette date et de l'heure de l'aphérèse.

Lorsque le patient arrive au centre d'aphérèse, le médecin d'aphérèse procède à un examen physique du patient pour confirmer que tout est conforme. Un échantillon de sang est prélevé afin de s'assurer de la non-présence d'infection.

Le patient est connecté à la machine d'aphérèse et la leucaphérèse est réalisée selon le protocole spécifique du traitement CAR T. La durée est variable, généralement entre deux et quatre heures.

À la fin de la procédure, la poche de leucaphérèse est scellée et étiquetée avec les informations du patient. Les cellules sont ensuite préparées pour le transport et envoyées fraîches auprès du laboratoire ou congelées sur place au niveau du centre.

L'organisation du transport est un point important afin de préserver l'intégrité et la qualité du produit de leucaphérèse. Une coordination entre le laboratoire et le centre CAR T est nécessaire : les cellules sont récupérées par un transporteur spécialisé et sont transférées sur une plateforme du laboratoire où elles seront cryopréservées puis envoyées sur le site de fabrication, qui se trouve aux États-Unis pour le moment. Le produit est tracé grâce à un signal GPS émanant d'une puce préalablement placée dans la boîte étanche.

2.1.5.1.3. Le traitement

Le processus de fabrication des CAR T est long, entre trois et quatre semaines. Pour permettre au patient de rester stable et d'éviter une aggravation de la maladie, les spécialistes CAR T et de la pathologie peuvent prescrire un traitement de transition appelé « *bridging therapy* ».

Les médecins arrêteront le traitement de transition pour préparer le patient à la lymphodéplétion.

Le coordinateur CAR T réserve un lit pour le patient pour la lymphodéplétion et pour la perfusion. Le patient reçoit alors un régime de lymphodéplétion quotidien en milieu hospitalier sous la supervision du médecin spécialiste CAR T. La lymphodéplétion est administrée en régime quotidien et répétée deux fois, pour un total de trois doses quotidiennes.

Une période de repos entre la lymphodéplétion et l'injection du CAR T est requise. Cette période est généralement de 48 heures, elle peut être prolongée jusqu'à une semaine si nécessaire. S'ensuivra l'administration du traitement au patient.

Lorsque le patient est prêt et que les dernières vérifications ont été effectuées (disponibilité de quatre doses de tocilizumab, information du patient etc.), les cellules CAR T sont préparées : le laboratoire de thérapie cellulaire reçoit le feu vert et dégèle la poche de cellule CAR T qui est immédiatement transportée au chevet du patient. Les cellules CAR T doivent alors être réinjectées dans un intervalle de temps de 30 minutes.

Le spécialiste CAR T prépare la perfusion et effectue un contrôle d'identité final sur les cellules décongelées puis les injecte au patient.

2.1.5.1.4. La surveillance

La surveillance des patients pour les effets indésirables commence immédiatement après la fin de la perfusion CAR T. Le suivi est effectué par l'équipe du centre CAR T dans les quatre semaines qui suivent la perfusion.

Le patient reste hospitalisé sous surveillance étroite durant les 10 jours qui suivent sa perfusion. Tous signes d'effets indésirables de type CRS, toxicité neurologique etc. sont immédiatement pris en charge en suivant les procédures recommandées y compris lors d'un potentiel transfert en soins intensifs si nécessaire. La surveillance du patient continuera jusqu'à 21 jours après son injection.

Aujourd'hui, les agences réglementaires recommandent que le patient reste à moins de deux heures d'un centre qualifié à l'administration et à la surveillance des traitements par CAR T-cells durant les quatre semaines qui suivent son administration. Passé ce délai de quatre semaines, le patient intègre un programme de suivi long terme. Les informations recueillies serviront à alimenter les études PASS et le registre EBMT.

2.1.5.1.5. Le suivi long terme

La question de la mise en place de ce suivi long terme reste entière. En effet, aujourd'hui le traitement par CAR T ne s'effectue que dans des hôpitaux et les patients traités CAR T font partie des protocoles d'essais cliniques ou des protocoles d'ATU, ainsi, leur suivi s'intègre à ces protocoles et sont suivis par les laboratoires.

Les autorités réglementaires ont réfléchi à la mise en place du registre EBMT afin de récolter des données de sécurité sur le long terme. Ce registre, centralisé au niveau européen, ne permettra peut-être pas de répondre à des préoccupations locales des agences économiques. En effet, ce registre est un registre qui vise à étudier la sécurité du CAR T sur le long terme, mais n'a pas une visée de recueil de données d'efficacité permettant une évaluation médico-économique.

De plus, pour que ce registre soit efficace, il doit être rempli, mais quels seront les professionnels de santé en charge du remplissage des formulaires patients ?

Dans un modèle de démocratisation du CAR T, les patients sont plus aptes à être suivis en ambulatoire, auprès de leurs médecins traitants et leur pharmacien d'officine. Est-ce que ces professionnels seront en mesure de procéder à ce suivi ? Auront-ils accès aux registres de suivi ? Pourront-ils participer au remplissage de ces formulaires ?

De nombreuses questions sont à se poser concernant le suivi de ces patients pour permettre la mise en place d'un parcours patient performant et répondant aux attentes des différents acteurs.

2.1.5.2. Le circuit pharmaceutique

Le CAR T est un produit de thérapie cellulaire modifié pour exprimer le récepteur CAR. Dès lors que cette transformation a lieu, le CAR T prend immédiatement le statut de médicament et est par conséquent placé sous l'autorité du pharmacien responsable de la PUI comme le définit l'article L5126-5 du code de la santé publique (CSP) (153).

Le pharmacien hospitalier joue donc un rôle essentiel dans la mise en place opérationnelle du traitement CAR T. En effet, c'est lui qui sera en charge de créer, qualifier et valider le circuit d'un médicament CAR T. Cela passe par (132) :

- L'étude de faisabilité en fonction des exigences des industriels et des autorités et la confection et la soumission des dossiers administratifs,
- La mise en place du circuit du CAR T à la pharmacie en lien avec le service de soin et l'unité de thérapie cellulaire : réception, stockage, analyse de la prescription, manipulations, dispensation, transport et élimination des déchets.

2.1.5.2.1. L'étude de faisabilité

Dans le cas de la mise en place de thérapie CAR T à l'hôpital, le pharmacien responsable doit être sollicité en amont afin de pouvoir anticiper les exigences réglementaires et techniques qu'exigent ce produit de thérapie cellulaire.

En effet comme nous avons pu le voir plus haut, le CAR T répond à la catégorie des MTI et des OGM. L'utilisation de ce type de thérapie est donc régie par l'obtention d'autorisation. Le pharmacien responsable est en charge de répertorier les autorisations nécessaires et est en charge de la constitution des dossiers (132).

L'autorisation initiale, l'autorisation de modification ou le renouvellement de l'autorisation d'un établissement ou organisme MTI PP, est délivrée par le directeur général de l'ANSM selon un processus en trois étapes qui s'insère dans le cadre réglementaire fixé par le code de la

santé publique et les bonnes pratiques (154). Cette autorisation est valable pour tous les produits de thérapie cellulaire qui transiteront par la pharmacie à usage intérieur.

La demande d'agrément d'utilisation d'OGM demandée auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation est quant à elle une autorisation produit dépendant et doit être demandée à chaque nouvelle thérapie OGM référencée à l'hôpital.

2.1.5.2.2. La mise en place du circuit pharmaceutique

Le circuit d'un CAR T doit donc répondre aux exigences à la fois réglementaires et opérationnelles induit par son statut de médicament. Le circuit pharmaceutique est défini par (132,155) :

- La réception,
- Le stockage,
- Les manipulations éventuelles de mise à disposition,
- Le transport au lit du patient,
- Et l'élimination des déchets.

2.1.5.2.3. La réception

Une fois la libération de la poche CAR T par la personne qualifiée au niveau du laboratoire confirmé dans le portail d'interface et les notifications envoyées aux parties concernées, le pharmacien responsable de la PUI se prépare à recevoir le produit CAR T.

Le transport des cellules modifiées s'effectue dans un conteneur d'azote liquide scellé, appelé *dry-shipper*, permettant un transport à une température inférieure à -150°C. Le *dry-shipper* est équipé d'une sonde permettant le suivi de la température dans la cuve en temps réel.

Le transport en *dry-shipper* ne présente pas de dangerosité tant que le *dry-shipper* est maintenu fermé et ne nécessite donc pas de manutention particulière.

Lorsque le transporteur se présente à la PUI, le pharmacien réceptionne le *dry-shipper*. Le pharmacien procède ensuite à des vérifications : le respect de la température de stockage dans le *dry-shipper*, l'identité du patient et l'intégrité de la poche (132,155).

2.1.5.2.4. Le stockage

Les *dry-shippers* permettent le maintien d'une température constante inférieure à -150°C durant plusieurs jours. Ainsi, le pharmacien peut le cas échéant conserver le CAR T dans le *dry-shipper* en attendant l'injection au patient. Dans ce cas un certificat de calibration doit être fourni par l'industriel.

Dans un modèle de commercialisation, le nombre de CAR T reçu pourrait être important, et les *dry-shippers* sont des cuves volumineuses qui nécessitent de la place et le stockage dans un endroit ventilé, en position verticale.

Pour pallier ce problème de place et pour permettre le stockage durant une durée plus longue, la poche CAR T pourra être transférée dans une cuve azote dédiée aux CAR T-cells. Dans ce cas, la pharmacie dispose d'une salle de cryogénie possédant une ou plusieurs cuves d'azote, une cuve de remplissage avec un système automatique et un conteneur de transport à sec pour le transport des CAR T (132,155).

Les manipulations impliquant une manipulation de produit cryopréservé dans l'azote doivent être soumises à des règles strictes de protection des opérateurs : surblouse, lunettes de protection et gant de protection.

Stockées correctement, les cellules CAR T peuvent être préservées durant deux ans dans une cuve azote à au moins -150°C (132,155).

2.1.5.2.5. Les manipulations de préparation

Lorsque le patient est prêt à recevoir son injection de CAR T, des manipulations sur le produit interviennent, cela peut aller d'une simple décongélation à une possible reconstitution d'une poche de perfusion, mise en seringue ou encore retrait de volume.

Actuellement, avec YESCARTA® et KYMRIA® ces manipulations se limitent à une simple décongélation. Cette décongélation, sous la responsabilité du pharmacien, doit s'effectuer dans le local de la PUI et dans une pièce ventilée. L'opérateur utilise un bain-marie qualifié sous sorbonne : il place la poche CAR T dans une surpoche stérile et effectue la décongélation à 37°C durant une dizaine de minutes.

Dans le cas où des opérations supplémentaires devront être effectuées, les mesures de confinement respectives devront être respectées. De plus, le risque microbiologique devra être pris en compte : préparation dans une salle aérée stérile ou au moins désinfectée avant et après chaque manipulation. La protection des opérateurs devra être étudiée pour éviter toute exposition (132,155).

2.1.5.2.6. Le transport

Une fois le produit décongelé, le pharmacien dispose de 30 minutes pour un transport au lit du patient. La coordination est indispensable entre le service de soin et le pharmacien.

Ce délai court d'administration résulte de la présence d'un cryoconservateur, le diméthylsulfoxyde (DMSO) dans la poche de cellules. Le DMSO possède une action toxique sur les cellules lorsque la température de la poche augmente.

Le transport est réalisé par du personnel soit de la PUI, soit du service de soin et doit être coordonnée en amont de la décongélation pour éviter toute perte de chance du patient.

Les CAR T sont conditionnés dans une boîte spécifique mentionnant le risque biologique. Un monitoring de la température n'est pas requis (132,155).

2.1.5.2.7. L'élimination des déchets

L'élimination des déchets de préparation, de décongélation, les équipements de protection doit se faire en suivant les recommandations dictées par le niveau de confinement du produit OGM.

Selon le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB), s'il n'est pas possible d'inactiver ces déchets par autoclave, ils devront suivre la filière DASRI avec la mention OGM, le nom du service, le nom du responsable et son numéro de téléphone (129).

Outre son rôle dans la mise en place du circuit CAR T, le pharmacien hospitalier a également un rôle dans le suivi du patient après l'administration et la pharmacovigilance, la rédaction d'un manuel d'assurance qualité et la formation du personnel impliqué (132,155).

2.1.5.3. La coordination

Pour s'assurer au mieux de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation des CAR T-cells, l'interaction coordonnée de multiples acteurs d'infrastructures distincts au sein d'un établissement est nécessaire (Figure 18) (156).

Les médecins référents (médecins greffeurs, hématologues, oncologues, spécialistes d'organes...) ont un rôle indispensable. Ce sont eux qui vont adresser, examiner et approuver les patients éligibles au traitement par CAR T. Ce sont eux qui ont la responsabilité d'informer le patient sur son traitement et d'obtenir son consentement éclairé. Et ce sont eux également qui assureront le suivi de la qualité de la réponse.

Un réseau clinique composé :

- D'équipes médicales spécialisées en thérapie cellulaire et dans la prise en charge des réactions immunologiques aiguës,
- Des médecins réanimateurs qui interviendront en cas de survenue d'effets indésirables (CRS),

- Des neurologues qui interviendront en cas de survenue d'une toxicité neurologique,
- Des professionnels formés aux procédures de prélèvement et de réinjection de cellules CAR T,
- D'infirmières de coordination et d'aides-soignantes qui interviennent dans la programmation et la prise en charge du patient et de sa famille.

Une unité de cytophérèse disposant d'une autorisation de prélèvement de cellules à des fins thérapeutiques conformément à l'arrêté du 14 septembre 2009 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation ou la demande de renouvellement d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques (157).

Une unité de thérapie cellulaire (UTC) disposant d'une autorisation dispensée par l'ARS au titre de l'arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demande d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits (158).

Une pharmacie à usage intérieur (PUI) dirigée par un pharmacien responsable du circuit pharmaceutique et qui doit s'assurer de la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit délivré.

Un laboratoire de biologie médicale en charge de la réalisation des examens biologiques relatifs au traitement par cellules CAR T (virologie).

Le laboratoire pharmaceutique et son unité de production en charge de fournir un produit doté d'innocuité dans le délai le plus court possible afin d'augmenter les chances du patient.

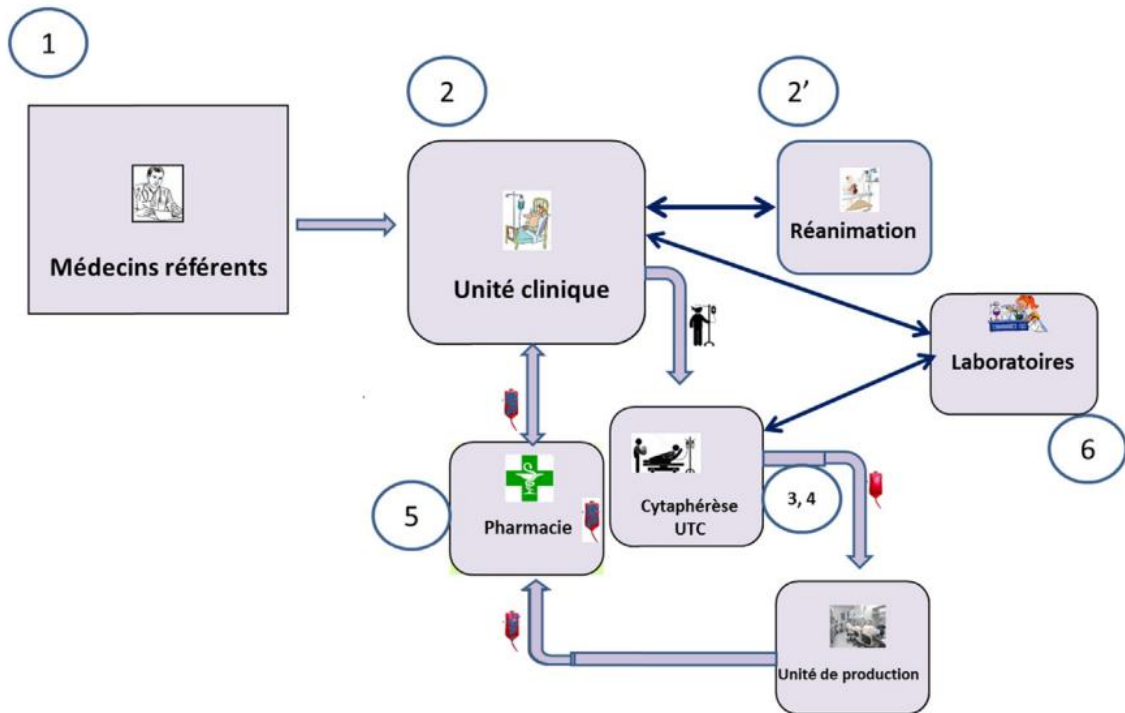


Figure 18 : Structure d'un programme de thérapie cellulaire par médicament de thérapies innovantes (156).

L'injection de CAR T nécessite une précision d'exécution à l'heure, voire à la minute près. Pour cela, la coordination entre les différents acteurs doit être irréprochable. Ainsi, à l'heure actuelle, les laboratoires ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ont développé des plateformes web permettant l'interaction entre les différentes parties.

À travers leurs plateformes KiteKonnnect et CellChain, les laboratoires Kite et Novartis proposent d'accompagner les équipes de soins et les patients tout au long de leur traitement par CAR T. Grâce à ces interfaces, les coordinateurs du traitement peuvent réserver des slots de fabrication, suivre en temps réel l'évolution du processus de fabrication du CAR T et prévoir avec précision l'envoi et la réception du CAR T. À chaque étape clé, des notifications sont envoyées aux parties concernées depuis le prélèvement du produit de cytophérèse jusqu'à l'injection du CAR T au patient (155).

2.1.6. La gestion de coûts connexes à l'administration d'un CAR T

Le financement de ces thérapies est un véritable sujet. En effet, si aux États-Unis le coût de YESCARTA® et KYMRIAM® est respectivement 373 000 et 475 000 dollars pour une injection, en France le prix de ces thérapies avoisinera une fourchette comprise entre 300 000 et 350 000 euros. Cependant, outre le prix du produit, il y a également tout l'environnement, les installations et le temps qui représentent des coûts associés importants.

En effet, de nombreuses questions se posent : À combien s'élèvent les coûts associés à une injection de CAR T ? Comment un hôpital se rémunère-t-il sur une injection de CAR T ? Comment la prise en charge de ces coûts devra-t-elle s'organiser ?

Aujourd'hui, nous pouvons fournir des ébauches de réponses à ces questions. Sur l'année 2018 et pour pallier le manque de législation claire sur la facturation d'un acte CAR T, la notice technique PMSI 2019 du 24 décembre 2018 de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), établit des consignes de codage pour les établissements ayant recours à des traitements de type CAR T-cells. Le texte stipule : « En l'absence de [groupe homogène de malades] GHM et d'actes dédiés à la prise en charge thérapeutique des patients requérant un traitement par CAR T-cells (KYMRIAM®, YESCARTA®), les établissements prescripteurs pourront coder rétrospectivement, et par assimilation, les séjours correspondants, afin que le groupage conduise au GHM « Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4 » (GHM 27Z024) » (159).

Cela signifie donc qu'un établissement de santé ayant réalisé un traitement par YESCARTA® ou KYMRIAM® en ATU ou post-ATU au cours de l'année 2018 peut, rétrospectivement sur l'année 2019, coder par assimilation la prestation CAR T avec le code Groupe Homogène de Malades (GHM) associé à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le code GHM 27Z024 correspond à un montant de remboursement de 69 525€ en 2018 (160). Cette solution provisoire est strictement restreinte aux actes pratiqués en 2018.

Dans l'attente de la publication officielle de ce nouveau GHM CAR T, la HAS a émis, le 27 février 2019, un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations de deux actes spécifiques aux CAR T :

- « Séance de la leucaphérèse pour prélèvement de cellules mononucléées, pour préparation de CAR T-Cells » ;
- « Administration de CAR T-Cells par perfusion par voie intraveineuse » (161).

Pour l'année 2019, la création d'un GHM spécifique CAR T a été étudié. L'hôpital Saint-Louis à Paris a, en effet, soumis à la DGOS, au début de l'année, une analyse complète des coûts qu'engendre le CAR T à l'hôpital. Cette analyse a servi de base à la création d'un GHM approprié. Dans sa notice du 23 avril 2019, l'ATIH (L'agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) annonce que « à compter du 1er mars 2019, chaque séjour pour lequel un patient est traité par injection de CAR T-cells, est codé en respectant les règles du guide méthodologique en vigueur et classé selon la fonction groupage, ce qui correspond en pratique le plus fréquemment aux racines 17M08, 17M09 ou 17M15 selon la pathologie traitée codée en DP. Chaque séjour est ainsi valorisé à la hauteur du niveau de sévérité dont il relève. [...] Pour les séjours identifiés dans le FICHCOMP-ATU par la présence d'un des deux codes UCD correspondant aux molécules sus mentionnées, à la valorisation GHS s'ajoute un complément forfaitaire d'un montant de 15 000€ permettant de couvrir le surcoût associé à ce séjour » (162).

Ainsi, selon cette note, le séjour hospitalier pour l'injection d'un CAR T devra être codé en associant le GHS de la maladie augmenté de 15 000€. Cela correspondrait à un coût de 49 767€ pour une leucémie pédiatrique aigue lymphoblastique de niveau 4 (163) et à un coût de 29 206€ pour un lymphome à grande cellule B de l'adulte de niveau 4 (164).

D'autres questions se posent aussi sur le moyen de financement du produit en lui-même : Quid, si pour une raison ou pour une autre, le produit n'est pas administré après réception, le produit sera-t-il facturé ? Actuellement, les laboratoires assurent un avoir sur le produit, mais qu'en sera-t-il sur un modèle commercial ?

Des pistes de réflexion sont explorées sur un système de type paiement à la performance : la moitié de la somme est facturée par le laboratoire à la réception du CAR T, et l'autre moitié sur la réalisation d'objectifs. Par exemple : le patient est-il en rémission 6 mois après son injection ? Le défi de ce type de montage réside dans la définition des critères d'évaluation qui doivent être clairs et non discutables.

Pour finir, la question de la prise en charge des coûts de logistique qu'entraînent le déplacement d'un patient et de sa famille dans un centre CAR T (logement, transport) doit aussi être abordée. Plusieurs possibilités sont envisageables : cela pourrait s'inscrire dans une prise en charge au titre de la couverture sociale (sécurité sociale, organismes de mutuelle santé) ou ces coûts pourraient être supportés par le laboratoire pharmaceutique au titre par exemple d'un programme patient ou d'un projet de collaboration entre les différents laboratoires positionnés sur l'indication correspondant à la pathologie du patient.

2.1.7. Synthèse des défis à relever dans la mise en place des CAR T à l'hôpital

Compte tenu de tous les points que nous avons abordés précédemment, il est clair que la mise en place des CAR T sur un modèle commercial dans les centres CAR T représente des défis majeurs. Ces défis ont toutefois des points d'entrées différents et parfois des amorces de solutions sont en cours d'études.

Les statuts de médicament MTI et d'OGM d'un CAR T obligent la demande et l'obtention d'autorisations auprès des organismes habilités ainsi que la création d'un circuit pharmaceutique spécifique aux CAR T sous la responsabilité pharmaceutique. Comment gérer ces demandes et ces audits qui sont chronophages ?

Les effets indésirables connus des CAR T nécessitent un management particulier qui a conduit à une restriction du nombre de centres autorisés à utiliser ces technologies. Mais le nombre de centres autorisés seront-ils suffisants pour fournir un accès aux soins sur tout le territoire ? Un hôpital souhaitant utiliser un nouveau CAR T devra s'attendre à un processus d'*onboarding*

d'un laboratoire, mais que se passera-t-il quand le nombre de CAR T sera bien plus important ? Ces processus sont chronophages et mobilisent des ressources hospitalières.

Concernant le parcours du patient, comment doit s'organiser la coordination des soins ? Actuellement, ce sont les laboratoires qui proposent des outils permettant la coordination des différents acteurs, mais que se passera-t-il lorsque le nombre de CAR T autorisés augmentera et démultipliera les outils de suivi pour les professionnels ?

Comment devra s'organiser le suivi du patient sur le long terme ? Une fois le patient sorti de l'hôpital, qui prendra le relais dans le suivi CAR T ? Quels sont les outils mis à disposition des professionnels de santé ambulatoires afin de les former sur la prise en charge et le suivi d'un patient CAR T ?

Concernant le financement et la prise en charge des coûts associés de ces thérapies, quel modèle devra être développé ? Comment devront être rémunérés les hôpitaux ? Comment la ressource temps devra-t-elle être gérée ?

En tout et pour tout, il faut que nous gardions à l'esprit que nous sommes au début de l'ère CAR T, et que si ces thérapies continuent de nous prouver leur potentiel et répondent à leurs promesses, le nombre de patient CAR T ne cessera d'augmenter. La principale question qu'il faut se poser est : est-ce que le modèle CAR T que nous essayons de développer actuellement sera viable sur le long terme et permettra-t-il un accès aux soins efficace dans les diverses indications des CAR T ?

2.2. Illustration des défis de mise en place des CAR T à l'hôpital de Bordeaux

Pour illustrer mes propos relatifs à l'ampleur des défis à relever pour mettre en place les CAR T dans les centres français, j'ai choisi d'étudier l'exemple de l'hôpital de Bordeaux.

Le CHU de Bordeaux est un CHU qui regroupe trois sites hospitaliers : le site de Pellegrin, le site de Saint-André et le site de Haut-Lévêque, qui assurent la prise en charge des soins de la population bordelaise et d'Aquitaine.

Sur le site de Haut-Lévêque se trouve le service d'hématologie et de thérapie cellulaire. C'est dans ce service, sous la responsabilité du Pr Noël Milpied que se réalise actuellement la prise en charge des patients CAR T. Le site est également pourvu d'une PUI dirigée par Mme Isabelle Maachi, pharmacien gérant. Sur le site de Saint-André se trouve le service de réanimation médicale. Et sur le site de Pellegrin se trouve l'établissement français du sang (EFS) et le Centre d'Étude et de Conservation du Sperme Humain (CECOS) (Figure 19).

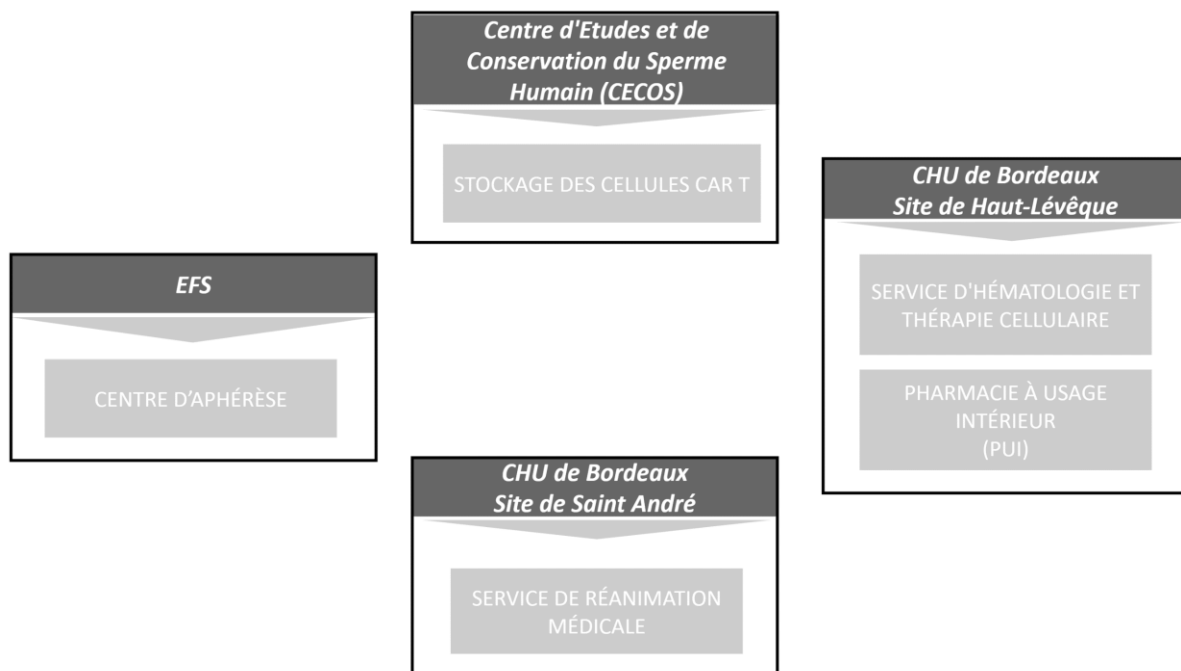


Figure 19 : Organisation du CHU de Bordeaux

2.2.1. La mise en place du circuit pharmaceutique

Le CHU de Bordeaux fait face à de nombreuses problématiques quant à la mise en place de son circuit CAR T. Les premiers obstacles sont relatifs à la mise en place du circuit pharmaceutique.

À l'heure où nous écrivons, la PUI du CHU de Bordeaux ne dispose pas d'unité de conservation de cellules CAR T, ne dispose pas de l'agrément d'utilisation d'OGM délivré par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et ne dispose pas de l'agrément MTI. Cela ne lui autorise donc pas la gestion de l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments de thérapie innovante.

L'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du Code de la Santé Publique prévoit un dispositif pour les PUI ne disposant pas de l'ensemble des moyens en personnel, en locaux et équipements requis : « Le cas échéant, si la PUI ne dispose pas de l'ensemble des moyens en personnel, en locaux et équipements requis, elle peut confier la conservation ou la mise en forme en vue de l'administration au patient à une unité de thérapie cellulaire (UTC) autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, dans le cadre d'une convention qui définit notamment les responsabilités respectives. La convention établie entre PUI et UTC organise en particulier l'ensemble des étapes du circuit du médicament, afin d'en garantir notamment la qualité et la bonne administration »(151).

Ainsi, dans l'attente de l'obtention de ces autorisations, la PUI de l'hôpital de Bordeaux cherche à développer un partenariat avec des structures permettant la conservation des cellules CAR T. Dans un premier temps l'UTC de l'EFS avait été envisagée, cependant ce dernier ne dispose pas non plus des autorisations requises. Actuellement, un partenariat avec le CECOS de Bordeaux est à l'étude.

La réception des cellules CAR T ainsi que leur stockage serait réalisée sur le site de Pellegrin, au CECOS, dans une cuve azote à -150°C dédiée aux CAR T. Cette cuve serait en accès limité et posséderait un suivi de la température en continu avec un système d'alarme en cas

d'intrusion. Le jour de l'administration au patient, le transfert serait déclenché après le feu vert du médecin. Les CAR T seraient livrés en *dry-shipper* à la PUI de l'hôpital qui procéderait aux contrôles et puis à la décongélation (Figure 20).

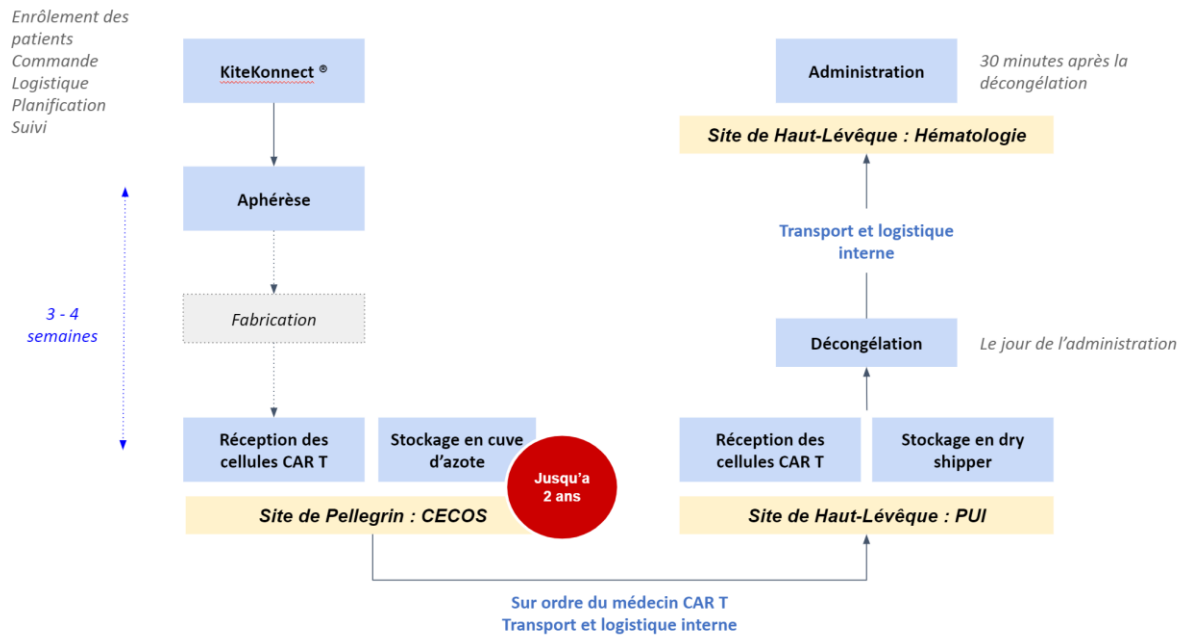


Figure 20 : Le circuit des CAR T en AMM au CHU de Bordeaux (155,165)

Cette perspective de stockage constituerait une solution temporaire et présente un inconvénient majeur : le CECOS étant sur le site de Pellegrin et l'utilisation des cellules se faisant sur le site de Haut-Lévêque, il doit y avoir une délégation de la responsabilité pharmaceutique. Cela nécessite une autorisation de l'ARS sur l'extension de la PUI. Cette autorisation s'obtient après une inspection et nécessite un délai minimum de 4 mois (155,165).

À moyen terme, la PUI envisage la création d'un local dédié au stockage des MTI. Ce local répondrait à des exigences en termes de construction, de sécurité, de superficie et d'équipements (165) :

- La superficie du local doit être supérieure à 20m²
- La porte du local doit être vitrée ou avoir un hublot pour la surveillance depuis l'extérieur
- Le local doit être clairement identifié avec des pictogrammes et des affiches de sécurité
- L'accès au local est contrôlé et réservé aux seules personnes habilitées via un badge d'accès

Le local doit être équipé :

- D'une alarme sonore et visuelle
- D'appareils de détection et de mesure du taux d'oxygène et l'affichant à l'intérieur et à l'extérieur du local
- D'un local ventilé
- D'équipements de protection individuelle (EPI)

La construction de ce local dédié présenterait ainsi de nombreux avantages notamment la présence d'une permanence pharmaceutique la nuit et le week-end, permettant une intervention rapide à toutes heures et la surveillance des alarmes ; la maintenance des cuves assurées par la PUI ; et surtout l'absence de délégation de la responsabilité pharmaceutique (155,165).

2.2.2. La gestion des effets indésirables

Outre la mise en place du circuit pharmaceutique, le CHU de Bordeaux est confronté aux exigences réglementaires du décret du 28 mars 2019. En effet dans ce décret il est mentionné que « l'administration des CAR T-Cells ne peut être réalisée que dans les établissements de santé répondant à l'ensemble des critères suivants : [...]

- L'établissement de santé dispose sur place d'une unité de soins intensifs d'hématologie reconnue par l'ARS. Cette unité de soins intensifs doit être dotée d'un accès en cas de besoin à une unité ou un secteur protégé [...] » (151)

Or, au CHU de Bordeaux, le service de réanimation médicale ne se trouve pas sur le site d'administration du CAR T. En l'occurrence, à l'heure actuelle, le centre de Bordeaux ne remplit pas toutes les conditions pour être autorisé à dispenser des thérapies CAR T.

Cependant, le CHU réfléchit à la mise en place d'un circuit de management des effets indésirables efficient permettant de pallier le problème. En effet, il pourrait être envisagé une hospitalisation et une surveillance rapprochée du patient après l'injection du CAR T sur le site de Haut-Lévêque. Le patient serait monitoré, et dans l'éventualité où il présenterait un effet indésirable de type CRS de grade 1 ou 2, il serait immédiatement transféré sur le site de Saint-André, où il pourrait être pris en charge en respectant toutes les conditions que prévoit le décret.

Cette solution, là encore provisoire, serait suivi sur le moyen terme de l'intégration du service de réanimation sur le site de Haut-Lévêque afin de répondre aux critères réglementaires du Ministère de la santé relatifs à l'autorisation des centres qualifiés à l'utilisation des CAR T-cells dans leur phase de commercialisation (152).

2.2.3. La mise en place de la coordination

Au CHU de Bordeaux, une équipe pluridisciplinaire sera mise en place afin de consolider l'organisation du parcours thérapeutique. Cette équipe appelée « CAR T-cells Task force » disposera d'un temps médical dédié au CAR T et réunira :

- Une infirmière de coordination,
- Une collaboration étroite avec les équipes de thérapies cellulaires et de cytophérèse,
- Et une collaboration étroite avec la pharmacie.

La mise en place de cette équipe est prévue au mois d'Avril 2019 (152).

2.3. Pistes de réflexion et propositions relatives à la mise en place des CAR T dans les hôpitaux français

2.3.1. Réflexion sur le modèle américain

2.3.1.1. L'accréditation des hôpitaux CAR T

L'autorisation par la Food Drug Administration (FDA) de KYMRIA[®] et YESCARTA[®] respectivement en août 2017 et octobre 2017 à marquer le début de la commercialisation des CAR T aux États-Unis. Voilà maintenant près d'un an et demi que ces thérapies sont commercialisées et disponibles dans un accès plus large sur le territoire américain et il est intéressant de s'informer sur la manière dont ces thérapies ont été implémentées dans ce pays et d'en étudier la répliquabilité au modèle français.

L'accès au traitement par des CAR T commerciaux aux États-Unis répond à des exigences et des réglementations spécifiques, dont certaines sont particulières au système de santé américain. En effet, à ce jour, KYMRIA[®] et YESCARTA[®] peuvent être respectivement administrés dans 58 et 62 centres aux États-Unis (166). Les centres autorisés à administrer ces thérapies sont des centres qui ont été accrédités à la fois par le programme *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMS) et la *Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy* (FACT).

Le programme REMS est un programme d'innocuité des médicaments que la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis peut exiger pour certains médicaments dont l'innocuité soulève de sérieuses préoccupations afin de s'assurer que les avantages du médicament l'emportent sur ses risques (167). Ainsi, aux États-Unis, les CAR T commerciaux ne sont disponibles que dans des centres enrôlés dans le YESCARTA[®] REMS Program et le KYMRIA[®] REMS Program. Pour intégrer un programme REMS, un représentant autorisé doit s'inscrire au nom de l'hôpital. Pour s'inscrire au programme REMS, le représentant doit (168,169):

- Terminer le programme de formation, qui comprend :
 - Les renseignements posologiques complets sur YESCARTA[®] / KYMRIA[®],

- Une session de formation en direct sur les programmes REMS de YESCARTA® / KYMRIA®,
- Un guide de gestion des effets indésirables de YESCARTA® / KYMRIA®,
- Réussir l'évaluation des connaissances relatives au programme REMS,
- Remplir le formulaire d'inscription au programme,
- Superviser la mise en œuvre et la conformité aux exigences du programme :
 - S'assurer que tout le personnel impliqué dans la prescription, la distribution ou l'administration de YESCARTA® / KYMRIA® est formé sur les exigences du programme REMS et qu'ils réussissent l'évaluation des connaissances du programme REMS,
 - Tenir à jour les dossiers de formation du personnel,
 - S'assurer que l'hôpital dispose d'au moins deux doses de tocilizumab disponibles sur place pour chaque patient et prêtes à être administrées immédiatement (dans les deux heures),
 - S'assurer avant l'administration du CAR T que le patient possède sa carte CAR T à porter en permanence sur lui et s'assurer qu'il ait compris la nécessité de demeurer à proximité (dans les deux heures) de l'hôpital qui administre le CAR T pendant au moins quatre semaines après la perfusion,
 - Mettre en place des processus et des procédures pour s'assurer que les nouveaux employés soient formés et le personnel existant reformé si YESCARTA® / KYMRIA® n'a pas été distribué au moins une fois par an depuis la date de certification du programme REMS.

Quant à elles, les normes FACT sont des exigences fondées sur des données probantes établies par des équipes internationales d'experts qui se consacrent à l'amélioration et au progrès de la thérapie cellulaire. L'accréditation FACT est un gage de qualité aux États-Unis et à l'international et entre en compte par exemple dans le classement des meilleurs hôpitaux américains et dans les critères de prise en charge des CAR T par les assurances privées (170).

2.3.1.2. Les traitements par CAR T commerciaux

Aux États-Unis, on compte 56 essais cliniques ouverts aux inclusions (166). Malgré une disponibilité commerciale des CAR T, 41% des hématologues / oncologues exerçant aux États-Unis préfèrent enrôler leurs patients dans des essais cliniques, et ce même en considérant une prise en charge des coûts par les assurances (171). Cependant, malgré cet engouement pour les essais cliniques, des centres, à l'image de la Mayo Clinic, développent des CAR T-cells Therapy Program (172).

Le programme de thérapie CAR T de la clinique Mayo est l'un des rares programmes de centres certifiés, avec des experts formés et certifiés pour gérer la thérapie cellulaire CAR T. Ce programme a été mis en place à la suite de la participation de la clinique à des essais cliniques qui ont menés à l'approbation de la thérapie cellulaire CAR T par la FDA.

Ce programme s'organise autour de grandes étapes qui comprennent :

- L'étude du cas patient potentiellement éligible à un traitement par CAR T-cells
- La vérification de la couverture par les assurances du patient
- L'explication détaillée du processus CAR T pour le patient et pour son aidant
- L'inclusion dans un protocole d'essai clinique ou la réalisation d'une perfusion d'un CAR T commercialisé.

Aujourd'hui, malgré un modèle de commercialisation qui a fêté son premier anniversaire en août dernier, ce sont encore de gros hôpitaux possédant une certaine renommée aux États-Unis qui sont les pionniers des thérapies par CAR T grâce à leur participation active dans des essais cliniques à l'instar du National Institute of Health (Bethesda), du Fred Hutchinson (Philadelphie), du Baylor School of Medicine (Houston), du MD Cancer Center (New-York) (166). En effet, les plus petites structures ne pratiquent que très peu les traitements par CAR T-cells du fait d'un coût trop élevé pour l'hôpital. Seuls les pionniers ont les ressources pour supporter ces coûts, cela constituant également une vitrine pour le prestige de l'hôpital que ce soit en terme d'attractivité pour la recherche qu'en terme d'attractivité pour les thérapies innovantes.

2.3.2. Recommandations

À l'issue de ce travail, à la fois de recherche et d'investigation, je propose les recommandations suivantes concernant la mise en place des CAR T commerciaux dans les hôpitaux en France.

L'arrivée des CAR T en France suscite un engouement de la part à la fois des médecins hématologues et oncologues, des agences réglementaires (ANSM et EMA), des agences économiques (HAS) et d'autres acteurs diversifiés. La grande question à laquelle nous devons actuellement encore répondre est : comment démocratiser l'accès à ces nouvelles thérapies à l'hôpital, sachant qu'elles impliquent des modalités de prise en charge novatrice dans l'environnement hospitalier ?

Le modèle à développer aujourd'hui pour l'utilisation des CAR T doit évoluer vers un modèle plus universel.

2.3.2.1. L'autorisation des centres CAR T

Les critères visant à limiter les centres autorisés à prescrire des thérapies CAR T ont constitué une première réponse à cette nouvelle organisation hospitalière imposée par ces thérapies cellulaires. Cependant, cette réponse est, selon moi, loin d'être complète. Je pense qu'il est nécessaire d'évoluer vers un modèle indépendant. Aujourd'hui, le parcours CAR T s'inscrit dans un parcours proche de celui de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais doit évoluer vers un parcours indépendant.

Au vu des promesses de ces thérapies, le développement d'un service dédié au CAR T-cells dans un hôpital me semble indispensable. Le traitement par CAR T est une activité chronophage qui nécessite des savoir-faire particuliers et qui mobilise des ressources quotidiennes, si bien qu'actuellement les hématologues et oncologues français qui réalisent des thérapies CAR T consacrent une grande partie de leur temps à cette activité.

À l'image des services de greffe de cellules souches hématopoïétiques, le développement de services dédiés aux thérapies CAR T avec des hématologues et oncologues spécialistes CAR T, des infirmières coordinatrices, la présence de médecins réanimateurs CAR T permettrait une prise en charge optimale d'un patient CAR T et permettrait de libérer des ressources hospitalières.

Comme un gage de qualité de ces services dédiés, le respect de standards internationaux et à l'image des accréditations JACCIE pour les services de greffes de cellules souches hématopoïétiques, ces services seraient en mesure de prétendre à l'accréditation FACT en remplissant les standards pour la thérapie cellulaire.

2.3.2.2. L'accréditation des centres par les laboratoires et la formation du personnel hospitalier

Aujourd'hui, le processus d'*onboarding* d'un centre par un laboratoire est un processus chronophage qui nécessite 6 mois en moyenne dans les meilleurs cas et qui doit être répété autant de fois qu'il y a de centres utilisant le CAR T. Cet *onboarding* vise, d'une part à vérifier que le centre possède tous les moyens techniques et les ressources au management d'une injection de CAR T, mais a également un but de formation des acteurs impliqués.

Dans un modèle où les centres CAR T sont en réalité une unité CAR T reconnue par une agence de santé comme l'ARS par exemple, vérifier que le service soit effectivement en mesure de pratiquer la thérapie cellulaire CAR T devient superflu. Seules deux obligations persisteraient pour le laboratoire. La première est l'audit du site d'aphérèse afin de s'assurer de la qualité de la matière première et de répondre aux exigences du Code de la Santé Publique. La seconde serait, à l'image de l'enrôlement d'un hôpital américain au programme REMS, une obligation de formation à l'utilisation et à la gestion des effets indésirables de son produit.

Afin d'alléger la mobilisation du temps des praticiens sur site, il serait intéressant de développer des sessions de formation régionales, voire nationales à participation obligatoire pour les nouveaux professionnels CAR T et pour ceux qui n'auraient pas pratiqué de thérapie par CAR T-cells dans l'année qui précède la formation. Ces formations généralisées pourraient

être organisées de manière semestrielle à l'initiative d'une entité indépendante, par exemple le Committee ISCT-Europe et l'EBMT, responsables actuellement de l'accréditation JACIE dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces formations auraient un caractère qualifiant par la participation à une session d'évaluation de connaissances sur les points-clés de la prise en charge d'un patient CAR T.

À mon sens, ces formations généralisées présentent les avantages de :

- Créer des sessions d'échanges d'expériences autour des CAR T-cells,
- De répondre aux besoins de formations de professionnels de santé,
- Et de réduire le temps de mobilisation des praticiens CAR T sur le site de l'hôpital.

2.3.2.3. La coordination entre les différents acteurs

La coordination entre les différents acteurs étant un point-clé et du fait que les thérapies CAR T sont amenées à se démocratiser avec l'arrivée de nouveaux acteurs, il me semble intéressant de se questionner sur le développement d'un outil là aussi commun à tous les laboratoires.

Dans un souci d'efficacité et de bonne gestion du temps hospitalier, la formation et le management de multiples plateformes de suivi ne me semble pas judicieux. Il pourrait être envisageable d'étudier les deux ébauches proposées ci-après.

L'ajout d'un maillon à la chaîne avec l'intervention d'un grossiste répartiteur qui se chargerait de la commande et du suivi d'acheminement des CAR T constitue une première proposition. Ainsi, l'hôpital n'aurait plus qu'un seul interlocuteur, quel que soit le CAR T qu'il souhaite commander. Cela nécessiterait bien entendu la formation des grossistes quant à la nécessité de la précision et du timing dans la gestion de ce type de produit.

La deuxième proposition s'inscrit dans le développement d'une plateforme de suivi unique commune à tous les laboratoires. Si l'avantage de ce type d'outil est évident (gain de temps

pour les opérateurs), la complexité de sa mise en place est, elle aussi, réelle. En effet, cela nécessiterait soit la création d'une coalition au niveau des laboratoires qui gèreraient cette plateforme ou l'intervention d'un organisme tiers comme l'ANSM par exemple.

2.3.2.4. La gestion des coûts connexes

La gestion des coûts connexes est un sujet largement étudié par les autorités réglementaires aujourd'hui. Comme nous l'avons vu, la DGOS réfléchit à la création d'un GHM dédiés à l'administration du CAR T. Cela semble la solution la plus viable pour la prise en charge de ces nouvelles thérapies.

Cependant, dans la création de ce GHM, il me semble important de ne pas oublier d'y insérer un mécanisme permettant la rémunération de l'hôpital pratiquant la thérapie cellulaire. En effet, il est évident, pour la démocratisation de ces thérapies et leur développement sur tout le territoire français, que ces thérapies doivent être rentables pour un hôpital. Cela doit lui permettre de pouvoir recruter les équipes de coordination nécessaires au volume de patient CAR T et de manager au mieux sa ressource temps.

Un autre aspect des coûts connexes sont les coûts qui s'imputent actuellement aux patients. En effet, le patient, lorsqu'il ne vit pas à proximité d'un centre CAR T, doit organiser et prendre en charge de nombreux rendez-vous au niveau du centre CAR T ainsi qu'un séjour de minimum quatre semaines à proximité de ce centre. Une réflexion auprès d'un système d'aide pour les patients et leurs aidants doit être menée et des solutions pourraient venir :

- Des laboratoires qui pourraient envisager la création de structures d'accueil de ces personnes ou le développement de programme d'aide aux logements via un réseau solidaires,
- Des associations de patients qui pourraient soutenir ces personnes dans ces moments de leur vie,

- Des complémentaires santé qui seraient en mesure de proposer des forfaits de remboursements des frais de déplacement et de logement pour ces patients et leur aidant.

De nombreuses possibilités peuvent être envisagées et la bonne solution pourrait résulter de la consultation de tous ces acteurs.

2.3.2.5. L'organisation du suivi long terme des patients

Le suivi du patient sur le long terme est peut-être l'aspect des défis CAR T le moins avancé. Outre l'établissement d'un registre EBMT permettant la collecte d'informations de sécurité, peu de solutions ont été apportées sur les moyens de remplir ce registre et s'il sera efficient pour répondre à toutes les demandes des organismes de santé locaux.

Notre réflexion CAR T est aujourd'hui très centrée sur l'hôpital en oubliant parfois peut-être que ce patient regagne assez rapidement le circuit ambulatoire. Il est indispensable de mieux envisager cet aspect et d'impliquer, le plus tôt possible, les professionnels ambulatoires dans la réflexion. Il me semble important de les former sur ce qu'est un CAR T et les informer sur les effets indésirables de ces thérapies afin d'améliorer la sécurité du parcours et leur permettre d'effectuer un relai efficace avec les spécialistes hospitaliers.

Dans ce sens, Mme Dominique Breilh travaille sur l'ajout d'un module CAR T à son Diplôme Universitaire (DU) de Cancérologie. L'ouverture de ce DU est prévue pour la fin de l'année 2019, avec l'ajout du module CAR T dès 2020. Le DU a pour vocation de former les professionnels libéraux à ce qu'est un CAR T, ces indications et les effets indésirables à surveiller à court terme et à long terme afin de développer la communication entre un patient qui aura reçu un CAR T à l'hôpital et les professionnels de santé libéraux.

Ce DU s'organiserait en session de e-learning puis la formation se poursuivrait via une plateforme de pharmacie clinique de type PAACO/globule, le Dossier Médical Partagé (DMP) ou encore des outils de télémédecine qui permettrait une collaboration entre différents acteurs de la pharmacie clinique.

Les laboratoires pharmaceutiques ont un rôle à jouer dans le développement de ces outils avec notamment la fourniture de support de formation et/ou d'intervenants issus de l'industrie pharmaceutique. Il serait également intéressant de continuer ce qui a été fait pour les professionnels hospitaliers, à savoir, le soutien de réunions d'information destinées aux professionnels hospitaliers, mais à destination cette fois-ci des professionnels ambulatoires.

CONCLUSION

Les CAR T, que ce soit dans les hémopathies malignes ou dans les tumeurs solides sont des thérapies prometteuses. Les essais cliniques menés, dont le nombre est en croissance, en est un bon indicateur. Depuis les années 1980, où les premiers CAR T ont vu le jour, jusqu'à nos jours, les chercheurs ont expérimenté quatre générations de CAR T, chacune apportant une réponse à un problème causé par les générations précédentes, même si la majorité des CAR T testées aujourd'hui sont des CAR T de deuxième génération.

Ainsi, depuis leurs débuts, un certain nombre d'antigènes tumoraux ont été testés comme cibles potentielles pour les cellules CAR T. En hématologie, la majorité des essais cliniques ont été menés avec des CAR ciblant les cellules CD19. Ces essais furent prometteurs dans les LAL et les LDGCB et ont conduit à l'enregistrement de deux thérapies KYMRIA[®] et YESCARTA[®] en août 2018. D'autres cibles et d'autres pathologies sont aujourd'hui largement explorées afin de faire avancer les traitements dans les cancers, notamment pour les patients dont les options thérapeutiques sont limitées et pour permettre peut-être un jour de vaincre le cancer.

Cependant, outre des données très prometteuses, la mise en place de ces nouvelles thérapies rencontre de nombreux obstacles et doit faire face à des défis réglementaires et opérationnels venant d'une part des spécificités du produit et d'autre part de l'organisation actuelle de l'hôpital.

En effet, les CAR T répondent, en France, à la double réglementation des MTI et des OGM, ainsi leur utilisation et leur manipulation est soumise à l'obtention d'autorisations spécifiques faisant intervenir l'expertise du Committee for Advanced Therapy, l'expertise du Haut Conseil des Biotechnologies et l'expertise du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. De plus, les CAR T étant définis comme des médicaments dès l'instant où les cellules expriment le récepteur CAR, ces derniers sont sous la responsabilité d'un pharmacien et doivent être pris en charge par des Pharmacies à Usage Intérieur.

Au-delà des aspects réglementaires, la mise en place opérationnelle des CAR T fait face à d'autres obstacles relevant du caractère intrinsèque du produit. En effet, un traitement par CAR T-cells s'apparente à la survenue potentielle d'effets indésirables graves. La formation

des professionnels de santé et la capacité des centres à gérer ces effets indésirables est essentielle. Ainsi, les centres autorisés à proposer des traitements par CAR T-cells relèvent d'une autorisation des ARS basée sur une série de critères élaborés par l'INCa et approuvés par la DGOS. Et outre cette autorisation légale, les laboratoires eux-mêmes doivent s'assurer que leur produit peut être administré de manière sécurisée en respectant le cadre réglementaire posé par l'autorisation de mise sur le marché. L'administration d'un CAR T résulte donc d'une double autorisation et certification à la fois de l'ARS et du laboratoire.

La coordination entre les différents acteurs du circuit CAR T est également un enjeu majeur. Les CAR T, étant une thérapie génique sur mesure et élaborée pour un patient, son administration relève de sa mise à disposition par les laboratoires dans un délai acceptable et d'une gestion millimétrée du circuit de commande, de distribution, de stockage et d'administration. Face à ces enjeux, les CAR T allogéniques pourraient, à nouveau, modifier le paysage CAR T en proposant un produit universel réduisant voir supprimant les besoins de coordination entre les acteurs.

La gestion des coûts connexes est un véritable sujet et nécessiterait la mise en place de schémas innovants ou d'adaptation notable des schémas existants. L'évolution vers une prise en charge ambulatoire est aussi à anticiper.

Au-delà des aspects hospitaliers et de la prise en charge financière, le suivi long terme des patients CAR T constitue certainement le défi le plus significatif auquel peu de réponses ont, pour l'instant, été apportées. Ces thérapies, aussi révolutionnaires qu'elles se veulent, ont bénéficié d'un accès au marché accéléré qui ne fournit que très peu de recul sur leur sécurité long terme. Et même si aujourd'hui ces thérapies sont administrées à l'hôpital, il est nécessaire d'ores et déjà de préparer leur virage ambulatoire. En ce sens, la mise en place d'outil de suivi de ces patients, l'implication et la formation des acteurs ambulatoires concernés doit être pensée et anticipée afin de pouvoir proposer à ces patients un parcours de soin efficient et optimal afin de garantir les grands principes du médicament à savoir : qualité, sécurité et efficacité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kuby J, Kindt T, Osborne B, Goldsby R. Kuby Immunology. 6th Edition. W.H.Freeman & Co Ltd; 2006. 603 p.
2. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. *Cancer Discov.* avr 2013;3(4):388-98.
3. Chang ZL, Chen YY. CARs: Synthetic Immunoreceptors for Cancer Therapy and Beyond. *Trends Mol Med.* mai 2017;23(5):430-50.
4. Maus MV, Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *The Oncologist.* mai 2016;21(5):608-17.
5. Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, Brenner MK. Design and Development of Therapies using Chimeric Antigen Receptor-Expressing T cells. *Immunol Rev* [Internet]. janv 2014 [cité 8 janv 2019];257(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874724/>
6. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 janv 1993;90(2):720-4.
7. Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity.* 17 mai 2016;44(5):973-88.
8. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, Nakanishi M, Arata Y, Itoh S, et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 déc 1987;149(3):960-8.
9. Li H, Zhao Y. Increasing the safety and efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Protein Cell.* août 2017;8(8):573-89.
10. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, et al. A Phase I Study on Adoptive Immunotherapy Using Gene-Modified T Cells for Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2006;12(20 Pt 1):6106-15.
11. Till BG, Jensen MC, Wang J, Chen EY, Wood BL, Greisman HA, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood.* 15 sept 2008;112(6):2261-71.
12. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Rivière I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCR ζ /CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* janv 2002;20(1):70-5.

13. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 25 août 2011;365(8):725-33.
14. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1145-54.
15. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16015.
16. RESERVES IU--TD. Orphanet: Maladie du greffon contre l'hôte [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=39812
17. Liu J, Zhong JF, Zhang X, Zhang C. Allogeneic CD19-CAR-T cell infusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in B cell malignancies. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 31 janv 2017;10(1):35.
18. Universal Chimeric Antigen Receptors | Cellectis [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.cellectis.com/en/products/ucarts>
19. Benjamin R. Preliminary results of UCART19, an allogeneic anti-CD19 CAR T- cell product, in a first-in-human trial (CALM) in adult patients with CD19+ relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. :17.
20. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2016;13(6):370-83.
21. Savage KJ. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist*. 5 janv 2006;11(5):488-95.
22. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. :136.
23. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. Institut de veille sanitaire. 2013;88.
24. HAS. Avis de la CT du 12 décembre 2018 - KYMRIA (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB) [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf
25. HAS. Avis de la CT du 05 décembre 2018 - YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19 [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf

26. Bonnet C, Prijck BD, Lejeune M. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012. Rev Médicale Suisse. 2012;9.
27. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 sept 2015;26(suppl_5):v116-25.
28. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. Ann Hematol. 2015;94(5):803-12.
29. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Arnason JE, Wang M, et al. 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. 7 déc 2017;130(Suppl 1):581-581.
30. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 28 déc 2017;377(26):2531-44.
31. Abramson JS. UPDATED SAFETY & LONG TERM CLINICAL OUTCOMES IN TRANSCEND NHL 001, PIVOTAL TRIAL OF LISOCABTAGENE MARALEUCEL (JCAR017) IN R/R AGGRESSIVE NHL. The American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2018 juin 1; Chicago.
32. Salles G, Sesques P, Ferrant E, Safar V, Ghesquieres H, Bachy E. L'émergence des traitements par cellules CAR-T dans les lymphomes. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2018;105:S168-77.
33. ASH 2018: Updated Analysis of JULIET Trial: Tisagenlecleucel in Relapsed or Refractory DLBCL - The ASCO Post [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/59522>
34. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Primary Analysis of Juliet: A Global, Pivotal, Phase 2 Trial of CTL019 in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood. 7 déc 2017;130(Suppl 1):577-577.
35. Celgene Announces Updated Safety and Efficacy Data from the TRANSCEND Trial of liso-cel (JCAR017) in Patients with Relapsed or Refractory B-cell non-Hodgkin Lymphoma at ASCO [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://ir.celgene.com/press-releases/press-release-details/2018/Celgene-Announces-Updated-Safety-and-Efficacy-Data-from-the-TRANSCEND-Trial-of-liso-cel-JCAR017-in-Patients-with-Relapsed-or-Refractory-B-cell-non-Hodgkin-Lymphoma-at-ASCO/default.aspx>
36. HAS. Avis de la CT du 12 décembre 2018 - KYMRIA (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LAL) [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_lal_pic_ins_avis3_ct17202.pdf

37. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* févr 2015;62(1):61-73.
38. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survival Patterns by Age at Diagnosis. *J Cancer Epidemiol* [Internet]. 2014 [cité 13 mars 2019];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182848/>
39. RESERVES IU--TD. Orphanet: Leucémie lymphoblastique aiguë [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=513
40. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol.* 5 janv 2009;27(6):911-8.
41. Pronostic et survie pour la leucémie aiguë lymphoblastique - Société c [Internet]. www.cancer.ca. [cité 19 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/prognosis-and-survival/?region=qc>
42. Gökbüget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 1 sept 2016;haematol.2016.144311.
43. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 7 avr 2016;mdw025.
44. Lara D, Gauthier M. Acute lymphocytic leukemia. *Hématologie.* 1 mars 2014;20(2):116-29.
45. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, DeLaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 1 mars 2008;111(5):2548-55.
46. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 1 févr 2018;378(5):439-48.
47. Rahal I, Cabannes-Hamy A, Boissel N. Traitement par CAR-T des leucémies aiguës de l'adulte. *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2018;105:S158-67.
48. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Lond Engl.* 7 févr 2015;385(9967):517-28.

49. Anti-CD19 White Blood Cells for Children and Young Adults With B Cell Leukemia or Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593696>
50. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 25 avr 2016;126(6):2123-38.
51. Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865617>
52. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolia P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med*. 25 janv 2017;9(374):eaaj2013.
53. Study of UCART19 in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808442>
54. Dose Escalation Study of UCART19 in Adult Patients With Relapsed / Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746952>
55. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 22 juin 2017;129(25):3322-31.
56. A Pediatric and Young Adult Trial of Genetically Modified T Cells Directed Against CD19 for Relapsed/Refractory CD19+ Leukemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028455>
57. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 31 janv 2018 [cité 21 mars 2019]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709919?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
58. Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) Treated With Autologous T Cells Genetically Targeted to the B Cell Specific Antigen CD19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01044069>
59. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR-T cells. *Blood*. 1 janv 2019;blood-2018-11-883710.

60. Putting a number on CAR-T deaths [Internet]. Evaluate.com. 2017 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.evaluate.com/vantage/articles/analysis/spotlight/putting-number-car-t-deaths>
61. Juno: we could have saved JCAR015 [Internet]. Evaluate.com. 2017 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/juno-we-could-have-saved-jcar015>
62. Kim MY, Yu K-R, Kenderian SS, Ruella M, Chen S, Shin T-H, et al. Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cells to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *Cell*. 31 mai 2018;173(6):1439-1453.e19.
63. Gill S. Project 2: Towards a safe and effective AML treatment strategy using anti-CD33 CAR T cells in combination with CAR-resistant hematopoietic stem cells. [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <http://grantome.com/grant/NIH/P01-CA214278-01-5000>
64. Thibaut Leguay. Les CAR T anti CD123 dans les leucémies aiguës myéloblastiques et les leucémies aiguës à cellules dendritiques. Adera meeting; 2019 mars 13; Pessac, Bordeaux.
65. Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerreter T, Thomas S, Rydzek J, Meijide JB, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3-ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia*. 2018;32(5):1168-79.
66. SFH. Hématologie. 2e édition. Elsevier Masson; 2014. 384 pages. (Les référentiels des collègues).
67. HAS, INCa. Guide ALD "Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple " [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
68. IFM Coordonné par Philippe MOREAU. Le myélome multiple. JOHN LIBBEY EUROTEXT; 2009. 59 p. (FMC / Hématologie).
69. Gérard SÉBAHOUN. Hématologie clinique et biologique. Arnette; 2006. 578 p. (2ème édition).
70. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM) - Maladie - Avant propos [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html/>
71. Le myélome multiple : points clés - Comprendre le myélome multiple [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>
72. Robert S.HILLMAN, Kenneth A.AULT, Henry M.RINDER. Hématologie en pratique clinique Guide de diagnostic et de traitement. Médecine-Sciences Flammarion. LAVOISIER MSP; 2007. 471 p.

73. Coppola A, Tufano A, Capua MD, Franchini M. Bleeding and Thrombosis in Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders. *Semin Thromb Hemost.* nov 2011;37(8):929-45.
74. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 10 sept 2015;33(26):2863-9.
75. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2005;23(15):3412-20.
76. SFH. Fiche information patient - Myélome multiple [Internet]. 2009 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/MyelomeMultiple.pdf>
77. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood.* 9 juin 2011;117(23):6063-73.
78. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood.* 29 mars 2012;119(13):3003-15.
79. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2014;32(6):587-600.
80. SFH. REFERENTIEL 2008-2009. :99-105.
81. EMA. RCP Velcade [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_fr.pdf
82. EMA. RCP Thalidomide [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133509/anx_133509_fr.pdf
83. EMA. RCP Revlimid [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_fr.pdf
84. EMA. RCP Ninlaro [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx_136234_fr.pdf

85. EMA. RCP Kyprolis [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133351/anx_133351_fr.pdf
86. EMA. RCP Imnovid [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_fr.pdf
87. EMA. RCP Farydak [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150828132600/anx_132600_fr.pdf
88. EMA. RCP Empliciti [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171004139110/anx_139110_fr.pdf
89. EMA. RCP Darzalex [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fr.pdf
90. EMA. RCP Caelyx [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_fr.pdf
91. ANSM. RCP Alkeran [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223742.htm>
92. CAR T Cell Therapy in Heavily Pretreated Patients With Myeloma - The ASCO Post [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/july-10-2018/car-t-cell-therapy-in-heavily-pretreated-patients-with-myeloma/>
93. Study of bb2121 in Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658929>
94. Meeting Library | bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study. [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/160693/abstract>
95. Updated Results of Ongoing Multicenter Phase I Study of bb2121 anti-BCMA CAR T Cell Therapy Continue to Demonstrate Deep and Durable Responses in Patients with Late-Stage Relapsed/Refractory Multiple Myeloma at ASCO Annual Meeting [Internet]. bluebird bio, Inc. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/updated-results-ongoing-multicenter-phase-i-study-bb2121-anti>
96. LEGEND-2 trial: phase I results using LCAR-B38M CAR-T therapy for patients with relapsed refractory multiple myeloma [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/phase-i-results-of-the-legend-2->

trial-lcar-b38m-car-t-therapy-for-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma?_&__prerender

97. Zhao W-H, Liu J, Wang B-Y, Chen Y-X, Cao X-M, Yang Y, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 20 déc 2018;11(1):141.
98. LCAR-B38M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090659>
99. A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548207>
100. Cyril Hulin. Les CAR T dans le myélome multiple. Adera meeting; 2019 mars 13; Pessac, Bordeaux.
101. Shah N, Alsina M, Siegel DS, Jagannath S, Madduri D, Kaufman JL, et al. Initial Results from a Phase 1 Clinical Study of bb21217, a Next-Generation Anti Bcma CAR T Therapy. *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):488-488.
102. Study of bb21217 in Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274219>
103. Mailankody S, Htut M, Lee KP, Bensinger W, Devries T, Piasecki J, et al. JCARH125, Anti-BCMA CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Initial Proof of Concept Results from a Phase 1/2 Multicenter Study (EVOLVE). *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):957-957.
104. Study Evaluating the Safety and Efficacy of JCARH125 in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03430011>
105. Gregory T, Cohen AD, Costello CL, Ali SA, Berdeja JG, Ostertag EM, et al. Efficacy and Safety of P-Bcma-101 CAR-T Cells in Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):1012-1012.
106. P-BCMA-101 Tscm CAR-T Cells in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma (MM) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288493>
107. Jiang S, Jin J, Hao S, Yang M, Chen L, Ruan H, et al. Low Dose of Human scFv-Derived BCMA-Targeted CAR-T Cells Achieved Fast Response and High Complete Remission in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):960-960.

108. CARsgen Therapeutics' IND for CT053 Receives Clearance in China [Internet]. Myeloma Research News. 2019 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://myelomaresearchnews.com/2019/03/14/carsgen-therapeutics-ind-ct053-receives-clearance-china/>
109. Hrain Receives Another Clinical Trial Approval in Multiple Myeloma, Leading Chin - Hrain News - 上海恒润达生生物科技有限公司 [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.dashengbio.com/en/show.php?id=101>
110. BCMA Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells in Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093168>
111. Liu Y, Chen Z, Fang H, Wei R, Yu K, Jiang S, et al. Durable Remission Achieved from Bcma-Directed CAR-T Therapy Against Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):956-956.
112. Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03455972>
113. Shi X, Yan L, Shang J, Qu S, Kang L, Zhou J, et al. Tandem Autologous Transplantation and Combined Infusion of CD19 and Bcma-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells for High Risk MM: Initial Safety and Efficacy Report from a Clinical Pilot Study. *Blood*. 21 nov 2018;132(Suppl 1):1009-1009.
114. Multiple Myeloma Pipeline Filled With CAR T-Cell Therapies - The ASCO Post [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/issues/february-10-2019/multiple-myeloma-pipeline-filled-with-car-t-cell-therapies/>
115. Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, Kosaka A, Patel PR, McGettigan SE, et al. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma. *Sci Transl Med*. 18 févr 2015;7(275):275ra22.
116. Yu S, Li A, Liu Q, Li T, Yuan X, Han X, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 29 2017;10(1):78.
117. Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci*. mai 2016;59(5):468-79.
118. Zhao Y, Wang QJ, Yang S, Kochenderfer JN, Zheng Z, Zhong X, et al. A herceptin-based chimeric antigen receptor with modified signaling domains leads to enhanced survival of transduced T lymphocytes and antitumor activity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 nov 2009;183(9):5563-74.

119. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case Report of a Serious Adverse Event Following the Administration of T Cells Transduced With a Chimeric Antigen Receptor Recognizing ERBB2. *Mol Ther.* avr 2010;18(4):843-51.
120. Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res.* févr 2014;2(2):112-20.
121. Newick K, Moon E, Albelda SM. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors. *Mol Ther Oncolytics.* 13 avr 2016;3:16006.
122. Zhang H, Ye Z, Yuan Z, Luo Z, Jin H, qian Q. New Strategies for the Treatment of Solid Tumors with CAR-T Cells. *Int J Biol Sci.* 28 avr 2016;12(6):718-29.
123. Slaney CY, Kershaw MH, Darcy PK. Trafficking of T cells into tumors. *Cancer Res.* 15 déc 2014;74(24):7168-74.
124. Nishio N, Diaconu I, Liu H, Cerullo V, Caruana I, Hoyos V, et al. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors. *Cancer Res.* 15 sept 2014;74(18):5195-205.
125. Gou L, Gao J, Yang H, Gao C. The landscape of CAR T-cell therapy in the United States and China: A comparative analysis. *Int J Cancer.* 15 avr 2019;144(8):2043-50.
126. règlement-1394-2007.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/r%C3%A8glement-1394-2007.pdf>
127. directive 2001/83/CE [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf
128. Jérôme LARGHERO, Christian CHABANNON. Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires. In: Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2018 [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/reglementations-applicables-aux-car-t-cells-production-et-delivrance-de-ces-immunotherapies-innovantes-au-sein-des-etablissements-de-sante-francais/>
129. ANSM. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4)
130. Haut Conseil des biotechnologies. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf

131. Déclaration d'utilisation ou demande d'agrément d'utilisation d'O.G.M. en milieu confiné à des fins de recherche, de développement et d'enseignement [Internet]. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: [//www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid66789/declaration-d-utilisation-ou-demande-d-agrement-d-utilisation-d-o.g.m..html](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid66789/declaration-d-utilisation-ou-demande-d-agrement-d-utilisation-d-o.g.m..html)
132. Pinturaud M, Vasseur M, Odou P. 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)*. 1 déc 2018;105:S205-13.
133. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16011.
134. Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech*. avr 2015;8(4):337-50.
135. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 10 juill 2014;124(2):188-95.
136. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. avr 2010;9(4):325-38.
137. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med*. 19 févr 2014;6(224):224ra25.
138. Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med*. 2 sept 2015;7(303):303ra139.
139. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 30 juin 2016;127(26):3321-30.
140. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med*. 16 oct 2014;371(16):1507-17.
141. EMA. YESCARTA EPAR - public assessment report.pdf [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
142. EMA. KYMRIAHA EPAR - public assessment report.pdf [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
143. The EBMT Patient Registry [Internet]. EBMT. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>

144. EBMT. Press Release - EMA qualification opinion on Cellular therapy module of the EBMT Registry [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-03/Press%20Release_EMA%20qualification%20opinion%20on%20Cellular%20therapy%20module%20of%20the%20EBMT%20Registry-01032019.pdf
145. Reports of the 1st European CAR T Cell Meeting 14-16 February 2019 - Paris, France [Internet]. EBMT. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/reports-1st-european-car-t-cell-meeting-14-16-february-2019-paris-france>
146. EBMT Registry: MACRO Database Training [Internet]. EBMT. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/ebmt-registry-macro-database-training>
147. Lymphome | The Lymphoma Study Association [Internet]. LYSA Lymphoma. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.lysa-lymphoma.org/>
148. Arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale.
149. Missions et domaines d'intervention - Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Qui-sommes-nous/Missions>
150. Muriel Dahan. L'autorisation d'utilisation de cellules CAR T par les centres français. 2019.
151. 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038353958&categorieLien=id>
152. Noël Milpied. Le CAR T dans la pratique clinique : mise en place du parcours patient. Adera meeting; 2019 mars 13; Pessac, Bordeaux.
153. Code de la santé publique - Article L5126-5. Code de la santé publique.
154. Autorisations d'activités portant sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI PP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-de-therapie-innovante-MTI/Autorisations-d-activites-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-MTI-PP/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-de-therapie-innovante-MTI/Autorisations-d-activites-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-MTI-PP/(offset)/0)

155. Dominique Breilh. Le rôle du pharmacien dans la mise en place des thérapies par CAR T à l'hôpital. 2019.
156. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. 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). Bull Cancer (Paris). déc 2017;104(12):S43-58.
157. Arrêté du 14 septembre 2009 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation ou la demande de renouvellement d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques.
158. Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits.
159. Notice technique PMSI 2019 | Publication ATIH [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/notice-technique-pmsi-2019>
160. 27Z024 Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques,... - Code GHM [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ghm-27z024>
161. Haute Autorité de Santé - Avis n° 2019.0011/AC/SEAP du 27 février 2019 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, des actes associés au traitement par CAR-T Cells [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2907431/fr/avis-n-2019-0011/ac/seap-du-27-fevrier-2019-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-des-actes-associes-au-traitement-par-car-t-cells?cid=r_1437833
162. ATIH. Notice technique ATIH. Les nouveautés du financement 2019 [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_nd_eg_cim-mf-205-3-2019_nouveautes_financement_2019.pdf
163. 17M084 Leucémies aigües, âge inférieur à 18 ans, niveau 4 - Code GHM [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ghm-17m084>
164. 17M154 Lymphomes et autres affections malignes... - Code GHM [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/ghm-17m154>
165. Isabelle Maachi. Circuit pharmaceutique des CAR T cells au CHU de Bordeaux. Adera meeting; 2019 mars 13; Pessac, Bordeaux.
166. Gauthier J. Traitement par cellules CAR-T : état des lieux de leur utilisation aux États-Unis en 2018. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2018;105:S214-7.

167. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/rems/default.htm>
168. YESCARTA® - REMS | Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.yescartarems.com/>
169. REMS Safety Information [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.kymriah-rems.com/>
170. STANDARDS AND RESOURCES [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.factwebsite.org/Standards/>
171. Gauthier J. Dear Tweeps, I've been asked to review the current #CARTcell panorama in the US. If you are a hem/onc/BMT physician practicing in the US I would appreciate your insight: If you consider a patient for CD19 CAR-T cell tx would you favor (assuming insurance clearance): [Internet]. @drjgauthier. 2018T14:30 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://twitter.com/drjgauthier/status/1031654782706929665>
172. CAR-T Cell Therapy Program - Department home [Internet]. Mayo Clinic. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/departments-centers/car-t-cell-therapy-program/home/orc-2040431>

Titre : Les CAR T dans les hémopathies malignes : état des lieux, perspectives et mise en place dans la pratique clinique

Résumé :

La thérapie cellulaire CAR T (Chimeric Antigen Receptor) est une forme de thérapie immunitaire pour laquelle des lymphocytes T humain, génétiquement modifiés pour exprimer ce récepteur CAR, sont capables de cibler spécifiquement un antigène tumoral et d'induire une réponse cytotoxique. Les cellules CAR-T ont été utilisées avec succès pour le traitement de divers cancers hématologiques dans le cadre d'essais cliniques, et les premières autorisations de mise sur le marché pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique et le lymphome diffus à grandes cellules B de l'adulte ont été accordées en Europe par l'European Medicine Agency (EMA) en août 2018. Cependant, bien que les résultats attribuables à ces thérapies soient prometteurs, ces thérapies sont aussi associées à un risque de toxicité. Le syndrome de relargage de cytokine et les neurotoxicités sont, en effet, des effets indésirables graves pouvant menacer la vie des patients et qui nécessitent une prise en charge particulière. Ainsi, la gestion des effets indésirables, l'accès au marché précoce des CAR T et le manque de recul sur les données de sécurité de long terme ont soulevé de nombreux questionnements à la fois des autorités sanitaires, réglementaires et économiques mais aussi des professionnels de santé et des patients. La spécificité et l'originalité de ces thérapies conduisent à la mise en place de parcours hospitaliers nouveaux visant à optimiser, à la fois, la prise en charge, l'efficacité et la tolérance du traitement.

Mots clés : Lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique, CAR T cells, Hémopathies malignes, Thérapie cellulaire, Immunothérapie, Innovation organisationnelle, Gestion des effets indésirables, Coordination Ville-Hôpital

Title: CAR T cells in hematologic malignancies: overview, perspectives and implementation in clinical practice

Abstract:

Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy is a form of immune therapy in which human T lymphocytes, genetically modified to express CAR receptors, are able to specifically target a tumor antigen and induce a cytotoxic response. CAR T-cells have been successfully used in clinical trials to treat various hematological cancers, and in August 2018 the European Medicines Agency (EMA) approved the two first-in-class medicinal products in the treatment of acute pediatric lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell adult lymphoma. However, although the results are encouraging, CAR T therapies come with serious toxicities. Cytokine release syndrome and neurotoxicity are serious life-threatening adverse events that require special management. Thus, this management of adverse reactions, but also early market access for CAR T cells and the lack of hindsight on long-term safety data have raised many questions from health, regulatory and economic authorities, as well as from healthcare professionals and patients. The specificity and originality of these therapies should lead to the implementation of new hospital pathways that might optimize the patient management, efficacy and tolerance of these immunotherapies.

Keywords: Chimeric Antigen Receptor T-cells, CAR T cells, Hematologic diseases, Cell therapy, Immunotherapy, Organizational innovation, Management of adverse events, Out-patient coordination