



**HAL**  
open science

# Enquête sur le circuit des CarT-cells en France et estimation du coût moyen de la prise en charge du patient traité par ces médicaments de thérapie innovante au CHU de Clermont-Ferrand

Fahmida Abassi

► **To cite this version:**

Fahmida Abassi. Enquête sur le circuit des CarT-cells en France et estimation du coût moyen de la prise en charge du patient traité par ces médicaments de thérapie innovante au CHU de Clermont-Ferrand. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03407378

**HAL Id: dumas-03407378**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03407378>**

Submitted on 28 Oct 2021

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

MÉMOIRE POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE

OPTION : Pharmacie Hospitalière et Recherche

TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2021

Par **Fahmida ABASSI**

## **Enquête sur le circuit des CarT-cells en France et estimation du coût moyen de la prise en charge du patient traité par ces médicaments de thérapie innovante au CHU de Clermont-Ferrand**

Directeur de thèse : **Dr Mathieu WASIAK**

**Jury :**

Président : **Pr Valérie SAUTOU**

Professeur des Universités,

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Pr Catherine RIOUFOL

Professeur des Universités,

UFR Pharmacie de Lyon

Dr Vincent PINON

Pharmacien Hospitalier, Pharmacie,

CHU de Clermont-Ferrand

Dr Amandine FAYARD

Assistante Spécialiste des Hôpitaux

CHU de Clermont-Ferrand



Année : 2021

N°

MÉMOIRE POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE

OPTION : Pharmacie Hospitalière et Recherche

TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 juin 2021

Par **Fahmida ABASSI**

**Enquête sur le circuit des CarT-cells en France et estimation du coût moyen de la prise en charge du patient traité par ces médicaments de thérapie innovante au CHU de Clermont-Ferrand**

Directeur de thèse : **Dr Mathieu WASIAK**

**Jury :**

Président : **Pr Valérie SAUTOU**

Professeur des Universités

UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Pr Catherine RIOUFOL**

Professeur des Universités

UFR Pharmacie de Lyon

**Dr Vincent PINON**

Pharmacien Hospitalier, Pharmacie

CHU de Clermont-Ferrand

**Dr Amandine FAYARD**

Assistante Spécialiste des Hôpitaux

CHU de Clermont-Ferrand



## **Remerciements**

### ***A ma présidente de jury, Madame le Professeur Valérie SAUTOU***

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

### ***A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Mathieu WASIAK***

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse.

Pour vos conseils, votre forte disponibilité (23h..), vos connaissances. Recevez ma gratitude et mes plus sincères remerciements, *professeur*.

### ***A Madame le Professeur Catherine RIOUFOL***

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

### ***A Monsieur le Docteur Vincent PINON***

Pour avoir accepté de participer à ce jury.

Pour vos conseils, votre aide, votre disponibilité, je vous remercie infiniment.

### ***A Madame le Docteur Amandine FAYARD***

Pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Pour votre aide et votre gentillesse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### ***A Madame Charline MOURGUES***

Pour votre aide, votre disponibilité, vos conseils. C'est pour moi un honneur d'avoir travaillé avec vous. Je vous remercie infiniment.

### ***A Madame le Docteur Valérie TOURNILHAC***

Pour votre aide, vos connaissances, votre bonne humeur.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

***A Madame le Docteur Pascale HALLE***

Pour votre aide, je vous remercie infiniment

***Aux équipes de pharmacie*** rencontrées (pharmaciens et préparateurs) tout au long de mes stages d'internat (Riom, Vichy, CHU ...). Merci à tous de m'avoir tant appris. Je garde des souvenirs inoubliables.

***A mes anciens co-internes***, on nous disait bien que 4 ans ça passe vite et on y croyait pas, oui c'est déjà fini. Merci à vous tous pour votre aide et votre soutien : Alexia, ma jumelle, ...

***A mon père Mr HAROUNA***, Je te dédie ce travail. Je te remercie infiniment d'avoir cru en moi, je te remercie également pour l'éducation et les valeurs que tu m'apportes, sans toi je n'en serais pas là.

***A ma mère Mme ABDOURAHAMANE***, merci pour ton soutien sans faille. Merci pour toutes ces nuits passées à nos côtés pour nos révisions tardives. Et non ce n'est pas *du blague* ta fille a bien fini ses études !!! Enfin merci pour tout, et surtout de m'avoir relevée dans les moments les plus difficiles.

***A ma jumelle***, qui a toujours été là dans les bons et mauvais moments. Cette année a été difficile pour nous au niveau relationnel, mais sache que je t'aime énormément et sans toi j'y serai pas arrivé non plus.

***A ma grande sœur et mon grand frère***, pour votre soutien et votre aide. Merci d'avoir cru en moi sur tous mes projets et de m'avoir fait la joie d'être une super Tatie.

***Enfin à mon futur mari***, mon pilier dans ce parcours professionnel. Merci pour ta patience, ta gentillesse, ta compréhension, ton amour ... merci de m'avoir soutenue pour tous.

## Table des Matières

I.	Introduction.....	1
II.	Les CarT-cells .....	3
1.	Définition.....	3
2.	Données cliniques des études pivots .....	3
3.	Production .....	4
a)	Cytaphérèse .....	5
b)	Modification génétique des Lymphocytes T.....	5
c)	Multiplication.....	7
4.	Expédition des CarT-cells à l'hôpital .....	7
5.	Principaux effets indésirables .....	7
6.	Statut.....	8
7.	Place dans la stratégie thérapeutique et prise en charge des CarT-cells .....	11
III.	État des lieux national du circuit des CarT-cells.....	14
1.	Objectif de l'enquête.....	14
2.	Matériels et Méthodes.....	14
3.	Résultats .....	14
1)	Commande des CarT-cells et validation pharmaceutique de l'indication.....	15
2)	Présence d'une infirmière coordinatrice .....	15
3)	Prélèvement des lymphocytes T du patient .....	15
4)	Stockage et envoi des lymphocytes T au laboratoire .....	16
5)	Réception des CarT-cells et stockage dans la cuve d'azote.....	18
6)	Validation ultime de la décongélation des CarT-cells :.....	18
7)	Décongélation des poches des CarT-cells.....	19
8)	Transport des poches dans le service .....	20
9)	Surveillance de la cuve de stockage et de la zone de stockage.....	21

10) Conclusion.....	21
IV. Étude de coût : Évaluation du coût moyen de prise en charge des patients recevant les CarT-cells YESCARTA® et KYMRIA® .....	23
1. Introduction.....	23
2. Matériel et Méthodes .....	23
3. Résultats.....	26
1) Caractéristiques des patients.....	26
2) Les coûts constants .....	27
3) Les coûts variables .....	29
4) Le coût moyen du patient traité par les CarT-cells.....	33
5) Discussion.....	36
Conclusion .....	42
Bibliographie .....	44
Annexe I : Questionnaire pour l'état des lieux national du circuit des CarT-cells .....	49
Annexe II : Impact trésorerie cumulée.....	50
Annexe III : Comparaison des coûts calculés avec les recettes perçues par l'hôpital. ....	51
Annexe IV : Détails des coûts et de survie par patient .....	52

## Liste des tableaux et figures

### Tableau

Tableau I : Les centres qualifiés interrogés pour l'enquête.....	15
Tableau II : Sources et moyens pour la valorisation des ressources.....	25
Tableau III : Caractéristiques descriptives des patients.....	27
Tableau IV : Coûts moyens des ressources à coûts constants.....	29
Tableau V : Coûts moyens des ressources à coûts variables.....	33
Tableau VI : Coût moyen de la prise en charge du patient traité par CarT-cells.....	34
Tableau VII : Variabilité relative des ressources à coûts variables.....	35

### Figures

Figure 1 : Lymphocyte T transformé en un CarT-cell au contact d'une cellule tumorale (8) ..	3
Figure 2 : Circuit de production des CarT-cells (12).....	4
Figure 3: Modification génétique des Ly T (12).....	5
Figure 4 : Récepteur Chimérique d'antigène (CAR) (8).....	6
Figure 5: Lieu de prélèvement des Lymphocytes T.....	16
Figure 6: Lieu de stockage des Lymphocytes T.....	17
Figure 7: Personnels hospitalier en charge du stockage et de l'envoi des Lymphocytes T.....	17
Figure 8: Réception et Stockage des CarT-cells.....	18
Figure 9: Validation ultime de la réinjection des CarT-cells.....	19
Figure 10: Décongélation des CarT-cells.....	20
Figure 11 : Distribution des coûts de la prise en charge des patients traités par CarT-cells...	35

## Liste des abréviations

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ARC** : Attaché de recherche clinique

**ARS** : Agence régionale de santé

**ATIH** : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**BVAD** : Bortezomib, Vincristine, Asparaginase, Dexaméthasone

**CAT** : Committee for Advanced Therapies

**CBA** : Centre de Biothérapie d'Auvergne

**CH** : Centre Hospitalier

**CG** : Culot Globulaire

**CGR** : Culot Globulaire Radié

**CP** : Culot Plaquettaire

**CPR** : Culot Plaquettaire Radié

**CPVRDD** : Commande, Prescription, Validation, Réception, Décongélation, Dispensation et Saisie des données

**EBMT**: European society for Blood and Marrow Transplant

**ECG** : ElectroCardioGramme

**EFS** : Etablissement Français du sang

**F** : Féminin

**FDA** : Food and Drug Administration

**GHM** : Groupe Homogène de Malade

**GHS** : Groupe Homogène de Séjour

**HAS** : Haute autorité de santé

**HCB** : Haut Conseil des Biotechnologies

**HT** : Hors taxes

**IDE** : Infirmier diplômé d'Etat

**IL** : Interleukine

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LAL B r/r** : Leucémie Aiguë Lymphoïde de type B en rechute ou réfractaire

**LDGCB r/r** : Lymphome Diffus à Grande Cellules B en rechute ou réfractaire

**Lysarc** : The Lymphoma Academic Research Organisation

**Ly T** : Lymphocytes T

**M** : Masculin

**MDS** : Médicaments Dérivés du Sang

**MTCS** : Médicament de Thérapie Cellulaire Somatique

**MTI** : Médicament de Thérapie Innovante

**MTG** : Médicament de Thérapie Génique

**NGAP** : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

**OGM** : Organisme Génétiquement Modifié

**PIIT** : Produits Issus de l'Ingénierie Tissulaire

**PL** : Ponction Lombaire

**PPH** : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

**PSM** : Poste de Sécurité Microbiologique

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur

**RC** : Réponse Complète

**RCP** : Réunion de Coordination Pluridisciplinaire

**R-DHAC** : Rituximab, Dexaméthasone, Aracytine, Carboplatine

**R-GEMOX** : Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine

**R-ICE** : Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide

**R-MIV** : Rituximab, Mitoxantrone, Ifosfamide, Vincristine

**R2 EPOCH** : Revlimid (Lenalidomide), Rituximab, Etoposide, Prednisone, Oncovin (vincristine),

Cyclophosphamide

**SHOP** : Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique

**SRC** : Syndrome de Relargage des Cytokines

**SSR** : Soins de Suite et de Réadaptation

**USC** : Unité de Soins Continus

**UTC** : Unité de Thérapie Cellulaire

**ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée

## I. Introduction

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont une grande avancée dans la prise en charge de nombreuses pathologies. Les CarT-cells sont l'un des MTI qui a révolutionné la prise en charge de certaines hémopathies malignes. L'expérimentation a débuté en 2003 sur des études *in vitro* et *in vivo* précliniques dans la leucémie aiguë lymphoïde à cellules B (LAL B) en rechute (1). Par la suite en 2010, une régression tumorale spectaculaire a été observée avec l'utilisation des CarT-cells de 2<sup>ème</sup> génération en essai de phase 1 chez des patients avec des lymphomes folliculaires (2), des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) (3) et des leucémies aiguës lymphoïdes à cellules B (LAL B) (4). En 2018 la Food and Drug Administration (FDA) donne son approbation pour les spécialités Tisagenlecleucel KYMRIA<sup>®</sup> de Novartis et Axicabtagène ciloleucel YESCARTA<sup>®</sup> de Gilead (Kite pharmaceutical).

En France, YESCARTA<sup>®</sup> et KYMRIA<sup>®</sup> ont eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en janvier 2019, après quelques mois de mise à disposition sous un régime d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Toutefois, ces spécialités ont un coût non négligeable avec une efficacité et une tolérance à long terme pour le moment inconnues (5), (6). Le prix de ces spécialités pharmaceutiques YESCARTA<sup>®</sup> et KYMRIA<sup>®</sup> est de l'ordre de 300 000 euros. Il est à noter également que les éléments comparateurs présents dans les études analysées lors de l'avis de commission de transparence sont peu compétitifs et pas nécessairement équivalents (thérapeutiques chimiques versus médicaments de thérapie innovante). Par ailleurs, cette nouvelle thérapeutique suit un circuit particulier et impose une qualification des centres hospitaliers.

Le peu de données cliniques à long terme et le montant de la prise en charge de ces spécialités nous ont interrogés sur le coût moyen total de la prise en charge des patients et sur l'adaptation des centres hospitaliers pour leur utilisation. Pour répondre à nos interrogations, nous avons réalisé une enquête nationale sur le circuit des CarT-cells dans les centres qualifiés français et une étude médico-économique pour estimer le coût moyen total de la prise en charge d'un patient traité par YESCARTA<sup>®</sup> et KYMRIA<sup>®</sup>.

Nous allons premièrement rappeler quelques généralités sur les CarT-cells. Secondairement nous exposerons les résultats de l'enquête nationale sur le circuit des CarT-cells. Nous finirons par l'étude de coût sur la prise en charge hospitalière et ambulatoire du patient traité par les CarT-cells.

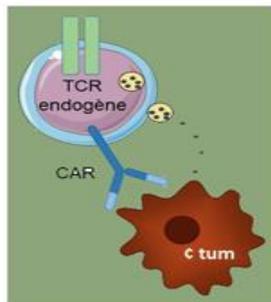
Le mot "CarT-cell" étant un anglicisme, nous avons convenu pour ce travail de le mettre arbitrairement au masculin pluriel, il s'écrira donc "CarT-cells" tout au long de cette présentation.

## II. Les CarT-cells

### 1. Définition

Les CarT-cells sont des lymphocytes T exprimant une molécule à leur surface, les rendant plus efficaces dans l'identification et l'élimination des cellules cancéreuses (7). L'expression de cette molécule est due à une modification génétique des lymphocytes T natifs du patient. Cette molécule est un récepteur antigénique chimérique (*Chimeric Antigen Receptor* en anglais) ou encore appelé "CAR". Les CarT-cells sont donc des lymphocytes T (Ly T) exprimant à leur surface une molécule CAR capable de reconnaître et de combattre plus efficacement le cancer du patient (Figure 1).

Ils font partie de la famille des immunothérapies anticancéreuses dites autologues, car ils sont produits à partir des cellules immunitaires du patient atteint de la maladie puis réinjectés.



Vignette (Photo © Véronique Catros).

Figure 1 : Lymphocyte T transformé en un CarT-cell au contact d'une cellule tumorale (8)

### 2. Données cliniques des études pivots

L'étude ZUMA-1 (9) est l'une des études clés pour YESCARTA®. Il s'agit d'une étude de phase I à un seul bras chez des adultes atteints de LDGCB (primaire ou secondaire à un Lymphome folliculaire) en rechute ou réfractaire (r/r). Après une chimiothérapie lymphodéplétive de 3 jours à base de Cyclophosphamide et Fludarabine, les patients ont reçu une dose de YESCARTA® à  $2 \times 10^6$  cellules CarT-cells par kg. Une réponse complète (RC) chez 75% des patients âgés de plus de 65 ans a été observée, avec une médiane de réponse à 12 mois et une médiane de survie sans progression à 13.2 mois. Chez les patients de moins de 65 ans, la RC était de 53% avec une médiane de réponse à 8.1 mois et une médiane de survie sans progression à 5.6 mois.

Concernant KYMRIA<sup>®</sup>, les résultats de deux études pivots peuvent être relevés. L'étude JULIET (10) de phase II multicentrique à un seul bras chez des adultes atteints de LDGCB r/r. Les patients ont reçu une dose de KYMRIA<sup>®</sup> comprise entre  $0.1 \times 10^8$  et  $6 \times 10^8$  CarT-cells viables après une période de 3 jours de chimiothérapie lymphodéplétive. Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (RG) à 3 et 6 mois. A 3 mois une RG a été observée chez 37.6% des patients avec une RC égale à 32.3%. A 6 mois une RG a été observée chez 32.6% des patients avec une RC égale à 29.3%. Enfin 65.1% des patients devraient maintenir une réponse sans rechute pendant 12 mois selon leurs projections, avec un taux de survie globale à 12 mois égale à 49%. L'autre étude clé pour KYMRIA<sup>®</sup> est l'étude ELIANA (11) de phase II multicentrique à un seul bras chez des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B r/r. Les patients ont reçu également une dose de KYMRIA<sup>®</sup> (de  $0,03 \times 10^8$  à  $2,6 \times 10^8$  CarT-cells viables) à la suite d'une chimiothérapie lymphodéplétive. Le taux de RC était de 81.3% à 3 mois, avec un taux de survie sans rechute à 80% à 6 mois et à 59% à 12 mois.

### 3. Production

La fabrication des CarT-cells passe essentiellement par trois étapes (Figure 2):

- La cytophérèse
- La modification génétique des Ly T
- La multiplication des CarT-cells.

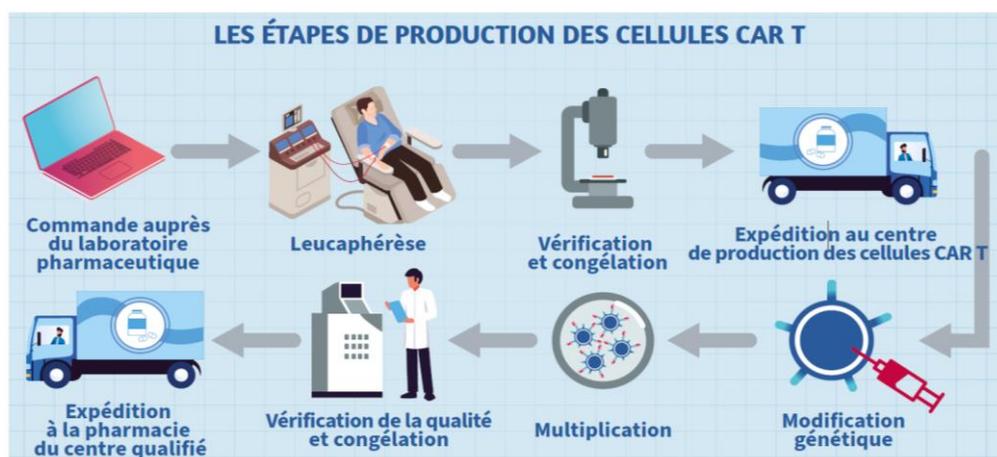


Figure 2 : Circuit de production des CarT-cells (12)

### a) Cytaphérèse

La cytaphérèse, encore appelée aphérèse ou leucaphérèse, est l'étape de prélèvement des Ly T du patient. C'est une activité qui nécessite une autorisation délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS). En pratique en France, la collecte des cellules est réalisée dans des services hospitaliers ou dans un site de l'Établissement Français du Sang (EFS).

Cette étape consiste à séparer les composants du sang et à sélectionner spécifiquement les Ly T du patient, à l'aide d'une machine appelée "séparateur de cellules" (13). Le reste des composants prélevés est restitué au patient par l'autre bras. Les Ly T du patient sont recueillis dans une poche avec un volume variant de 1L à 1,5L. La collecte dure environ cinq heures.

La poche est ensuite envoyée dans une Unité Thérapie Cellulaire (UTC) pour être contrôlée et expédiée à l'industrie pharmaceutique. Un des contrôles effectués est la vérification d'absence de bactéries pathogènes par hémoculture en milieu aérobie et en anaérobie.

### b) Modification génétique des Lymphocytes T

L'étape suivante est l'acquisition du CAR, protéine chimérique, par les Ly T grâce à une modification génétique (Figure 3). Les cellules T sont préalablement activées par un anticorps anti CD3 en présence de l'interleukine 2 (IL-2), puis elles sont mises en contact avec des virus (de différents types : lentivirus ou gamma-rétrovirus par exemple) possédant le gène du CAR. Le virus infecte (transfection virale) le Ly T et introduit dans le génome du Ly T le gène du CAR (12) par transduction. Les Ly T seront par la suite capables d'exprimer la protéine codée par ce gène à leur surface.

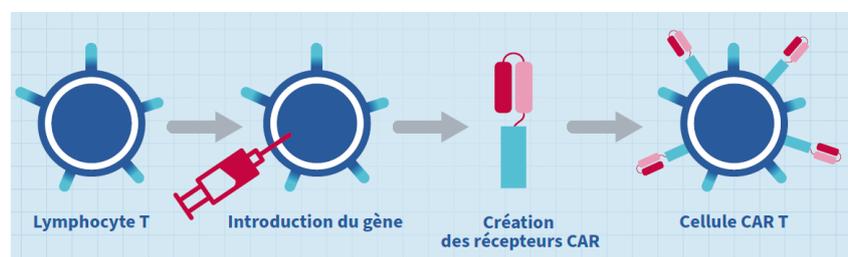


Figure 3: Modification génétique des Ly T (12)

La protéine chimérique est un récepteur se liant à un antigène cible et spécifique du type de cancer traité. Il existe donc plusieurs types de CarT-cells selon la maladie traitée. Concernant les deux spécialités, YESCARTA® et KYMRIAH®, leur CAR reconnaît spécifiquement l'antigène

CD19. Le CD19 est à la fois porté par les cellules tumorales, ce qui explique l'efficacité des Ly T transduits, mais également sur les Ly B du patient ce qui peut entraîner paradoxalement une lymphodéplétion B non souhaitée. En revanche, les cellules souches hématopoïétiques expriment très peu l'antigène CD19 ce qui réduit théoriquement leur toxicité.

Le CAR est composé de plusieurs domaines (Figure 4), on retrouve :

- Un domaine extracellulaire pour la liaison à l'antigène cible
- Un domaine transmembranaire pour l'ancrage à la cellule
- Un ou plusieurs domaines de costimulation et de signalisation en fonction des générations des CarT-cells.

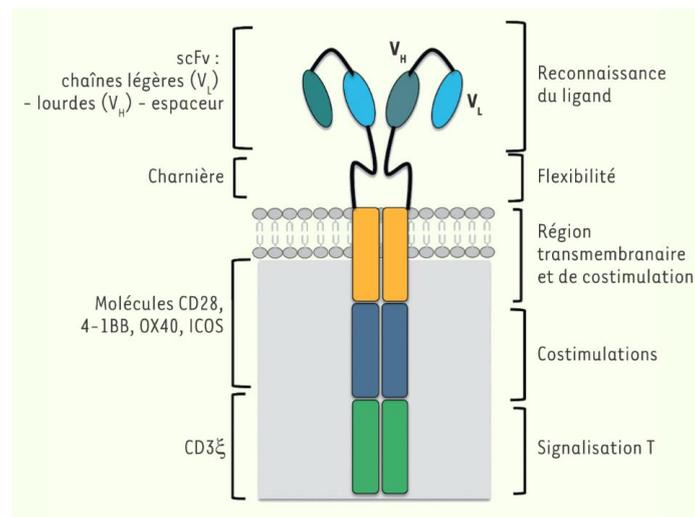


Figure 4 : Récepteur Chimérique d'antigène (CAR) (8)

Le domaine de costimulation a un rôle dans la multiplication et la persistance des CarT-cells dans l'organisme du patient et le domaine de signalisation dans l'activité tumorale des CarT-cells. La différence entre YESCARTA® et KYMRIAH® repose essentiellement sur le domaine de costimulation :

- CD28 pour YESCARTA®
- 4-1BB pour KYMRIAH®

Avant cette étape de modification génétique, les Ly T répondent à la définition de produit de thérapie cellulaire (produit de santé), puisqu'il s'agit de cellules somatiques. Par la suite ces cellules font l'objet d'une manipulation substantielle d'après le Règlement européen

N°1394/2007 (14). A la suite de cette transduction génétique, les Ly T modifiés deviennent des médicaments de thérapie innovante (MTI).

### **c) Multiplication**

Les CarT-cells obtenus, sont par la suite cultivés *in vitro* et en présence d'interleukine, notamment IL-2 (8). Cette culture a pour objectif la prolifération massive des CarT-cells jusqu'à obtention d'un nombre de cellules suffisantes pour leur utilisation en clinique et en accord avec les spécifications mentionnées dans les dossiers d'AMM.

## **4. Expédition des CarT-cells à l'hôpital**

Après contrôle du produit fini, les CarT-cells sont cryoconservés et expédiés au centre hospitalier. Le processus de production et de transport dure en moyenne trois semaines, d'où la nécessité d'une chimiothérapie d'attente appelée thérapie bridge (bridge therapy), afin de mieux contrôler la maladie. Néanmoins les laboratoires investissent dans le développement de sites de production plus proches afin de diminuer le temps d'attente des patients. On peut citer l'exemple du rachat de l'entreprise CELLforCURE aux Ulis dans l'Essonne pour Novartis.

## **5. Principaux effets indésirables**

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est l'un des principaux effets indésirables des CarT-cells. C'est un événement, primitivement non recherché mais néanmoins caractéristique de leur mécanisme d'action cytologique tout en n'étant pas corrélé à des taux d'efficacité supérieurs. Il survient entre 1 à 10 jours après la perfusion (avec un délai médian de 3 jours). Le diagnostic repose sur divers signes cliniques tels que de la fièvre, de l'hypotension artérielle, des frissons, l'asthénie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées ...), ainsi que des manifestations pulmonaires (dyspnée, tachypnée et hypoxie).

La gravité du SRC est variable, du grade 1 avec fièvre, l'asthénie, troubles digestifs à grade 4 avec une atteinte multiorganes (cardiaque, rénale, hépatique, vasculaire ...) et un pronostic vital engagé (15), (16).

Les potentiels facteurs de risque de SRC graves sont :

- Une masse tumorale élevée avant la perfusion

- Une infection active
- Une fièvre d'apparition précoce

L'autre effet indésirable le plus fréquent est la neurotoxicité. Elle survient généralement dans les 8 semaines après la perfusion des CarT-cells. Les signes cliniques retrouvés peuvent être insignifiants comme des tremblements, des troubles de l'écriture, de la parole, ou très grave avec un pronostic vital engagé (convulsions, encéphalopathie).

Le risque de survenue de ces deux événements implique pour les patients d'être hospitalisés pour l'injection et de rester à moins de deux heures de leur hôpital dans les 28 jours suivant l'injection.

Il existe d'autres effets indésirables possibles mais moins fréquents :

- Cytopénies prolongées (notamment lymphodéplétion B)
- Hypogammaglobulinémie
- Infection secondaire et neutropénie fébrile
- Syndrome de lyse tumorale
- Trouble du métabolisme et de l'état nutritionnel
- Troubles cutanés : éruption cutanée, érythème, prurit

## 6. Statut

Comme nous l'avons vu plus haut dans la partie production, à la définition des MTI. Il existe 4 sous types de MTI selon le règlement européen 1394/2007 (14):

- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (MTCS) : médicaments biologiques contenant ou consistant en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques, ou leur propriétés structurelles ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et chez le donneur et qui sont présentés comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus ou sont utilisés chez une personne ou administrés à une personne

dans une telle perspective. On notera que dans cette définition, la différence entre un produit de thérapie cellulaire (correspondant à un produit de santé sous la responsabilité d'un médecin responsable d'une unité de thérapie cellulaire) et un MTCS (MTI dans le monopole pharmaceutique) réside dans la notion de modification substantielle. Le règlement européen de 2007 liste une série de manifestations NON substantielles tout en sachant que cette liste n'est pas exhaustive et qu'une série de manifestations non substantielles peut être apparentée à une modification substantielle par la suite. Si un doute persiste quant à la classification entre PTC et MTI, le règlement européen de 2007 a créé le Committee for Advanced Therapies (CAT) dont la prérogative est de trancher dans ces situations.

- Les médicaments de thérapie génique (MTG) : médicaments biologiques contenant une substance active qui elle-même 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 et leur effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'ils contiennent ou du produit de l'expression génétique de cette séquence. Attention les vaccins contre les agents infectieux transmissibles (définition initiale du vaccin) sont exclus de cette définition.

- Produits issus de l'ingénierie tissulaire (PIIT) : produits contenant des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou qui en sont constitués, et qui sont présentés comme possédant des propriétés leur permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain ou sont utilisés chez l'être humain ou administrés à celui-ci dans ce but. Produits issus de l'ingénierie tissulaire : Sont considérés comme issus de l'ingénierie tissulaire les cellules ou tissus qui répondent à au moins une des conditions suivantes :

- Les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés,
- Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et chez le donneur.

- Médicaments combinés de thérapie innovante : ces médicaments appartiennent à l'une des trois catégories de MTI définis précédemment. En outre, ils satisfont aux conditions suivantes :

- Ils intègrent dans leur composition un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, point a de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, point c de la directive 90/385/CEE et leur partie cellulaire ou tissulaire contient des cellules ou des tissus viables ou leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables est susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

La principale différence entre MTCS et PIIT réside dans la fonction revendiquée par le fabricant : les MTCS sont destinés à la prévention, au diagnostic et/ou au traitement de pathologies par l'intermédiaire d'une activité pharmacologique ou métabolique alors que les PIIT sont administrés chez l'homme en vue de la régénération, de la réparation ou du remplacement d'un tissu.

Les CarT-cells répondent à la fois à la définition des MTCS et à la définition de MTG. Conformément au Règlement européen N°1394/2007, un médicament susceptible de répondre à la définition de MTG et MTCS sera considéré comme un médicament de thérapie génique.

Les médicaments de thérapie génique répondent également à la définition des Organismes génétiquement modifiés (OGM) suivante : "Un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle." (17). Les OGM sont classés en quatre groupes (G1 à G4) en fonction de leur impact potentiel sur la santé humaine, les animaux et sur les végétaux (18). A ces quatre groupes d'OGM, le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) associe quatre groupes de confinement (C1 à C4) selon l'article D532-3 du Code de l'environnement (19). Ces groupes de confinement s'appliquent au niveau des laboratoires de production industrielle, des laboratoires de recherche et de développement, mais aussi au

traitement des chambres lors de l'administration aux patients... Les CarT-cells KYMRIA<sup>®</sup> et YESCARTA<sup>®</sup> sont classés dans les OGM du groupe G1 avec un confinement de type C1.

Enfin l'Arrêté du 8 août 2019 (20) limite l'utilisation des CarT-cells pour certains établissements qui doivent notamment avoir :

- Une autorisation à prélever des cellules à des fins thérapeutiques
- La possibilité de stockage des cellules dans l'attente de leur expédition
- Une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de valider l'indication des CarT-cells
- Une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) pour réaliser entre autre la réception, la reconstitution (si nécessaire) et la conservation
- Une équipe médicale et paramédicale formé au circuit des CarT-cells
- Un service de soins intensifs et de réanimation pour la prise en charge des patients
- Un neurologue pour l'évaluation initiale du patient et mobilisable pour toute la durée de la prise en charge
- Un plateau technique mobilisable avec la possibilité de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) et un radiologue pour l'interprétation des données.

## **7. Place dans la stratégie thérapeutique et prise en charge des CarT-cells**

Les deux CarT-cells qui nous intéressent dans cette étude sont placés en troisième ligne dans certaines hémopathies malignes.

KYMRIA<sup>®</sup> est indiqué chez :

- Les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL à cellules B r/r après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (15) :
  - Pour les patients de 50kg et moins, la posologie est de 0.2 à  $5 \times 10^6$  Ly T porteur de CAR/kg
  - Pour les patients de plus de 50kg, la posologie est de 0.1 à  $2.5 \times 10^8$  Ly T porteur de CAR/kg
- Les adultes atteints de LDGC B en r/r après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (15) :

- La posologie est de  $0.6$  à  $6 \times 10^8$  Ly T porteur de CAR (indépendamment du poids).

Une chimiothérapie lymphodéplétive est réalisée avant la perfusion de KYMRIA<sup>®</sup> (sauf si le taux de globules blancs est  $\leq$  à 1000 cellules / $\mu$ l au cours de la semaine précédente la perfusion). Ce traitement est composé de Fludarabine et de Cyclophosphamide pendant trois jours.

YESCARTA<sup>®</sup> est indiqué chez les adultes atteints de LDGC B et de Lymphome médiastinale primitif à grande cellules B r/r après au moins deux lignes de traitement systémique. La posologie est de  $2 \times 10^6$  Ly T porteur de CAR/Kg. Une chimiothérapie lymphodéplétive est obligatoire cinq jours avant l'administration du YESCARTA<sup>®</sup>, à base de Fludarabine et Cyclophosphamide pendant trois jours (16).

La Haute autorité de santé (HAS) considère que le progrès apporté en terme d'efficacité par rapport au protocoles actuels de prise en charge est "modéré" donc une amélioration du service médicale rendu (ASMR) de III pour YESCARTA<sup>®</sup>. Il est considéré comme "mineur" pour KYMRIA<sup>®</sup> donc une ASMR IV.

Il est à noter que dans l'avis de la commission de transparence du YESCARTA<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel) en date du 5 Décembre 2018, les comparateurs pertinents sont la pixantrone et le KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel). Néanmoins il y a un encart précisant que les évaluations comparées au tisagenlecleucel sont en cours d'évaluation au moment de sa publication. En revanche dans l'avis de la commission de transparence du KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel) en date du 12 Décembre 2018, les comparateurs pertinents sont la pixantrone et l'axicabtagene ciloleucel avec un paragraphe laissant supposer l'analyse des données de comparaison à l'autre CarT-cells sur le marché. Cet état de fait laisse planer un doute sur l'obtention d'un ASMR III pour YESCARTA<sup>®</sup> face à une absence de comparateur équivalent versus un ASMR IV pour le KYMRIA<sup>®</sup>. Néanmoins les études pivots tendent à respecter la logique des résultats d'ASMR bien qu'il semble que des retards dans la production des thérapeutiques aient pu légèrement biaiser les résultats.

La réévaluation de Mars 2021 (21), (22) pour les deux produits maintient le même classement en ASMR. L'avis de la commission de la transparence semble donner un avantage en terme

d'efficacité pour le YESCARTA® et un avantage en terme de plus faible prévalence des effets indésirables pour le KYMRIA® tout en affirmant que les effectifs actuels sont insuffisants pour réellement trancher. Les deux produits restent donc disponibles pour les cliniciens qui doivent évaluer la balance bénéfice-risque pour leurs patients.

Les CarT-cells appartiennent à la liste des thérapeutiques médicamenteuses facturées en sus du groupe homogène de séjour (GHS) par l'assurance maladie. Cependant cette prise en charge est conditionnée par le recueil et la transmission d'information du patient (7). Les arrêtés du 8 juillet 2019 (23) et du 20 décembre 2019 (24) décrivent les informations à recueillir respectivement pour YESCARTA© et KYMRIA©.

### **III. État des lieux national du circuit des CarT-cells**

#### **1. Objectif de l'enquête**

Les CarT-cells sont une nouvelle thérapie génique qui impose aux Centres Hospitaliers (CH) une adaptation et une coordination multidisciplinaire. De nombreux professionnels de santé collaborent pour proposer cette thérapeutique innovante à leur patient.

Les objectifs de cette enquête sont de :

- Faire une comparaison des pratiques,
- Décrire la place du personnel pharmaceutique dans le circuit : pharmacien hospitalier, interne et préparateur en pharmacie hospitalière (PPH).

#### **2. Matériels et Méthodes**

Afin de réaliser cette enquête, nous avons élaboré un questionnaire d'une dizaine de questions reprenant les points essentiels du circuit des CarT-cells, à savoir :

- Leucaphérèse
- Commande, validation, réception, stockage, administration
- Présence ou non d'une IDE coordinatrice
- Système de télésurveillance de la cuve de stockage

Puis envoi du questionnaire au pharmacien responsable des CarT-cells, des centres qualifiés avec entretien téléphonique. Ce questionnaire est disponible en annexe I.

#### **3. Résultats**

Recueil et analyse des données de 12 centres décrits dans le Tableau I suivant, représentant 52% des centres qualifiés.

Clermont-Ferrand	Saint Louis	Toulouse
Rennes	Montpellier	Lyon
Lille	Bordeaux	Grenoble
Dijon	Nancy	Marseille

Tableau I : Les centres qualifiés interrogés pour l'enquête.

### 1) Commande des CarT-cells et validation pharmaceutique de l'indication

Dans la majorité des centres (58%) la commande au laboratoire des CarT-cells et la validation pharmaceutique de la prescription sont faites par le même pharmacien. Le pharmacien est le plus souvent référent des CarT-cells.

### 2) Présence d'une infirmière coordinatrice

L'infirmière coordinatrice est présente dans tous les centres interrogés. Elle assure le suivi clinique avant et après la réinjection des CarT-cells, avec les temps d'accompagnement soignant à l'hôpital et les entretiens téléphoniques. Elle s'occupe de la gestion des différents rendez-vous hospitaliers du patient, de faire le lien entre les différents membres du circuit et participe à l'éducation thérapeutique du patient.

### 3) Prélèvement des lymphocytes T du patient

Le prélèvement des cellules T est fait principalement dans des centres de l'EFS (42%) ou dans le service d'aphérèse hospitalier (50%) (Figure 5). Le CHU de Nancy reste l'exception où le prélèvement est fait dans le Service d'Hématologie Secteur Intensif par les médecins et les infirmières.

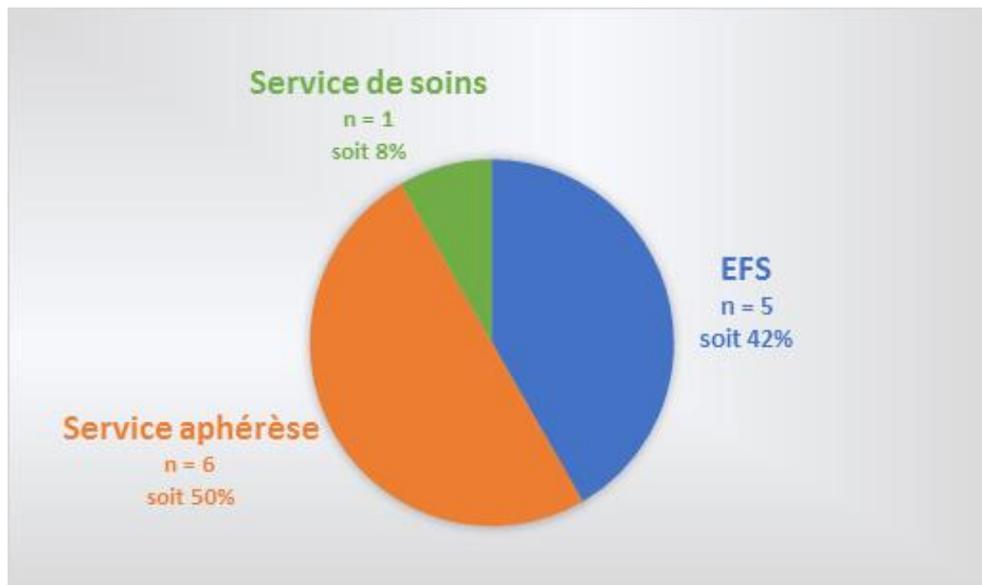


Figure 5: Lieu de prélèvement des Lymphocytes T

#### 4) Stockage et envoi des lymphocytes T au laboratoire

Les étapes qui suivent le prélèvement des cellules sont un contrôle quantitatif, qualitatif et de stérilité (avec des examens bactériologiques) des cellules prélevées, le stockage et l'envoi des cellules au laboratoire de production des CarT-cells.

Le lieu de stockage est là aussi variable entre les centres (Figure 6) :

- UTC dans 58% des centres
- EFS dans 34% des centres
- Service d'aphérèse dans 8% des centres

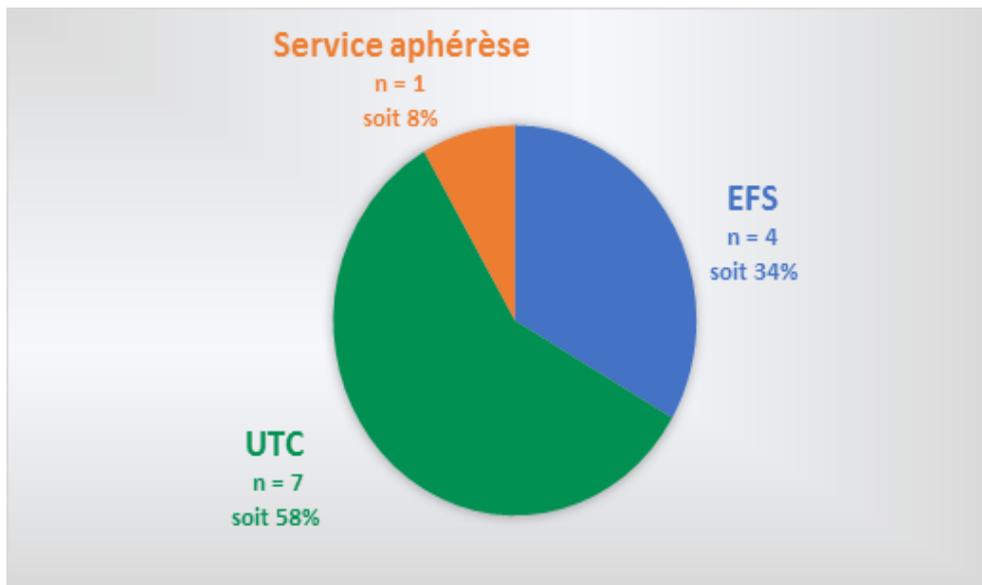


Figure 6: Lieu de stockage des Lymphocytes T

Les professionnels de santé réalisant ces deux étapes sont (Figure 7) :

- Techniciens de laboratoire de l'EFS dans 34% des centres
- Responsables et techniciens de laboratoire de l'UTC dans 50% des centres
- Pharmacien et techniciens de laboratoire de l'UTC dans le centre de Marseille
- Infirmière du Service d'aphérèse dans le centre de Lille

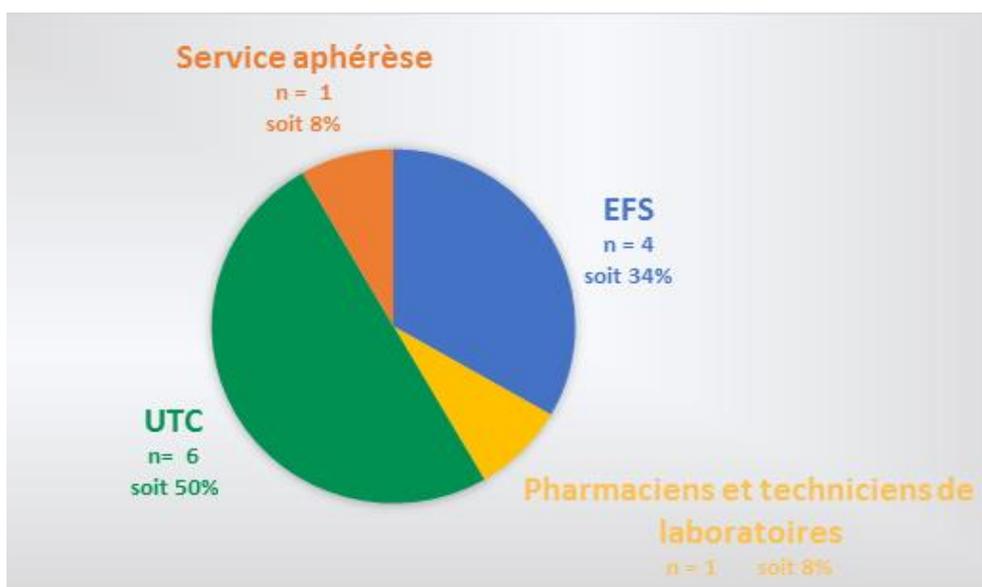


Figure 7: Personnels hospitalier en charge du stockage et de l'envoi des Lymphocytes T

## 5) Réception des CarT-cells et stockage dans la cuve d'azote

En général, il y a une convention de partenariat entre la pharmacie, l'UTC (58%) ou l'EFS (pour le centre de Bordeaux) ainsi que les directions respectives des deux services afin d'utiliser la salle de stockage cryogénique pour la réception et le stockage des CarT-cells (Figure 8). Il s'agit d'une activité sous la responsabilité pharmaceutique mais réalisée hors PUI.

Dans 34% des centres, la réception est faite dans les locaux de la PUI (Figure 8). Il est noté que dans certains centres les locaux de stockage des CarT-cells sont éloignés géographiquement de la PUI "historique".

Lorsque la réception est faite à la pharmacie, elle est réalisée soit par deux pharmaciens ou un pharmacien avec l'aide d'un PPH exemple du centre de Dijon et de Rennes. Lorsqu'elle est faite à UTC, la réception est réalisée par les pharmaciens avec l'aide des techniciennes de laboratoire et du responsable de l'UTC.

Le stockage se fait à la suite de la réception dans une cuve d'azote liquide dédiée à la pharmacie dans les mêmes locaux.

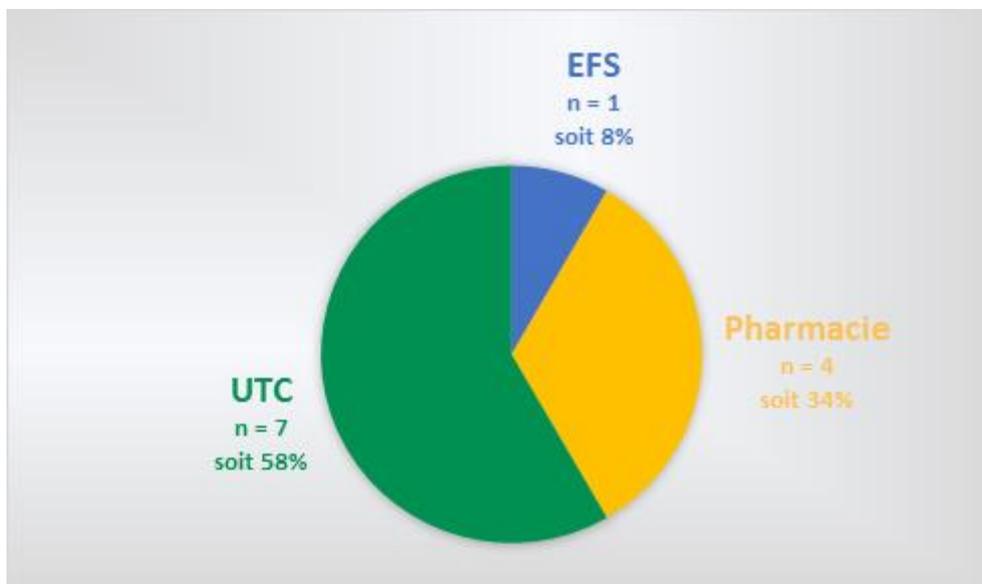


Figure 8: Réception et Stockage des CarT-cells

## 6) Validation ultime de la décongélation des CarT-cells :

La date de réinjection est programmée à la suite d'une réunion hebdomadaire, regroupant l'ensemble du personnel intervenant dans le circuit. Compte tenu de la valeur du produit,

qu'elle soit financière ou en termes de rareté, une validation ultime avant la décongélation et de la réinjection des CarT-cells a été mise en place par tous les centres.

Dans 58% des cas, elle est faite par le médecin spécialiste (hématologue), dans 25% des cas par les infirmières (après un accord médical) et dans 17% des cas par le pharmacien (Figure 9).

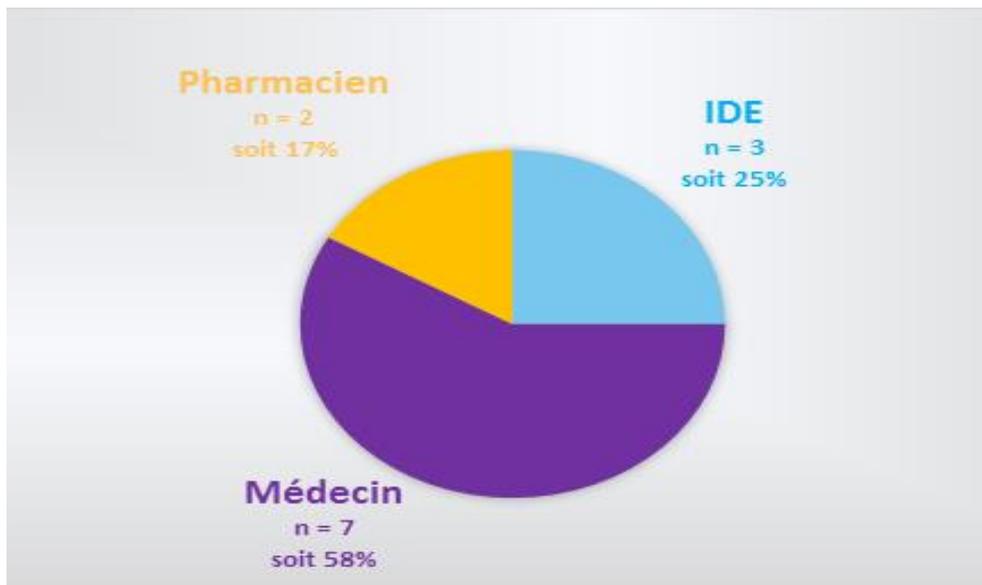


Figure 9: Validation ultime de la réinjection des CarT-cells

Les moyens utilisés pour la validation sont spécifiques à chaque centre et non homogènes.

### 7) Décongélation des poches des CarT-cells

Le lieu de la décongélation reste également variable d'un centre à l'autre (Figure 10). La décongélation est préférentiellement faite dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC). Dans 50% des centres, la décongélation est faite au sein dans la pharmacie par les pharmaciens et les PPH. Dans 34% des centres, elle est faite au sein de l'UTC avec le pharmacien et les techniciens. Au centre de Grenoble, elle est faite directement dans le service de soins où est hospitalisé le patient par les infirmières. Enfin à Saint Louis, elle est faite à l'UTC ou à la pharmacie en fonction du protocole et du type de CarT-cells (cas des essais cliniques).

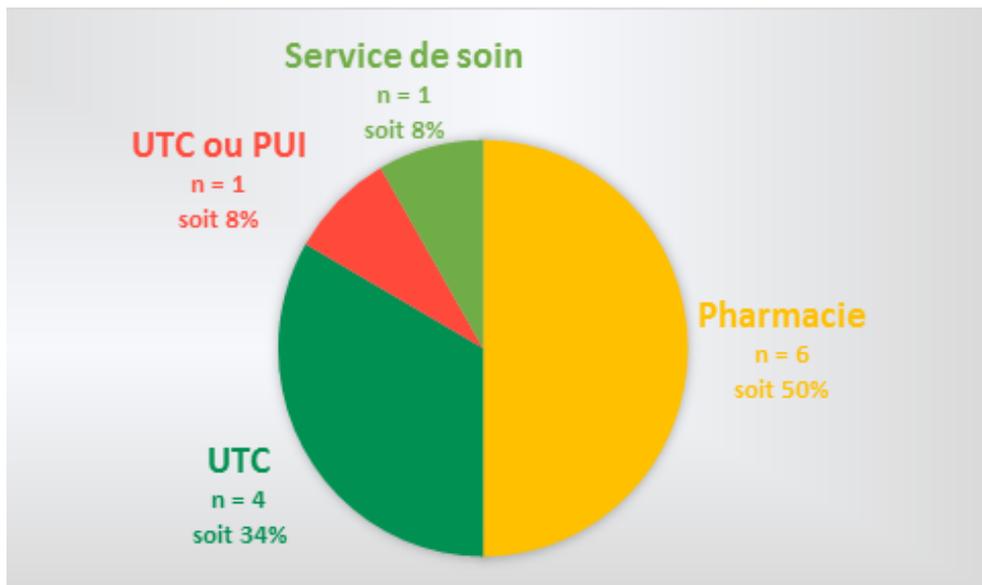


Figure 10: Décongélation des CarT-cells

Les moyens de décongélation sont conformes aux demandes des laboratoires, à savoir une décongélation à l'aide d'un bain marie ou d'un décongélateur à sec (type Plasmatherm). La poche de perfusion doit être placée dans une seconde poche stérile durant la décongélation afin de prévenir une éventuelle casse de la poche. Après la décongélation, la poche est munie d'une tubulure de perfusion sans latex et sans filtre pour avant ou après le transport.

#### 8) Transport des poches dans le service

Lorsque la décongélation est faite en dehors du service d'hospitalisation du patient, les poches doivent être transportées le plus rapidement auprès du patient. La réinjection est obligatoire dans les trente minutes suivant la fin de la décongélation pour KYMRIA<sup>®</sup> et de façon préférentielle pour YESCARTA<sup>®</sup> (3 heures maximum). Le transport est fait de façon uniforme par le pharmacien dans un conteneur avec surveillance de la température du transport (20-25°C). On retrouve divers conteneurs : caisse, boîte isotherme, glacière, cryopod, valise, mallette à température calibrée.

Une fois le transport et la réinjection effectués, l'étape suivante est la traçabilité informatique. Elle est faite de façon uniforme par les pharmaciens.

## 9) Surveillance de la cuve de stockage et de la zone de stockage

Dans l'ensemble des centres les CarT-cells sont stockés dans une cuve d'azote liquide. Les laboratoires donnent des données précises concernant le stockage des CarT-cells dans le cas où la décongélation n'est pas réalisée le jour même de la livraison. Pour KYMRIA<sup>®</sup>, Novartis recommande une conservation dans la phase vapeur de l'azote liquide avec une température < à - 120°C (15) et pour YESCARTA<sup>®</sup> Gilead recommande également une conservation dans la phase vapeur de l'azote liquide mais à une température < ou égale à - 150°C (16).

Ces conditions de stockage entraînent une surveillance de la température de la cuve, du niveau d'azote liquide. Plusieurs systèmes de télésurveillance existent, ceux retrouvés dans l'enquête sont :

- Cryosmart (Air liquide, 33% des centres)
- Spy (Sirius, 25% des centres)
- Sintesy Eagle (Sintesy, centre d'Angers)

Une astreinte pour la gestion des éventuels problèmes relevés par le système de télésurveillance est mise en place dans tous les centres et exécutée par du personnel de la pharmacie, de l'UTC ou de l'EFS. Dans tous les cas en cas d'alarme seules les personnes formées au risque lié au maniement de l'azote liquide peuvent intervenir.

## 10) Conclusion

Les pratiques concernant le circuit des CarT-cells sont variables en France avec une collaboration étroite entre plusieurs professionnels. Le circuit n'est pas entièrement fait dans les locaux de la PUI, mais le pharmacien reste responsable des CarT-cells du fait de leur statut de médicament. L'organisation collaborative de la pharmacie avec l'UTC et/ou l'EFS, a permis de sécuriser le circuit des CarT-cells dans les centres dans l'attente d'une éventuelle internalisation de l'activité dans les locaux de la PUI. Elle a permis également d'initier la démarche en limitant les investissements matériels pour les centres de petite taille. Ce travail d'équipe permet également un enrichissement mutuel des différents professionnels de santé sur les pratiques et sur des problématiques communes liés aux secteurs de production.

La présence d'un pharmacien référent des CarT-cells serait préférable pour réaliser notamment la commande, la réception, la décongélation et la validation pharmaceutique.

Cependant, il y a fréquemment plusieurs pharmaciens (et donc plusieurs secteurs de la pharmacie) participant au circuit, ce qui nécessite une bonne communication entre les différents acteurs.

Un autre acteur primordial pour le circuit est l'infirmière coordinatrice. C'est un professionnel important pour le patient notamment pour l'organisation de son parcours hospitalier mais aussi pour les autres professionnels de santé car elle permet de faire le lien entre les différents services.

Enfin, il faut souligner que dans certains centres il y a une forte implication des PPH dans le circuit notamment dans la réception et décongélation ce qui n'est pas actuellement le cas du CHU de Clermont-Ferrand.

La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFMG TC) travaille sur l'harmonisation du parcours de soins du patient traité par les CarT-cells (25), (26), mais nous remarquons une adaptation des recommandations dans chaque centre en fonction de leurs moyens matériels et des ressources humaines.

## IV. Étude de coût : Évaluation du coût moyen de prise en charge des patients recevant les CarT-cells YESCARTA® et KYMRIA®

### 1. Introduction

Les CarT-cells sont une innovation thérapeutique dans le LDGCB r/r et LAL B r/r, où les possibilités thérapeutiques et la survie sont très réduites. De nombreux pays s'interrogent sur le coût moyen de la prise en charge du patient recevant les CarT-cells, pour exemple l'étude du coût moyen de la prise en charge d'un patient traité par Tisagenlecleucel KYMRIA® aux Etats Unis (27).

L'objectif de cette étude est le recensement du coût moyen lié à la prise en charge des patients traités par les CarT-cells Tisagenlecleucel KYMRIA® et Axicabtagene ciloleucel YESCARTA® dans les indications LDGCB r/r et LAL B r/r, ainsi que l'impact sur la société.

### 2. Matériel et Méthodes

L'évaluation du coût moyen de la prise en charge a été faite sur dix patients (âgés de plus de 18 ans) atteints de LDGCB r/r et de LAL B r/r. La période de recueil de données est comprise entre la date de décision du traitement par CarT-cells (correspond à la date de RCP) et jusqu'à six mois après l'injection.

Un arrêt prématuré du recueil est observé dans deux conditions, la première est une rechute du patient avant 6 mois et la deuxième est la rechute et/ou la mort du patient avant 6 mois.

Dans notre pays la prise en charge médicale des patients est remboursée par l'Assurance Maladie au regard de l'efficacité des éléments thérapeutiques. L'impact budgétaire pour la société est un point important que nous souhaitons investiguer d'où le choix de se placer en perspective assurantielle (Sécurité sociale) pour l'analyse économique.

Les coûts relevés correspondent aux coûts des ressources consommées pour la prise en charge de ces patients à savoir :

- **Les ressources hospitalières avec :**
- Les consultations

- Les séjours hospitaliers
- Les traitements d'attentes (bridges)
- La gestion des effets indésirables
- Les analyses biologiques
- Les transfusions (culots plaquettaires et globulaires)
- **Les ressources humaines avec :**
  - Les médecins, les pharmaciens
  - Les infirmiers, les agents du Centre de Biothérapie d'Auvergne (CBA) (correspondant au service UTC du CHU de Clermont-Ferrand)
  - Etc. ...
- **Les ressources ambulatoires avec l'infirmière à domicile**
- **Les ressources techniques avec** l'amortissement du matériel pour la réalisation des CarT-cells.

La méthodologie utilisée dans le cadre des études médico-économiques pour les thérapies innovantes est le micro-costing. Il s'agit d'une méthode précise qui prend en compte toutes les ressources consommées pour la prise en charge du patient traité. La valorisation des coûts a été faite à partir des sources nationales mais aussi à partir de données hospitalières. Les ressources et leurs moyens de valorisation sont présentés dans le Tableau II ci-dessous.

Les montants annoncés sont des prix complets, toute charge comprise (TTC).

<b>Ressources</b>	<b>Sources et moyens pour la valorisation</b>
Hospitalisation (complète ou non)	Données hospitalières (coût hébergement journalier)
Consultations (hématologue, médecins aphérèse, neurologue, infirmière coordinatrice, etc.)	Grille salaire hospitalière 2014-2020
Imagerie	Classification commune des actes médicaux (CCAM version 65)
Examens biologiques	Nomenclature des actes de biologies médicales (NABM) Référentiels des actes innovants hors référentiels
Médicaments (chimiothérapie d'attentes, traitements des effets indésirables, traitements préventifs)	Données hospitalières (prix marché)
Dispositifs médicaux d'injection	Données hospitalière (prix marché)
Transfusions	Tarifs des produits sanguins labiles (Arrêté du 22 avril 2011)
Commande, Prescription, Validation, Réception, Décongélation, Dispensation et Saisie des données (CPVRDD)	Grille salaire hospitalière 2014-2020
Centre Biothérapie d'Auvergne (CBA)	Grille salaire hospitalière 2014-2020
Traçabilité des données clinique du patient	Grille salaire hospitalière 2014-2020
Infirmière à domicile	Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP)
Amortissement du matériel de mise en place	Données hospitalières (temps d'amortissement des équipements médicaux).

Tableau II : Sources et moyens pour la valorisation des ressources

Il est important de préciser que dans notre étude nous n'avons estimé que les coûts directs liés à la prise en charge des patients qui sont traités par les CarT-cells. Les coûts indirects comme la perte de productivité ou de production au travail liée à la thérapeutique tels que

les arrêts de travaux ne sont pas pris en compte dans notre étude. La prise en compte de ces coûts indirects aurait été intéressante pour la société et aurait permis à notre étude d'être plus complète mais étant donné la difficulté d'évaluation précise de ces coûts, nous ne les avons pas recueillis.

### **3. Résultats**

Lors de la valorisation des ressources, nous avons observé deux types de coûts :

- Des coûts constants : non variables entre les patients
- Des coûts variables en fonction des patients et de leurs caractéristiques.

Nous allons vous présenter premièrement les caractéristiques des patients inclus dans notre étude, secondairement les coûts constants, suivra la présentation des coûts variables et nous finirons par le coût total moyen de la prise en charge.

#### **1) Caractéristiques des patients**

Durant la période du recueil nous avons sélectionné dix patients traités par les CarT-cells KYMRIA<sup>®</sup> et YESCARTA<sup>®</sup> avec les indications prévues par l'AMM. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le Tableau III ci-dessous.

Patient	Âge	Sexe (M ou F)	Indication	Nombre de ligne antérieure	Type de CarT-cells	Temps de suivi (jour)
1	63	M	LDGCB	2	KYMRIAH®	30
2	20	M	LAL B	2	KYMRIAH®	11
3	73	M	LDGCB	2	YESCARTA®	180
4	75	M	LDGCB	3	YESCARTA®	180
5	56	F	LDGCB	2	YESCARTA®	180
6	71	M	LDGCB	3	YESCARTA®	75
7	74	F	LDGCB	2	KYMRIAH®	150
8	72	F	LDGCB	3	KYMRIAH®	180
9	57	M	LDGCB	2	KYMRIAH®	44
10	61	F	LDGCB	2	KYMRIAH®	75

Tableau III : Caractéristiques descriptives des patients

## 2) Les coûts constants

Lors de la qualification pour l'utilisation des CarT-cells par les laboratoires, l'hôpital a dû se doter de nombreux équipements et solliciter des prestations extérieures spécifiques. Les besoins de matériel pour la mise en place étaient :

- Un programmeur de descente de température pour la congélation des Ly T (pour le laboratoire Novartis)
- Une cuve d'azote ESPACE 331 avec des racks de rangement dédiée aux CarT-cells
- Le raccordement de la cuve de stockage au logiciel Cryosmart (logiciel de surveillance de la température)

- Le paramétrage de la cuve de secours à une température inférieure à -150°C
- Le paramétrage des niveaux d'alertes des deux cuves de stockage dans le logiciel Cryosmart
- Une sonde Oceansoft pour la cuve CarT-cell (Logiciel de surveillance de secours)
- Un décongélateur à plasma Plasmatherm
- Un poste à sécurité microbiologique (PSM).

L'amortissement du matériel biomédical au CHU est fait sur 7 années. Un coût moyen par an a été imputé à chaque patient d'une valeur de 661.48€.

La prochaine ressource avec un coût constant est la traçabilité des données cliniques du patient sur la plateforme LYSARC. Ce suivi est fait par un attaché de recherche clinique (ARC) et est estimé à 288.32€ par patient (temps passé par patient environ huit heures multiplié par le coût horaire de l'ARC). Lors de notre étude, une nouvelle liaison avec l'European Society for Blood and Marrow Transplant (EBMT) était en cours pour le recueil de données.

L'ensemble des étapes concernant la commande, la prescription, la validation de la réinjection, la réception, la décongélation des CarT-cells et la saisie des données pour le laboratoire a un coût fixe estimé à 179.32€.

Les professionnels de santé impliqués sont :

- Les médecins (pour commande, prescription et validation)
- Les pharmaciens (pour validation, réception, décongélation, dispensation et saisie des données)
- Les techniciens du CBA (pour réception et décongélation).

Le Tableau IV ci-dessous, récapitule les ressources à coûts constants.

Ressources	Coût moyen (€)
Amortissement du matériel	661.48
Traçabilité (Lysarc)	288.32
Commande, Prescription, Validation de la réinjection, Réception, Décongélation et Saisie des données pour le laboratoire (CPVRDD)	179.32

Tableau IV : Coûts moyens des ressources à coûts constants

On constate que dans les ressources à coût constant, le coût de l'amortissement est le plus élevé.

### 3) Les coûts variables

Dans notre étude, la majorité des ressources ont un coût très variable entre les patients. Nous allons revenir sur chacune de ces ressources.

#### - Les hospitalisations

Le coût moyen des hospitalisations est de 44 180.59€ avec un minimum de 20 462.59€ et un maximum 88 551.59€. Cette catégorie prend en compte les hospitalisations complètes et les séjours en hôpital de jour.

Les services habituellement retrouvés chez tous les patients sont :

- Hématologie clinique
- Soins intensif hématologie
- Service hématologie oncologie pédiatrique (SHOP)
- Réanimation adulte
- Unité de soins continue (USC)
- Hôpital de jour hématologie
- Hôpital de jour aphérèse.

D'autres services sont retrouvés pour certains patients en fonction de leurs comorbidités et de leur évolution après la réinjection :

- Chirurgie infantile
- Neurochirurgie
- Médecine digestive.
- Médicaments

Les coûts médicaux de traitement s'élèvent à un coût moyen de 11 607,74€ avec un minimum de 654,22€ et un maximum de 69 311,98€. Les thérapeutiques prises en compte dans l'étude sont :

- La chimiothérapie d'attente "bridge" plusieurs protocoles sont utilisés : R-MIV, R2-EPOCH, BVAD, R-GEMOX, R-DHAC, R-ICE. Le patient reçoit une ou deux cures en fonction du contrôle de la maladie et du temps d'attente pour l'aphérese
- La chimiothérapie lymphodéplétive est composée des molécules Fludarabine et Cyclophosphamide
- Les traitements nécessaires à la prise en charge des effets indésirables (immunosuppresseurs, anti-infectieux, corticoïdes, antipyrétiques, stimulants de l'hématopoïèse).
- Les traitements préventifs d'infections virales et bactériennes.
- Examens biologiques

La biologie représente un coût moyen de 10 324,76€ avec un minimum de 5 096,03€ et un maximum de 17 827,59€. Les examens biologiques relevés sont hospitaliers et ambulatoires. On retrouve des éléments biochimiques, hématologiques, bactériologiques, virologiques, parasitologiques, mycologiques et immunologiques. Des examens spécifiques au traitement par CarT-cells sont également présents comme la quantification des CarT-cells dans le sang à un mois post-injection.

- Imagerie

Les examens anatomo-physiologiques représentent un coût moyen de 1 788,98€ avec un minimum de 893,57€ et un maximum de 6 473,58€.

Ils sont faits avant, pendant et après l'hospitalisation des patients pour la réinjection, on retrouve essentiellement :

- Scanner et Tep Scanner
- Biopsie cutanée, splénique
- IRM cérébrale
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Electrocardiogramme (ECG)
- Myélogramme
- Ponction lombaire (PL)
- Fibroscopie (rectale, oesophago-gastro-intestinale)
- Echo-doppler
- Centre de biothérapie d’Auvergne

Les activités du CBA relevées sont réalisées par les techniciens et le responsable de production. Les activités retenues dans l’étude sont :

- L’ouverture du dossier patient
- La planification de l’envoi des Lymphocytes T et de la réception des CarT-cells (échange par mail avec le laboratoire)
- Le contrôle qualité des Lymphocytes T prélevés
- La réception du conteneur de transport des lymphocytes T, la veille de l’envoi
- La réception, l’échantillonnage, stockage +/- congélation des cellules, conditionnement et l’expédition
- la saisie des données pour les laboratoires
- La réception et stockage des CarT-cells
- La décongélation des CarT-cells
- La maintenance et le contrôle microbiologique et particulière de la ZAC dédiée aux CarT-cells
- La maintenance de la cuve de stockage
- La gestion des consommables
- L’assurance qualité : rédaction et mise à jour des procédures.

Le coût moyen concernant les activités du CBA est de 2 501.26€ avec un minimum de 2258.94€ et un maximum de 2 662.80€. Le minimum correspond à l’activité du CBA pour YESCARTA® et le maximum pour KYMRIAH®.

Cette différence de coût entre les deux spécialités s'explique par la nécessité ou non de la cryoconservation des cellules T avant l'envoi au laboratoire. Cette étape supplémentaire n'est obligatoire que pour la spécialité KYMRIA<sup>®</sup>.

- Les consultations

Concernant les consultations, le coût moyen est de 883.28€ avec un minimum de 494.78€ et un maximum à 2 039.18€. L'hématologue, le médecin d'aphérèse, le neurologue, et l'infirmière coordinatrice sont les professionnels qui voient obligatoirement le patient durant le circuit. D'autres professionnels s'ajoutent en fonction du type de patients : cardiologue, rhumatologue, psychologue, assistante sociale.

- Transfusions

L'injection de produits sanguins labiles a un coût moyen de 779,32€ avec un minimum de 0€ et un maximum de 3552,40€. Le recours à ces produits survient lors de la gestion de cytopénies, un des effets indésirables majeurs du traitement par CarT-cells. On retrouve surtout les culots globulaires radiés (CGR) ou non (CG) et les culots plaquettaires radiés (CPR) ou non (CP).

- Infirmière à domicile

Pour le versant ambulatoire, la valorisation des soignants à domicile a été faite et elle représente un coût moyen de 119.24€ avec un minimum de 23.60€ et un maximum de 236.14€.

Un suivi biologique est nécessaire en ambulatoire avant la réinjection et à la sortie d'hospitalisation.

- Dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux retenus dans l'étude sont ceux utilisés pour la réinjection des CarT-cells. Les principaux retrouvés sont la chambre implantable et le cathéter veineux central. Ils représentent un coût moyen de 54,69€ avec un minimum de 24,60€ et un maximum de 58,03€.

Le coût moyen de l'hospitalisation, des médicaments et des examens biologiques sont les plus élevés dans les ressources à coûts variables. Les séjours à l'hôpital représentent le poste de coût le plus important dans le circuit du patient CarT-cells. En revanche, les dispositifs médicaux représentent la part la plus faible du coût de la prise en charge. Les différents coûts de ces ressources sont présentés dans le Tableau V ci-dessous.

Ressources	Coût moyen (€)	Ecart type	Minimum (€)	Maximum (€)
Hospitalisations	44 180.59	21 409.45	20 462.59	88 551.59
Médicaments	11 607.74	20 671.28	654.22	69 311.98
Examens biologiques	10 324.76	4 098.36	5 096.03	17 827.59
CBA	2 501.26	208.55	2 258.94	2 662.80
Imageries	1 788.98	1 665.16	893.57	6 473.58
Consultations	883.28	443.98	494.78	2 039.18
Transfusions	779.32	1 130.17	0	3 552.40
Ide à domicile	119.24	68.91	23.60	236.14
Dispositifs médicaux	54.69	10.57	24.60	58.03

Tableau V : Coûts moyens des ressources à coûts variables

#### 4) Le coût moyen du patient traité par les CarT-cells

Au total, la prise en charge du patient recevant des CarT-cells coûte en moyenne 73368.98€ entre le jour de la RCP et plus au moins 6 mois post-injection, le tableau VI ci-dessous reprend le détail des coûts. L'hospitalisation, les médicaments et les examens biologiques sont les ressources avec un coût plus élevé. L'hospitalisation représente 60.2% du coût moyen, les médicaments 15.8% et la biologie 14.1%. Les autres ressources ont des parts plus faibles entre 3.4% et 0.1%, la figure 11 montre la distribution des différents coûts.

<b>Ressources</b>	<b>Coûts moyens (€)</b>
Hospitalisations	44 180.59
Médicaments	11 607.74
Examens Biologiques	10 324.76
CBA	2 501.26
Imageries	1 788.98
Consultations	883.28
Transfusions	779.32
Amortissement	661.48
Traçabilité	288.32
CPVRDS	179.32
Ide à domicile	119.24
Dispositifs médicaux	54.69
<b>Total (€)</b>	<b>73 368.98</b>

Tableau VI : Coût moyen de la prise en charge du patient traité par CarT-cells

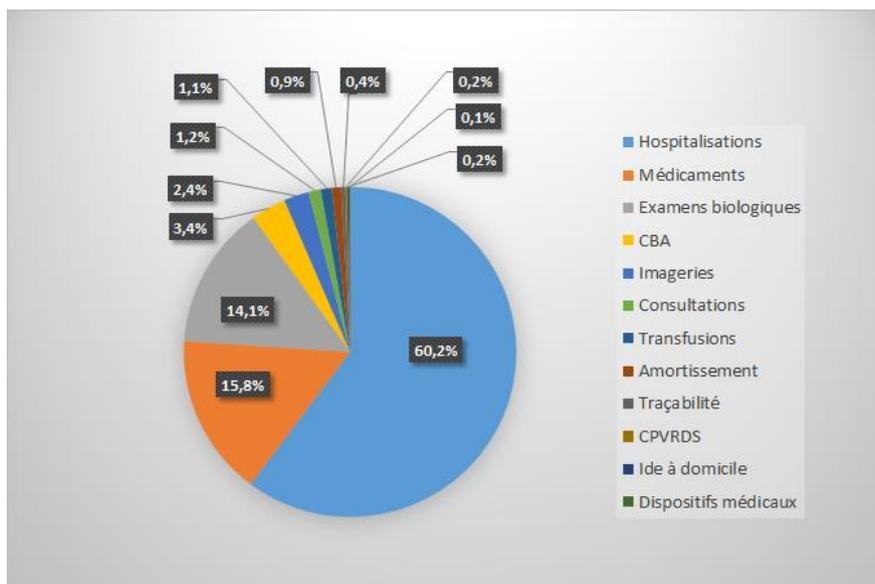


Figure 11 : Distribution des coûts de la prise en charge des patients traités par CarT-cells

D'autre part, nous avons observé une variabilité plus ou moins prononcée chez les patients concernant certaines ressources, présentée dans le Tableau VII ci-dessous.

Ressources	Coût moyen (€)	Ecart type (€)	Minimum (€)	Maximum (€)	Variation relative (%)
CBA	2 501,256	208,5524	2 258,94	2 662,8	8
Dispositifs médicaux	54,687	10,57149	24,6	58,03	19
Examens biologiques	10 324,76	4 098,36	5 096,035	17 827,59	40
Hospitalisations	44 180,59	21 408,45	20 462,59	88 551,59	48
Consultations	883,28	443,9806	494,78	2 039,182	50
Ide à domicile	119,243	68,90793	23,6	236,14	58
Imageries	1 788,976	1 665,166	893,57	6 473,58	93
Transfusions	779,322	1 130,165	0	3 552,4	145
Médicaments	11 607,74	20 671,28	654,22	69 311,98	178

Tableau VII : Variabilité relative des ressources à coûts variables

La consommation de médicaments est la ressource la plus variable entre les dix patients sélectionnés, avec une variabilité relative à 178%. Cela peut aussi être vu avec le minimum qui est de 654,22€ et le maximum de 69 311.98€.

Les transfusions et l'imagerie ont également une forte variabilité relative à 145% et 93% respectivement.

L'hospitalisation en revanche à une variation modérée entre les patients malgré sa part prédominante dans le coût moyen total.

Enfin, l'activité du CBA et les dispositifs médicaux sont les ressources avec la plus faible variabilité relative 8% et 19% respectivement.

## 5) Discussion

Le parcours du patient traité par CarT-cells diffère entre les centres habilités et nous pouvons constater une implication plus ou moins prononcée de la PUI dans ce parcours.

Le coût moyen de la prise en charge du patient traité par des CarT-cells est de 73 368.98€ et le coût moyen d'une poche de CarT-cells dans notre étude est de 315 896,99€ (pour quatre YESCARTA® injectés contre six KYMRIA®), ceux qui nous donne un coût moyen total de 389 265,97€. La part de la prise en charge dans le coût moyen total est de 18.85%.

Dans l'étude américaine (27), le coût moyen des patients traités par KYMRIA® était de 64784\$ soit 54 266,64€ de la leucaphérèse à 2 mois post injection. Les trois ressources avec un montant conséquent étaient la prise en charge des effets indésirables 30 594\$ avec 47.2% (soit 25 627,22€), l'hospitalisation des patients 24 285\$ avec 37.5% (soit 20 342,45€) et les examens biologiques avec 5 443\$ avec 8.4% (soit 4 559,36€). De plus, la prise en charge du patient représente 14.8% du coût moyen total (coût moyen total 437 927\$ soit 366 831,74€), ce qui reste cohérent avec notre résultat.

Une autre étude aux Etats Unis s'est interrogée sur la différence du coût total moyen de la prise en charge du patient traité par les CarT-cells entre les hôpitaux universitaires et les centres oncologiques spécifiques non universitaires (28). L'horizon temporel était de la lymphodéplétion à 30 jours après l'injection des CarT-cells. Le coût total moyen est estimé à 387 930,93€ en milieu hospitalier universitaire et à 359 782,30€ en milieu hospitalier non

universitaire soit une différence de coût moyen de 28 148,63€. Cette différence est surtout liée à la prise en charge des patients (hospitalisation, prise en charge des EI). Cette analyse de coût retrouve également une part importante de l'hospitalisation dans le coût de prise en charge, soit 65.3% dans les hôpitaux universitaires et 48.4% dans les centres spécialisés.

Les CarT-cells sont une thérapeutique facturable en sus du GHS et 100% remboursés par la sécurité sociale. L'assurance maladie devrait financer un coût moyen total estimé à 389265,97€ par patient avec une part de 81.15% qui correspond à la thérapie CarT-cells et 18.85% à sa prise en charge.

Les principales dépenses dans la prise en charge du patient sont le coût de l'hospitalisation, des médicaments et des examens biologiques. Une corrélation significative (avec un risque  $\alpha=0.05\%$ ) a été mise en évidence entre le coût d'hospitalisation et le coût moyen de la prise en charge et entre le coût des examens biologiques et le coût moyen de la prise en charge. De plus, nous avons observé une forte variabilité relative pour les médicaments entre les patients.

L'hypothèse qui pourrait expliquer la différence de coût et la variabilité des ressources serait la gravité des effets indésirables post-injection.

En effet, dans nos dix patients les grades de toxicité étaient aussi très variables. Une corrélation n'a pas été mise en évidence mais, nous avons observé que plus les patients ont eu des effets indésirables graves plus le temps d'hospitalisation, les examens biologiques durant l'hospitalisation et les moyens pour lutter contre ces événements indésirables augmentent.

Les principaux effets indésirables des CarT-cells sont le SRC, la neurotoxicité et les infections secondaires liés à l'aplasie. La principale thérapie pour lutter contre le SRC et la neurotoxicité est le tocilizumab ROACTEMRA®, un immunosuppresseur anti-IL-6. Les patients peuvent recevoir une à quatre doses de tocilizumab, et une cure d'un patient de 70 kg (posologie 8 mg/kg) serait de 560 mg soit un montant de 680.95€ pour une dose et 2 723.80€ pour quatre doses. En deuxième ligne après l'échec de deux doses de tocilizumab, on retrouve le siltuximab SYLVANT®, un anti-IL 6, administré en une fois. La dose d'un patient de 70 kg (posologie 11 mg/kg) serait de 770 mg soit 4 124€. Les infections secondaires aux CarT-cells

peuvent entraîner l'utilisation de certaines thérapeutiques coûteuses notamment l'amphotéricine B liposomale AMBISOME® à 122.68€ le flacon de 50 mg. D'autres thérapeutiques peuvent être consommées tel que le rasburicase FASTURTEC® (pour la prévention du Syndrome de lyse) à 299,44€ le flacon 7.5mg ou encore les médicaments dérivés du sang (MDS) tel que le fibrinogène humain CLOTTAFAC® à 692.77€ le flacon de 100ml.

La présentation de ces chiffres nous fait comprendre le coût élevé ou non des médicaments lorsqu'un patient présente des événements indésirables plus ou moins prononcés.

Ces éléments nous permettent de déduire qu'en dehors de quelques points invariables d'un patient à l'autre, le parcours de soins du patient traité par les CarT-cells reste spécifique au patient en fonction de ses comorbidités et de sa tolérance.

Concernant l'efficacité du traitement pour les dix patients sélectionnés, nous avons observé une réponse complète (RC) à trois mois chez 50% des patients, une RC à 6 mois chez 40% des patients et enfin une survie globale à 6 mois de 80%. Nos résultats actuels sont relativement semblables aux résultats des essais cliniques clés tels que l'étude ZUMA-1 (9) pour YESCARTA®, l'étude JULIET (10) pour KYMRIAH®. Cependant pour conclure sur le rapport coût-efficacité il faudrait une étude avec un groupe comparateur recevant un traitement conventionnel et une randomisation des patients.

Le coût des CarT-cells est avancé par l'hôpital et doit être remboursé par l'Assurance maladie. Cette nouvelle thérapeutique donne une chance de survie aux patients en rechute ou réfractaires au traitement conventionnel, mais suscite un budget non négligeable pour l'Assurance maladie et induit toutefois un impact budgétaire pour l'hôpital dans l'attente du remboursement.

Le paiement par l'hôpital des CarT-cells se fait à 1 mois post-administration. Le remboursement de l'hôpital par l'assurance maladie se fait normalement au 5 du mois à M+3 suivant le mois de la date de sortie du patient hospitalisé, soit environ 2 mois après le paiement du laboratoire par l'hôpital. Avant l'instauration des CarT-cells au CHU de Clermont-Ferrand une simulation de l'impact en trésorerie a été faite et avait estimé un impact maximum à 1 an de 1 823 502€. Un an après la mise en place des CarT-cells, nous avons

constaté une durée de remboursement plus longue par la sécurité sociale d'environ 3 mois et un impact en trésorerie maximum de 2 331 282€ (voir en annexe 2: Impact trésorerie cumulé). Ces données d'impact en trésorerie et de retard ont entraîné en moyenne un coût financier estimé à 15000€/an pour l'hôpital.

De plus, pour le moment il n'existe pas d'actes de cotation spécifiques pour les CarT-cells. Les séjours des patients traités par CarT-cells sont codés depuis le 1er mars 2019 avec les racines médicales 17M08, 17M09 ou 17M15 du Groupe Homogène de Malade (GHM) selon la Notice technique n°CIM-MF-205-3-2019 de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) (29).

Ces racines médicales du GHM correspondent aux pathologies suivantes :

- 17M08 : Leucémies aiguës, âge inférieur à 18 ans
- 17M09 : Leucémies aiguës, âge supérieur à 17 ans
- 17M15 : Lymphomes et autres affections malignes lymphoïdes

Cette cotation particulière entraîne obligatoirement une perte pour l'hôpital quant au remboursement par l'assurance maladie. Conscient du surcoût de cette prise en charge, l'assurance maladie devait verser aux hôpitaux un supplément forfaitaire de 15 000 euros par patient ayant reçu une injection de CarT-cells (29). Cependant, le versement de cette somme a pris du retard, les premiers versements doivent débuter en Mai 2021. Dans l'annexe 3 "Comparaison des coûts calculés avec les recettes perçues par l'hôpital", nous avons mis en regard les recettes reçues par l'hôpital de Clermont-Ferrand pour les dix patients et les coûts totaux de prise en charge. La comparaison n'est pas directe car il ne s'agit que des recettes liées au séjour du patient à l'hôpital pour la réinjection des CarT-cells, alors que notre étude prend en compte des coûts sur une période avant, pendant et après la réinjection des CarT-cells.

Toutefois le reste à charge pour l'hôpital semble ne pas être négligeable, la question de la création d'actes de cotation spécifiques pour les CarT-cells ou de forfait séjour spécifique au CarT-cells est au centre de la préoccupation de plusieurs établissements de santé.

Cette charge financière verra son montant augmenté dans les prochaines années, puisque de nombreux essais sont en cours dans le Myélome multiple (30), (31), (32), (33), dans les

tumeurs solides(34), (35), mais aussi dans les Lymphomes Hodgkinien (36), (37). Des interrogations sur le prix et sur l'accessibilité des CarT-cells dans les pays utilisateurs se soulèvent (38), (39). Les systèmes de santé pourront-ils payer ce type de médicament pour tous les patients éligibles? Ces traitements valent-ils le coût en regard de leur efficacité à long terme ?

L'objectif de cette étude était la valorisation précise de tous les coûts de prise en charge, cependant de nombreuses limites sont relevées.

La première c'est le versant ambulatoire qui n'a pas été pris en compte totalement par manque de temps et de moyens, il aurait été intéressant d'intégrer le coût d'hospitalisation en soins de suite et rééducation (SSR) car il est recommandé aux patients de rester proche de l'hôpital (<2h) jusqu'à J28 post administration.

Les coûts de l'entretien de la ZAC et de la gestion des déchets générés par les CarT-cells n'ont pas été pris en compte par difficulté d'estimation.

Notre horizon temporel peut être considéré comme point faible, car la majorité des études clés des CarT-cells ont une période de suivi de douze mois en moyenne. Cependant les événements marquants du parcours des patients traités par CarT-cells surviennent dans les six mois post-injections d'où notre choix.

La traçabilité des informations des patients représente aussi une limite pour notre étude. Le coût de l'enregistrement des données a été sous-estimé d'une part car nous n'avons pas pris en compte le temps consacré au recueil d'information imposé pour le remboursement. Ce recueil est fait par un ARC et concerne en outre des éléments caractéristiques du patient et sa maladie, des éléments sur la commande, production et l'injection du CarT-cells et des éléments de suivis à long terme. Et d'autre part car le temps pour la traçabilité des données sur la plateforme EBMT n'a pas été pris en compte, la mise en place était en cours au début de notre étude.

Enfin, un avis de réévaluation de KYMRIA<sup>®</sup> (21) et de YESCARTA<sup>®</sup> (22) a été publié le 24 mars 2021 par la Commission de la Transparence de l'HAS. Ces avis se basent sur l'actualisation des données d'efficacité et de survie des études pivots ZUMA-1 et JULIET et sur les données en vie réelle du registre français DESCAR-T. Il n'y a pas de modification ni pour leur place dans la

stratégie thérapeutique, ni pour leur service médicale rendu (SMR) (important pour les deux à court terme) et pour l'ASMR (modéré pour YESCARTA® et mineur pour KYMRIAH®). De plus, il n'y a pas de comparaison directe de ces deux types de CarT-cells dans leur indication commune LDGCB. Cependant d'après les experts et les données de suivi, il est possible que les réponses cliniques soient plus nombreuses et plus rapides sous YESCARTA® que sous KYMRIAH® mais avec un risque de toxicité aiguë plus fréquent. Par ailleurs KYMRIAH® dispose d'un avantage logistique par rapport à YESCARTA® de par la possibilité de congélation des Ly T issus de l'aphérèse. Cette considération semble néanmoins subjective, notre unité de thérapie cellulaire ayant quant à elle une préférence pour les envois des cellules à l'état frais du fait des moindres contraintes engendrées. Le choix entre YESCARTA® et KYMRIAH® doit être en fonction de l'état du patient, des disponibilités des lots de production, de la réponse clinique attendue et du profil de tolérance.

## Conclusion

Les CarT-cells ont permis de franchir une nouvelle étape dans le traitement des patients cancéreux. Les patients atteints de LDGC B r/r ou de LAL B r/r sont traités par une cure comparée aux protocoles de chimiothérapies classiques. Cette nouveauté dans l'immunothérapie adaptative entraîne un vrai changement chez les patients mais aussi chez les médecins et les industriels.

Le coût moyen de la prise du patient traité par CarT-cells a été estimé à 73368.98€ dans notre étude. Ce coût correspond à toutes les ressources consommées depuis la date de sélection du patient (via la RCP) à 6 mois post-injection. Cette prise en charge du patient n'est pour le moment pas totalement remboursée par la sécurité sociale au vu du manque d'acte de cotation spécifique aux CarT-cells. De plus nous assistons à une montée en charge des MTI, avec l'arrivée du TECARTUS®, CarT-cells du laboratoire Gilead indiqués chez les patients atteints de Lymphomes à cellules du Manteau r/r, après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (40), au prix de 380000€ HT. Une nouveauté est aussi sur le point d'arriver dans la stratégie thérapeutique du Myélome multiple r/r, le laboratoire BMS est dans l'attente de l'approbation des autorités sanitaires européennes de leurs CarT-cells nommés "Ide-cel" (41).

Au vu de la vitesse d'apparition des CarT-cells, de nombreuses questions se soulèvent, notamment sur leurs prix, sur les restrictions d'AMM, sur la gestion des effets indésirables et des éventuelles résistances.

De nombreuses équipes pensent à la création des CarT-cells dites "universels", issus de patients sains et qui seraient disponibles à tout moment pour les patients malades (42), (43), (44). Cette technique pourrait entraîner une baisse des prix des CarT-cells, mais aussi une diminution du temps d'attente des patients. Cependant cette possibilité est freinée entre autres par le risque de rejet et par le risque de maladie du greffon contre l'hôte.

Concernant la résistance des patients aux CarT-cells, plusieurs travaux sont également en cours afin de rechercher une solution chez les patients résistants aux CarT-cells anti-CD19. L'une des possibles solutions serait d'utiliser des CarT-cells anti-CD22, cet antigène serait

fortement exprimé sur les cellules cancéreuses des patients atteints de LAL B résistants aux CarT-cells anti-CD19(45).

Les CarT-cells ayant le statut de médicament, le pharmacien en est responsable et participe sur plusieurs niveaux du circuit. De plus, la pharmacie clinique a une réelle place dans le circuit de cette nouvelle thérapeutique, avec les entretiens pharmaceutiques avant et après la réinjection. Ces entretiens ont pour but d'éduquer le patient sur le mode d'action et de production des CarT-cells, les potentiels effets indésirables et leurs gestions, sur le déroulement de l'hospitalisation et le suivi post-injection. Ces entretiens peuvent rentrer dans le cadre de consultation tripartite comme pour les anticancéreux oraux. Plusieurs centres hospitaliers en France ont déjà mis en place ces consultations pharmaceutiques, nous pouvons citer comme exemple le CHU de Lyon et CHU de Montpellier.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Valérie SAUTOU

## Bibliographie

1. Cooper LJN, Topp MS, Serrano LM, Gonzalez S, Chang W-C, Naranjo A, et al. T-cell clones can be rendered specific for CD19: toward the selective augmentation of the graft-versus-B–lineage leukemia effect. *Blood*. 15 févr 2003;101(4):1637- 44.
2. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 18 nov 2010;116(20):4099- 102.
3. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 25 août 2011;365(8):725- 33.
4. CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia | Science Translational Medicine [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/5/177/177ra38.short>
5. KYMRIAHA (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LDGCB) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-ldgcb)
6. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19)
7. CAR-T cells [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/car-t-cells>
8. Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d’antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2019;35(4):316- 26.
9. Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, Munoz J, Deol A, Miklos DB, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 4 juin 2020;135(23):2106- 9.
10. 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(Supplement 1):577- 577.

11. Grupp SA, Maude SL, Rives S, Baruchel A, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Analysis of the ELIANA Clinical Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 mars 2019;25(3):S126- 7.
12. Comprendre les CAR-T cells [Internet]. France Lymphome Espoir. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>
13. Collecte par leucaphérèse – NetCancer [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://netcancer.net/car-t-cell/collecte-par-leucapherese/>
14. EUR-Lex - 32007R1394 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>
15. kymriah-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf)
16. yescarta-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fr.pdf)
17. Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil - Déclaration de la Commission [Internet]. 106, 32001L0018 avr 17, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj/fra>
18. Directive 2000/54/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail (septième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE) [Internet]. 262, 32000L0054 oct 17, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/54/oj/fra>
19. Article D532-3 - Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024587634/2011-09-26](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024587634/2011-09-26)
20. Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement

modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000038962821/2019-08-21/#LEGIARTI000038962821>

21. KYMRIAHA - LDGCB (tisagenlecleucel) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3262259/fr/kymriah-ldgcb-tisagenlecleucel](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262259/fr/kymriah-ldgcb-tisagenlecleucel)
22. YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3262244/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262244/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel)
23. Arrêté du 8 juillet 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 - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038757777>
24. Arrêté du 20 décembre 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 - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039667256>
25. 2020 : Le parcours de soins du patient dans le cadre des CAR T-cell [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/59-car-t-cells/3216-2020-the-care-process-of-patient-receiving-car-t-cell-therapy-guidelines-from-the-francophone-society-of-bone-marrow-transplantation-and-cellular-therapy-sfgm-tc>
26. 2020 : Mutualisation des outils de qualité pour les cellules CAR-T [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/59-car-t-cells/3231-2020-mutualisation-des-outils-de-qualite-pour-les-cellules-car-t>
27. Yang H, Hao Y, Chai X, Qi CZ, Wu EQ. Estimation of total costs in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma receiving tisagenlecleucel from a US hospital's perspective. *J Med Econ.* sept 2020;23(9):1016- 24.

28. Lyman GH, Nguyen A, Snyder S, Gitlin M, Chung KC. Economic Evaluation of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy by Site of Care Among Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 1 avr 2020;3(4):e202072.
29. Notice technique Campagne tarifaire 2019 | Publication ATIH [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/notice-technique-campagne-tarifaire-2019>
30. Han L, Gao Q, Zhou K, Zhou J, Yin Q, Fang B, et al. The clinical study of anti-bcma car-t with humanized single-domain antibody. *Cytotherapy*. 1 mai 2020;22(5, Supplement):S18.
31. Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood*. 29 sept 2016;128(13):1688- 700.
32. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, Rose JJ, Wang M, Lam N, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 1 août 2018;36(22):2267- 80.
33. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, Lancaster E, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *J Clin Invest*. 21 mars 2019;129(6):2210- 21.
34. Mirzaei HR, Rodriguez A, Shepphird J, Brown CE, Badie B. Chimeric Antigen Receptors T Cell Therapy in Solid Tumor: Challenges and Clinical Applications. *Front Immunol* [Internet]. 22 déc 2017 [cité 4 mai 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744011/>
35. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 1 juill 2011;17(13):4550- 7.
36. Wang C-M, Wu Z-Q, Wang Y, Guo Y-L, Dai H-R, Wang X-H, et al. Autologous T Cells Expressing CD30 Chimeric Antigen Receptors for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Open-Label Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2017;23(5):1156- 66.
37. Ramos CA, Ballard B, Zhang H, Dakhova O, Gee AP, Mei Z, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirection lymphocytes. *J Clin Invest*. 1 sept 2017;127(9):3462- 71.

38. Fiorenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, Turtle CJ, Roth JA. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transplantation*. sept 2020;55(9):1706- 15.
39. de Lima Lopes G, Nahas GR. Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price. *Chin Clin Oncol*. avr 2018;7(2):21.
40. 400b3ea4affbcda29534f21ad84ae668.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur:  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/09/400b3ea4affbcda29534f21ad84ae668.pdf>
41. KarMMa Trial Results for Ide-Cel in Refractory Myeloma Show Favorable Efficacy [Internet]. *Cancer Network*. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur:  
<https://www.cancernetwork.com/view/karmma-trial-results-for-ide-cel-in-refractory-myeloma-show-favorable-efficacy>
42. Cellules CAR-T allogéniques (UCART) – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur:  
<http://www.academie-medecine.fr/cellules-car-t-allogeniques-ucart/>
43. Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P. Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR T-Cells) for Cancer Immunotherapy – Moving Target for Industry? *Pharm Res* [Internet]. 2018 [cité 4 mai 2021];35(8). Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5982434/>
44. 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).
45. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. janv 2018;24(1):20- 8.

# Annexe I : Questionnaire pour l'état des lieux national du circuit des CarT-cells

## Enquête :

### "État des lieux nationale du circuit des CarT-cells"

- 1) **Commande et validation pharmaceutique : sont-ils fait par le même pharmacien ?**

Oui  
 Non

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 2) **Existence d'une infirmière coordinatrice ?**

Oui  
 Non

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 3) **Prélèvement des lymphocytes T (aphérèse) du patient :**

- a. **Lieu du prélèvement :** Click or tap here to enter text.  
b. **Fait par :** Click or tap here to enter text.

Remarques : Click or tap here to enter text.

- 4) **Stockage et envoi des lymphocytes T au laboratoire :**

- a. **Lieu de stockage :** Click or tap here to enter text.  
b. **Stockage et envoi faits par :** Click or tap here to enter text.  
c. **Sous la responsabilité de :** Click or tap here to enter text.

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 5) **Réception des CarT-cell**

- a. **Lieu de la réception :** Click or tap here to enter text.  
b. **Réception faite par :** Click or tap here to enter text.  
c. **Sous la Responsabilité de :** Click or tap here to enter text.

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 6) **Stockage :**

- a. **Ou se situe la cuve d'azote liquide ? :** Click or tap here to enter text.  
b. **Stockage fait par :** Click or tap here to enter text.

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 7) **Validation de l'injection**

- a. **Fait par :** Click or tap here to enter text.  
b. **Par quel(s) moyen(s) ? :** Click or tap here to enter text.  
c. **Comment les autres acteurs sont-ils prévenus ? :** Click or tap here to enter text.  
d. **Moyen de traçabilité du « Ok décongélation » :** Click or tap here to enter text.

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 8) **Décongélation de(s) poche(s) :**

- a. **Lieu de la décongélation :** Click or tap here to enter text.  
b. **Réalisé par :** Click or tap here to enter text.  
c. **Moyen utilisé pour la décongélation :** Click or tap here to enter text.  
d. **Dispensation informatique fait par :** Click or tap here to enter text.

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 9) **Transport au service clinique :**

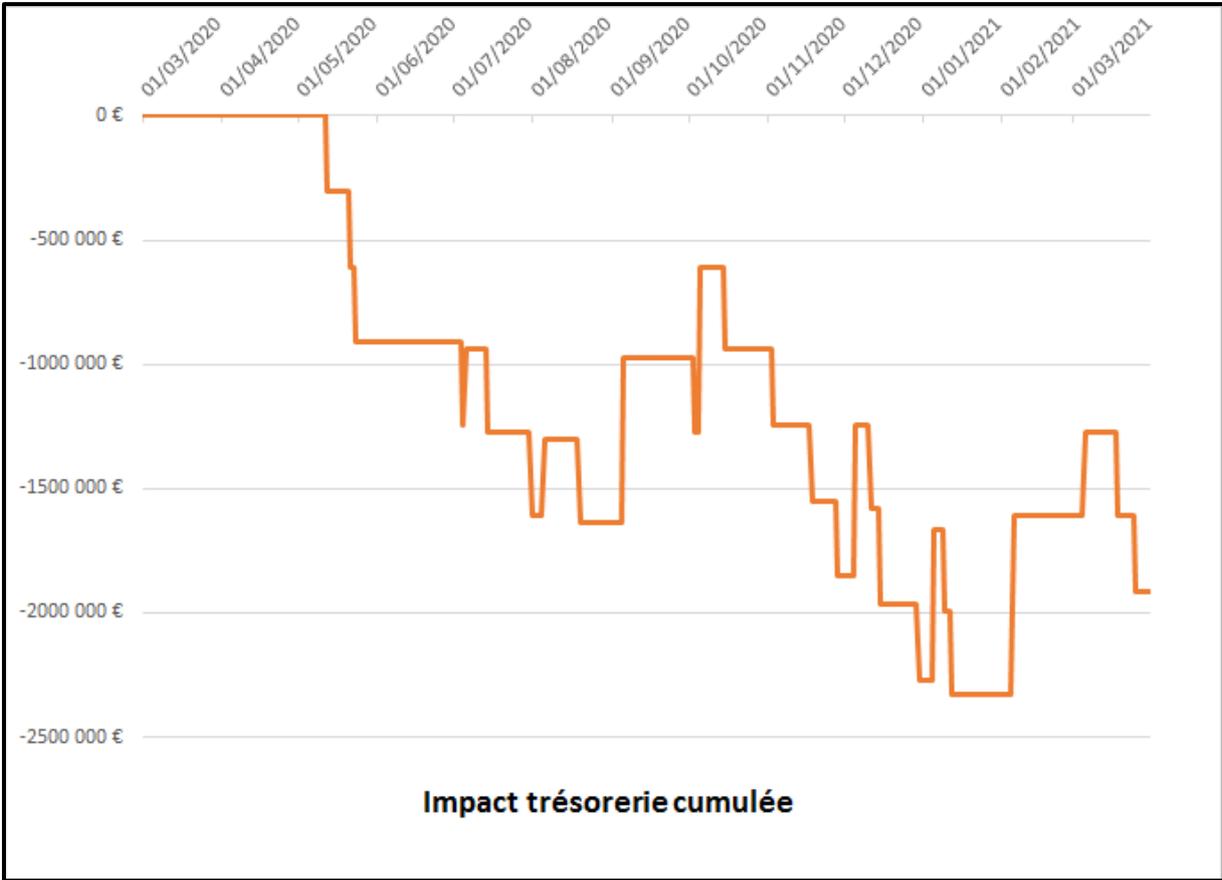
- a. **Fait par :** Click or tap here to enter text.  
b. **Les poches sont transportés dans :** Click or tap here to enter text.

Remarque : Click or tap here to enter text.

- 10) **Télésurveillance de la cuve de stockage des CarT-cell :**

- a. **Système de télésurveillance :** Click or tap here to enter text.  
b. **Gestion de l'astreinte de la télésurveillance par :** Click or tap here to enter text.

**Annexe II : Impact trésorerie cumulée.**



## Annexe III : Comparaison des coûts calculés avec les recettes perçues par l'hôpital.

Patient	Coût totaux prise en charge (€)	Coût d'hospitalisation (€)	Groupe homogène de séjour pour la réinjection (€)	Forfait Soins Intensifs hémato pour la réinjection (€)	Supplément Séjour Réanimation (€)	Somme des recettes (€)
1	34 236,95	20 462,59	8 254,22	8 485,68		16 739,90
2	166 598,42	68 216,59	24 687,03	2 828,56	19 384,62	46 900,21
3	53 563,80	30 548,59	14 239,62	8 485,68		22 725,30
4	51 352,24	28 386,59	14 239,62	12 930,56		27 170,18
5	15 135,91	35 087,59	14 239,62	8 081,60		22 321,22
6	55 422,88	34 731,59	14 239,62	4 848,96	1 212,24	20 300,82
7	109 685,68	88 551,59	8 254,22	15 355,04		23 609,26
8	62 167,85	33 832,59	14 239,62	11 718,32		25 957,94
9	98 342,85	61 585,59	14 239,62	10 102,00		24 341,62
10	51 095,54	35 402,59	8 254,22	6 465,28		14 719,50

## Annexe IV : Détails des coûts et de survie par patient

Variables	Patient				
	1	2	3	4	5
Type de CarT-cells	KYMRIAH®	KYMRIAH®	YESCARTA®	YESCARTA®	YESCARTA®
Coût de l'hospitalisation	20462,59	68216,59	30548,59	28386,59	35 087,59
Coût des consultations	885,16	2039,182	667,08	613,67	752,06
Coût de l'imagerie	1449,22	1644,8	1454,41	6473,58	1080,5
Coût de la biologie	5096,035	17827,589	8594,83	6914,62	7248,54
Coût des médicaments	2119,3	69311,98	8178,04	5080,77	2467,12
Coût des dispositifs médicaux	58,03	58,03	58,03	58,03	58,03
Coût des transfusions	351,1	3552,4	547,32	242,32	0
Coût pour le CBA	2662,8	2662,8	2258,94	2258,94	2258,94
Coût pour la CPVRDD	179,32	179,32	179,32	179,32	179,32
Coût pour la traçabilité	288,32	288,32	288,32	288,32	288,32
Coût pour l'ide à domicile	23,6	155,93	127,44	194,6	141,6
Coût pour l'amortissement	661,48	661,48	661,48	661,48	661,48
<b>Total des coûts</b>	<b>34236,955</b>	<b>166598,421</b>	<b>53563,8</b>	<b>51352,24</b>	<b>15135,91</b>

<b>Réponse complète à 3 mois</b>	non	non	oui	oui	oui
<b>Réponse complète à 6 mois</b>	non	non	oui	oui	oui
<b>Survie globale à 6 mois</b>	oui	non	oui	oui	oui

<b>Variables</b>	<b>Id patient</b>				
	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Type de CarT-cells</b>	YESCARTA®	KYMRIAH®	KYMRIAH®	KYMRIAH®	KYMRIAH®
<b>Coût de l'hospitalisation</b>	34731,59	88551,59	38832,59	61585,59	35402,59
<b>Coût des consultations</b>	494,78	797,17	722,29	1167,92	693,49
<b>Coût de l'imagerie</b>	1056,04	1409,48	1454,31	973,85	893,57
<b>Coût de la biologie</b>	9546,242	14324,152	11856,34	14369,06	7470,144
<b>Coût des médicaments</b>	5979,78	654,22	4957,12	14779,44	2549,66
<b>Coût des dispositifs médicaux</b>	58,03	58,03	24,6	58,03	58,03
<b>Coût des transfusions</b>	121,16	0	1399,64	1579,28	0
<b>Coût pour le CBA</b>	2258,94	2662,8	2662,8	2662,8	2662,8
<b>Coût pour la CPVRDD</b>	179,32	179,32	179,32	179,32	179,32

<b>Coût pour la traçabilité</b>	288,32	288,32	288,32	288,32	288,32
<b>Coût pour l'ide à domicile</b>	47,2	99,12	129,04	37,76	236,14
<b>Coût pour l'amortissement</b>	661,48	661,48	661,48	661,48	661,48
<b>Total des coûts</b>	55422,882	109685,682	63167,85	98342,85	51095,544
<b>Réponse complète à 3 mois</b>	non	oui	oui	non	non
<b>Réponse complète à 6 mois</b>	non	non	oui	non	non
<b>Survie globale à 6 mois</b>	oui	oui	oui	non	oui

## Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Résumé :

L'apparition des CarT-cells a donné de l'espoir dans la prise en charge des patients atteints de LDGC B r/r et LAL B r/r. Les patients reçoivent une cure de cellules CarT-cells, obtenues à partir de leurs propres lymphocytes T. L'injection des CarT-cells a lieu après une chimiothérapie dite lymphodéplétive (composée de Cyclophosphamide et de Fludarabine) en hospitalisation. Cette nouveauté dans les thérapeutiques oncologiques a entraîné une adaptation sur de nombreux secteurs hospitaliers, notamment la pharmacie, les Centres de Thérapie Cellulaire et les services de soins. Une enquête nationale sur le circuit des CarT-cells a été conduite et les résultats sont présentés dans ce travail.

Au vu du prix d'achat non négligeable de ces traitements, nous nous sommes interrogés sur le coût de la prise en charge du patient traité par les CarT-cells. Pour cela nous avons réalisé une étude médico-économique afin d'estimer le coût moyen par patient de la RCP à 6 mois post-injection. Deux types de ressources ont été relevés, des ressources à coûts constants (par exemple le coût de traçabilité des données des patients sur les plateformes dédiées) et des ressources à coûts variables (par exemple le coût des médicaments ou encore de l'hospitalisation des patients).

Mots-clés :

- CarT-cells
- Coût moyen de prise de en charge
- Micro-costing
- LDGC B
- LAL B