



**HAL**  
open science

# Les CAR-T Cells en Onco-Hématologie : perspectives de mise en place dans un Centre Hospitalier

Margaux Malassigné

► **To cite this version:**

Margaux Malassigné. Les CAR-T Cells en Onco-Hématologie : perspectives de mise en place dans un Centre Hospitalier. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03430409

**HAL Id: dumas-03430409**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03430409>**

Submitted on 16 Nov 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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°113

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **MALASSIGNÉ Margaux**

Née le 10 avril 1993 à Montpellier

Le 01 octobre 2021 à Bordeaux

**LES CAR-T CELLS EN ONCO-  
HEMATOLOGIE : PERSPECTIVES DE  
MISE EN PLACE DANS UN CENTRE  
HOSPITALIER**

**Directeur de Thèse :**

Monsieur le Docteur Christophe BURTIN

Membres du jury :

Mme CRAUSTE-MANCIET Sylvie  
M. DUPUIS Antoine  
Mme MADELAINE Isabelle  
M. PERARD Baptiste  
M. GROS François-Xavier

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Praticien Hospitalier  
Assistant Spécialiste  
Praticien Hospitalier

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge



## **REMERCIEMENTS**

### **A Madame la Présidente du Jury,**

Le Professeur Sylvie Crauste-Manciet,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements au cours de mon internat qui m'ont beaucoup apporté mais également pour votre investissement auprès des étudiants. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Directeur de Thèse,**

Le Docteur Christophe Burtin,

Tu m'as proposé ce sujet de thèse et je n'aurai pu espérer mieux. Ce sujet m'a passionné ! Je te remercie sincèrement pour tout le savoir que tu m'as transmis et pour ta confiance. Merci pour ton calme, ta patience et ton investissement, c'est un réel plaisir de travailler à tes côtés et je suis très heureuse que cela continue !

### **Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur Antoine Dupuis,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Isabelle Madelaine,

Merci d'avoir accepté d'être membre de vous jury sur ce sujet que vous connaissez bien. Merci également de nous avoir fait découvrir le monde des CAR-T Cells lors de notre visite à l'Hôpital Saint-Louis. Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Baptiste Perard,

Merci pour ton aide et pour tous tes conseils sur ce travail. Tu m'as fait découvrir toute la complexité de l'hématologie et cela m'a passionné. Merci d'avoir toujours pris le temps et merci pour ton engouement sur ce projet. Ce fut un réel plaisir d'avoir pu travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur François-Xavier Gros

Je vous remercie d'avoir accepté aussi spontanément de faire parti de mon jury de thèse. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler,**

**A l'équipe du Centre Hospitalier de la Côte Basque,**

Aux pharmaciens,

A Anne, Audrey, Cedrik, Christophe, Frank, Lucie, Marie-Céline, Olivia, Rajaa, Sandra,  
Merci de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait, c'est un plaisir tous les jours de travailler  
avec une équipe comme la vôtre. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et merci de me  
donner la chance de continuer à vos cotés

Marie-Céline, merci pour tous tes conseils pour cette thèse et pour ta relecture, merci pour ton  
dynamisme et tes idées à cent à l'heure !

A mes co-internes du semestre, Mathilde et Ugo,

A toute l'équipe de la pharmacie, Angèle, Argitxu Céline, Christine, Domitille, Elise, Elix,  
Elodie, Florence, Intza, Jérôme, Laure, Lolotte, Maïder, MaPi, Maritxu, Martine, Maylis,  
Méline, Nathalie, Patricia, Pierre, Sandra, Stéphanie Vincent, et tous les autres !

Merci pour ces deux semestres, vous êtes une super équipe et c'est un plaisir de travailler  
avec vous !

A Mme Dubroca, merci pour votre aide et votre disponibilité pour mes analyses statistiques.

**A l'équipe l'Institut Bergonié**

A Catherine, merci pour tout ce que vous m'avez appris. J'ai eu la chance de pouvoir  
travailler avec vous pendant un semestre et quel plaisir ce fut ! Merci pour votre énergie et  
pour votre humour !

A Manon, merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant ce semestre, merci pour ta bonne  
humeur et tes idées plein la tête !

A Barbara, à Edwige, à Emilie, à Sandra et à Laura ; merci pour ce stage, pour ce que vous  
m'avez appris, et pour votre confiance.

A tous les préparateurs, merci pour ce super semestre passé avec vous !!

### **A l'équipe du Centre Hospitalier de Dax**

A Anne, tu m'as fait découvrir la Sté et les DM, un domaine tout nouveau pour moi ! Merci pour ce que tu m'as appris.

Merci à l'équipe de la pharmacie et aux pharmaciens, et bien sûr à l'équipe de la Sté ! Merci à tous pour votre gentillesse et votre générosité, c'était super de travailler avec vous pendant ce semestre.

### **A l'équipe du Centre Hospitalier Alpes-Léman,**

Merci à toute l'équipe des pharmaciens et des préparateurs de m'avoir si bien accueillis lors de cet inter-CHU en Haute-Savoie. C'est ici qu'a commencé mon attrait pour l'oncologie ! Quel super stage parmi vous ! Je n'en garde que des bons souvenirs, les randonnées, les beignets de patates, les cours de zumba, ... Mille merci pour votre gentillesse et pour tous ces bons moments. Merci à mes super co-internes Jeannice et Agathe, on va réussir à se l'organiser ce week-end j'en suis sûre !

### **Aux équipes du CHU de Bordeaux,**

Aux équipes de la PUI de l'hôpital Pellegrin et de l'Hôpital Haut-Lévêque, aux pharmaciens et aux préparateurs.

A Sarah Djabarouti, merci de m'avoir transmis votre attrait pour les essais cliniques que j'ai conservé tout au long de mon internat.

### **Au Pr Saux,**

Merci pour votre investissement auprès des étudiants en tant que coordonnateur depuis toutes ces années, et d'avoir toujours fait passer leurs intérêts d'abord. Je garderais un très bon souvenir de ces 3 ans pendant lesquels nous avons travaillé ensemble.

**A mes Co-VP pendant ces trois mandats**, Charlotte, Micka, Chloé, Marie-Sophie, c'était super de pouvoir travailler avec vous pendant ces trois ans, à toutes ces soirées interminables à débriefer sur les CRAP, les pré-CRAP et autres commissions !

## **A ma famille,**

A mes parents,

Merci pour votre soutien et vos encouragements depuis toutes années, vous avez toujours été présent pour moi quoi qu'il arrive. Merci d'avoir toujours cru en moi et pour tout l'amour que vous m'avez donné. Merci de m'avoir transmis ces valeurs si chères à mes yeux. Si je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui c'est grâce à vous et je ne pourrais jamais vous remercier assez pour cela. Vous m'avez permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles et je suis émue et fière aujourd'hui de pouvoir enfin partager ce moment si important avec vous.

A ma Maman, tu as toujours été là pour me soutenir dans tous mes choix et mes décisions. Merci pour ta douceur de maman et pour tous nos moments de complicité. Je sais la chance que j'ai d'avoir une maman comme toi.

A mon Papa, merci d'avoir toujours été là pour moi pendant toutes ces années parfois même à l'autre bout de la planète. Mais on le sait, la distance c'est notre force ! Tu es un Papa en or, merci pour tous ces souvenirs que l'on se crée et qui nous sont chers.

A ma belle-mère, Sandrine, merci de nous considérer comme tes filles et pour tout ce que tu fais pour nous. Merci pour ta générosité sans limite et ta gentillesse. Merci d'être toujours là pour moi.

A ma fratrie, car je sais la chance que nous avons d'être aussi proches et je savoure chaque moment que nous passons ensemble et qui sont si précieux pour moi,

A ma sœur Louise, Merci d'être toujours là pour moi, merci pour ton soutien et tes conseils et ce quel que soit le moment du jour ou de la nuit, pour tous ces fous rires et pour tout cet amour. Tu m'impressionnes par la personne que tu es et que tu deviens, je suis si fière d'être ta sœur.

A mon frère Matthias, mon petit frère déjà plus grand que moi ! Du haut de tes 13 ans tu fais déjà preuve d'une empathie qui m'impressionne, toujours à l'écoute de tes sœurs et toujours là pour nous faire rire. Merci d'être un petit frère si génial.

PS : Je t'attends pour venir apprendre à surfer !!

A mes grands-parents maternels,

Je sais que je peux compter sur vous quoi qu'il arrive. Merci pour votre bienveillance et votre ouverture d'esprit car je sais que je peux parler de tout avec vous. Merci d'être là et de me soutenir, merci pour tout l'amour que vous me donnez chaque jour. Merci d'être là pour partager ce moment tant attendu ensemble.

A mon Papi chéri, mon plus fidèle relecteur de cette thèse ! Merci d'avoir pris le temps et t'être appliqué à relire avec attention et intérêt ma thèse, cela m'a fait tellement plaisir.

A ma Mamie adorée, merci d'être une Mamie si attentionnée et toujours aux petits soins pour moi. Merci tes encouragements et ton regard si bienveillant.

A mes grands-parents paternels,

Merci d'être là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi, cela me fait plaisir que vous soyez présents. Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble et tous ces souvenirs d'enfance que je garde gravé dans ma mémoire, de la faïencerie jusqu'à Huchepie. Merci pour toutes vos petites attentions et vos sms qui me touchent à chaque fois énormément.

A Daddy, et voilà ta pharmacienne préférée est enfin diplômée, tu peux officiellement me demander tous les conseils que tu veux je répondrais toujours présente !

A, Mamie-Blanche, merci pour ta bonne humeur et ta positivité inébranlable

A Hervé et Elodie,

A mon parrain et à ma tante, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci pour votre soutien et pour votre générosité. Merci pour tout ce que vous faites pour la famille. A tous ces moments passés ensemble, à nos repas de famille qui s'étoffent de plus en plus au fil des années ! Merci d'être là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

A mes tantes, Caroline, Dorothée et Elodie,

Car même si l'on se voit peu, cela me fait toujours très plaisir de vous voir

A mes cousins et cousines

A Jeanne et Pénélope,

Depuis les concerts de Maître Gims, jusqu'aux soirées endiablées et bien sûr à tous les repas de famille où les 4 cousines ont fait la « pantomime » et à tous ceux à venir ! Merci mes cousines chéries pour tous ces moments partagés et pour tous ces fous rires.



A Salomé, Elias, Solène, Alice et Charlie

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, aux vacances passées au Clion sur Mer jusqu'à Annecy en passant par l'Australie !

A Eric,

Merci pour ta générosité et ton accueil à Ginestas !

A Christine et Thalie,

Merci d'avoir toujours été présentes (de jour comme de nuit !) depuis toutes ces années, merci pour vos conseils et merci d'être là aujourd'hui.

A Jean-Claude et Catherine,

Merci pour votre gentillesse.

A Valérie et Serban,

Merci de m'avoir aussi bien acceptée et intégrée au sein de votre famille. Merci pour tout ce que vous faites pour Pierre et pour moi. Serban merci pour votre humour, Valérie merci pour votre énergie et vos petites attentions.

A Alain et Mirentchu, à Céline, Christelle et Bogdan,

Merci pour votre gentillesse et votre générosité, merci de m'avoir accueilli dans votre famille comme vous l'avez fait.

**A mes amis,**

A mes amis du lycée,

Merci pour votre amitié toujours aussi forte depuis nos années lycées. A tous ces moments passés tous ensemble au lycée, pendant nos voyages aux quatre coins de l'Europe, à tous nos week-end à Bordeaux, à Paris, à Nantes, à Fouras et au Pays Basque !

A cette amitié si forte et si importante pour moi. Je sais la chance que j'ai d'avoir des amis comme vous et car « On sait qu'on s'a ! » et ça, ça n'a pas de prix pour moi !

A Anna, pour ton grand cœur et ta passion pour les karaokés mais surtout à la soirée karaoké à Nantes avec Céline Dion !!

A Alexandre, j'ai le souvenir de cette chanson de Barbara que nous avons chanté à tue-tête à Paris un week-end entier et j'en ris encore ! Merci pour ton humour et ton sourire inversé !

A Cécile, pour ta douceur et ta positivité, à ce même karaoké, à ce week-end mémorable au manoir, et au jambon !

A Éliisa, pour ton grain de folie et ta bonne humeur inébranlable !

A Enzo, pour les discussions politiques et tes cours de yoga, et pour notre passion commune pour Maître Gims !

A Leila, Glups33, pour ton humour et pour tous ces bons souvenirs !

A Marine, pour ton oreille attentive et ta bienveillance. Merci de m'avoir accueilli à Lyon, à Paris, et bientôt à Nantes ! Et bien sûr merci à Maxime et à ses charmantes chemises !

A Maylis, pour ton énergie, pour nos discussions philosophiques sur la vie ! Toujours prête à faire milles et unes activités, merci d'être toujours là !

A Nicolas, mais qu'est-ce qu'on ferait sans toi ! Merci de nous faire rire et de penser à tout (même aux moustiques !)

A Viktor, pour les quatre cents coups aux années lycée, merci pour tous ces rires et toutes ces soirées, merci pour ta générosité !

A Chloé, à nos années VP, à nos soirées, à nos escapades lyonnaises, merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour tout ceux à venir !

A Marie, à ces week-end et ces soirées souvent organisées au dernier moment, aux fajitas, à la burrata et j'en passe !! Parce qu'à chaque fois c'est comme si on s'était quitté la veille, merci d'être là.

A mes copines d'amour Bénédicte, Estelle, Hortense, Mathilda, à toutes ces années passées ensemble à la fac, à toutes les soirées étudiantes, tous nos week-end passés ensemble. J'ai des moments plein la tête avec vous et je sais que ce n'est pas prêt de s'arrêter !

Et bien sûr, à Pierre,

Pour ton soutien depuis toutes ces années et pour la force que tu me donnes au quotidien.

Merci de me faire rire chaque jour, merci pour ta générosité et ton empathie. Merci pour la vie que nous construisons ensemble et pour tous nos projets.

A tous les merveilleux moments passés et à venir, et à notre avenir.

---

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES .....	10
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX .....	14
LISTE DES ANNEXES .....	15
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION.....	18
PARTIE 1 – LES CAR-T CELLS, UNE INNOVATION DE RUPTURE .....	20
<b>I. PRINCIPE ET FONCTIONNEMENT DES CAR-T CELLS .....</b>	<b>20</b>
I.1. DEFINITION .....	20
I.2. HISTORIQUE .....	20
I.3. PRINCIPE DE L’IMMUNITE ANTI-TUMORALE.....	21
I.3.1. <i>Le lymphocyte T</i> .....	22
I.3.2. <i>Le premier signal d’activation</i> .....	22
I.3.3. <i>Le second signal</i> .....	23
I.3.4. <i>L’activation du lymphocyte T</i> .....	23
I.4. MECANISME D’ACTION DES CAR-T CELLS .....	24
I.5. STRUCTURE .....	25
I.5.1. <i>Le domaine extracellulaire</i> .....	25
I.5.2. <i>Le domaine intracellulaire</i> .....	26
I.5.3. <i>Le domaine transmembranaire</i> .....	26
I.6. LES DIFFERENTES GENERATIONS DE CAR-T CELLS .....	26
I.6.1. <i>Première génération</i> .....	26
I.6.2. <i>Deuxième génération</i> .....	27
I.6.3. <i>Troisième génération</i> .....	27
I.6.4. <i>Quatrième génération</i> .....	27
I.7. PRODUCTION DES CELLULES CAR-T.....	28
I.7.1. <i>Leucaphérèse</i> .....	29
I.7.2. <i>Sélection des cellules et transport</i> .....	30
I.7.3. <i>Culture et activation des cellules isolées</i> .....	30
I.7.4. <i>Transfert du gène codant pour les CAR-T Cells</i> .....	31
I.7.5. <i>Expansion in vitro</i> .....	32
I.7.6. <i>Contrôle qualité et cryopréservation</i> .....	33
<b>II. SPECIALITES DISPONIBLES ET ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>34</b>
II.1. MEDICAMENTS AYANT L’AMM SUR LE MARCHE FRANÇAIS .....	34
II.1.1. <i>Mécanisme d’action</i> .....	34
II.1.2. <i>Indications</i> .....	34
II.1.3. <i>Posologie</i> .....	35
II.1.4. <i>Conditionnement</i> .....	36
II.1.5. <i>Prémédication et surveillance</i> .....	37
II.1.6. <i>Mode d’administration</i> .....	37
II.2. EFFETS INDESIRABLES SPECIFIQUES, SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE .....	38
II.2.1. <i>Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS)</i> .....	38
II.2.2. <i>Toxicité neurologique</i> .....	39

II.2.3.	<i>Effet “on-target/off-tumor”</i> .....	40
II.2.4.	<i>Syndrome d’Activation Macrophagique</i> .....	41
II.3.	ÉTATS DES LIEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE .....	42
II.3.1.	<i>Études pivots dans le lymphome b diffus à grandes cellules</i> .....	42
II.3.2.	<i>Essais cliniques de phase III ouverts en France</i> .....	50
II.3.3.	<i>Perspectives</i> .....	52
<b>III.</b>	<b>ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ECONOMIQUES</b> .....	<b>57</b>
III.1.	PARTIE REGLEMENTAIRE .....	57
III.1.1.	<i>Prérequis</i> .....	57
III.1.2.	<i>Textes réglementaires encadrants les CAR-T Cells</i> .....	57
III.1.3.	<i>Autorisations requises</i> .....	59
III.1.4.	<i>Accréditation et certification nécessaire</i> .....	60
III.1.5.	<i>Recommandations des sociétés savantes</i> .....	63
III.2.	PARTIE ÉCONOMIQUE : MODE DE FINANCEMENT DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ : PRINCIPE ET APPLICATION AUX CAR-T CELLS .....	65
III.2.1.	<i>Principe du financement des établissements de santé</i> .....	65
III.2.2.	<i>Coût des CAR-T Cells</i> .....	68
III.2.3.	<i>Modalités de prise en charge des CAR-T Cells</i> .....	69
III.2.4.	<i>Conditions de prise en charge</i> .....	70
<b>IV.</b>	<b>LE CIRCUIT HOSPITALIER DES CAR-T CELLS, UN CIRCUIT COMPLEXE ET EXIGEANT</b> .....	<b>71</b>
IV.1.	DESCRIPTION GÉNÉRALE DU CIRCUIT .....	72
IV.1.1.	<i>Identification et inclusion du patient</i> .....	72
IV.1.2.	<i>Commande</i> .....	72
IV.1.3.	<i>Leucaphérèse</i> .....	72
IV.1.4.	<i>Conditionnement pour envoi</i> .....	73
IV.1.5.	<i>Envoi au laboratoire pharmaceutique et production du CAR-T Cells</i> .....	73
IV.1.6.	<i>Réception</i> .....	74
IV.1.7.	<i>Stockage</i> .....	74
IV.1.8.	<i>Décongélation et administration</i> .....	76
IV.1.9.	<i>Élimination des déchets</i> .....	76
IV.2.	LES TROIS TYPES DE CIRCUIT HOSPITALIER DES MTI EN FRANCE .....	76
IV.2.1.	<i>Circuit via l’Unité de Thérapie cellulaire (UTC)</i> .....	77
IV.2.2.	<i>Circuit via la PUI</i> .....	78
IV.2.3.	<i>Contrat de sous-traitance</i> .....	79
<b>PARTIE 2 – ÉTUDE DE FAISABILITÉ DE LA MISE EN PLACE D’UNE ACTIVITÉ DE CAR-T CELLS AU CENTRE HOSPITALIER DE LA CÔTE BASQUE (CHCB)</b> .....		<b>80</b>
<b>I.</b>	<b>CONTEXTE</b> .....	<b>80</b>
I.1.	INTRODUCTION .....	80
I.2.	PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE L’ÉTABLISSEMENT .....	80
I.3.	SITUATION GÉOGRAPHIQUE .....	81
I.4.	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES .....	82
I.4.1.	<i>Un territoire dense et attractif</i> .....	82
I.4.2.	<i>Une population âgée</i> .....	82
I.5.	LE SERVICE D’HÉMATOLOGIE DU CHCB .....	82
I.5.1.	<i>Activité</i> .....	82
I.5.2.	<i>Positionnement national</i> .....	83
I.6.	LE SERVICE DE RECHERCHE CLINIQUE .....	83
I.7.	LES CENTRES CAR-T CELLS EN FRANCE .....	84
<b>II.</b>	<b>EVALUATION RETROSPECTIVE DES PATIENTS ÉLIGIBLES A UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS</b> .....	<b>85</b>

II.1.	OBJECTIF .....	85
II.2.	MATERIEL ET METHODE .....	85
II.2.1.	<i>Schéma de l'étude</i> .....	85
II.2.2.	<i>Période d'étude</i> .....	85
II.2.3.	<i>Protocole de Recherche</i> .....	86
II.2.4.	<i>Critères d'inclusion</i> .....	86
II.2.5.	<i>Sources de données utilisées pour la constitution du recueil initial</i> .....	87
II.2.6.	<i>Classification des patients constituant le recueil initial</i> .....	88
II.2.7.	<i>Classification des patients identifiés éligibles au traitement</i> .....	88
II.2.8.	<i>Données recueillies des patients éligibles au traitement par CAR-T Cells</i> .....	89
II.2.9.	<i>Analyse statistique</i> .....	89
II.3.	CRITERES D'EVALUATION .....	90
II.3.1.	<i>Critère d'évaluation principale</i> .....	90
II.3.2.	<i>Critères d'évaluation secondaires</i> .....	90
II.4.	RESULTATS .....	90
II.4.1.	<i>Recueil initial de patients et liste des patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells</i> 90	
II.4.2.	<i>Patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells</i> .....	92
II.4.3.	<i>Patients inclus dans un parcours CAR-T Cells</i> .....	94
II.4.4.	<i>Patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells</i> .....	95
II.4.5.	<i>Analyse de survie</i> .....	96
II.5.	DISCUSSION .....	98
II.5.1.	<i>Avantages et limites de la méthode utilisée</i> .....	98
II.5.2.	<i>Analyse du nombre de patients identifiés éligibles à un traitement par CAR-T Cells</i> ...	100
II.5.3.	<i>Caractéristiques des patients identifiés éligibles à un traitement par CAR-T Cells</i> .....	100
II.5.4.	<i>Patients inclus dans un parcours CAR-T Cells</i> .....	101
II.5.5.	<i>Patients non inclus dans un parcours de traitement par CAR-T Cells</i> .....	102
II.5.6.	<i>Analyse de survie</i> .....	103
II.5.7.	<i>Points forts et limites de l'étude</i> .....	103
<b>III.</b>	<b>EVALUATION DES STRUCTURES EXISTANTES .....</b>	<b>104</b>
III.1.	OBJECTIF .....	104
III.2.	METHODE .....	104
III.3.	RESULTATS .....	104
III.4.	DISCUSSION.....	106
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>106</b>
IV.1.	OUVERTURE DES INDICATIONS .....	107
IV.2.	QUELLES PERSPECTIVES AU CHCB POUR LES CAR-T CELLS ? .....	109
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>111</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>113</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>119</b>
	<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>126</b>

---

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Synapse immunologique.....	21
Figure 2 : Les deux signaux de co-stimulation du lymphocyte T .....	22
Figure 3 : Principe du récepteur chimérique : Chimeric Antigen Receptor (CAR)(2) .....	25
Figure 4 : Les différentes générations de CAR-T Cells .....	26
Figure 5 : Circuit de production des CAR-T Cells.....	28
Figure 6 : La leucaphérèse .....	29
Figure 7 : stratégie virale.....	31
Figure 8 : Stratégie non virale .....	31
Figure 9 : Taux de réponse global lors de l'analyse primaire des patients traités dans l'étude ZUMA-1.(24) .....	44
Figure 10 : Survie globale chez les 108 patients de l'analyse actualisée de ZUMA-1.....	44
Figure 11 : Survie sans progression - Etude TRANSCEND NHL 001 .....	49
Figure 12 : Survie Globale - Etude TRANSCEND NHL 001 .....	49
Figure 13 : Données issues du PGR de YESCARTA®(51) .....	61
Figure 14 : Construction des GHM et GHS (sourceLa tarification à l'activité - Equipe de la MT2A - Ministère de la Santé) .....	67
Figure 15 : Acteurs impliqués dans le circuit CAR-T Cells .....	71
Figure 16 : Dryshipper de transport (61).....	75
Figure 17 : Cuve d'azote en phase gazeuse(61).....	75
Figure 18 : Salle de cryogénie au sein d'une PUI (43) .....	79
Figure 19 : Zone d'attractivité du CHCB - Activité de MCO .....	81
Figure 20 : Centres accrédités CAR-T Cells en France .....	84
Figure 21 : Organigramme de l'étude.....	91
Figure 22 : Courbe de survie des patients éligibles aux CAR-T Cells par la méthode de Kaplan-Meier .....	96
Figure 23 : : Courbe de survie des patients inclus dans un parcours CAR-T Cells selon la méthode Kaplan-Meier.....	97
Figure 24 : Courbe de survie des patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells selon la méthode Kaplan-Meier.....	97

---

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Protocoles de conditionnement .....	36
Tableau 2 : Mode d'administration des CAR-T Cells .....	37
Tableau 3 : Classification du CRS et prise en charge selon le l'ASTCT et l'EBMT. ....	39
Tableau 4 : Gradation de la neurotoxicité associée aux CAR-T Cells selon l'ASTCT et l'EBMT .....	40
Tableau 5 : Résultats des essais pivots dans le LBDGC .....	42
Tableau 6 : Critères histologiques d'inclusion des essais BELINDA, ZUMA-7 et TRANSFORM selon la classification OMS 2016. (17)(18)(19)(20).....	51
Tableau 7 : Analyse de coût de Tecartus® réalisée par le maboratoire Gilead .....	69
Tableau 8 : Résultats des extractions réalisées à l'aide des trois outils .....	90
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells.....	92
Tableau 10 : Devenir des patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells .....	93
Tableau 11 : Caractéristiques des patients inclus dans un parcours CAR-T Cells .....	94
Tableau 12 : Caractéristiques des patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells .....	95

---

## **LISTE DES ANNEXES**

---

Annexe 1 : Protocole de recherche ÉliCAR.....	119
Annexe 2 : Note d'information patient .....	123
Annexe 3 : Fiche de recueil de non-opposition de participation du patient.....	124
Annexe 4 : Performance Status selon l'OMS.....	125
Annexe 5 : Score ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) sur 10 points...	125



---

## LISTE DES ABBREVIATIONS

---

AACR : American Association for Cancer Research  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ARN : Acide ribonucléique  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ASTCT : American Society of Transplantation and Cellular Therapy  
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
AUC : Aire sous la courbe  
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication  
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation  
BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière  
BTK : *Bruton Tyrosine Kinase*  
CAR : *Chimeric Antigen Receptor*  
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux  
CE : Commission Européenne  
CEESP : Commission d'Évaluation Économique de Santé Publique  
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé  
CH : Centre Hospitalier  
CHCB : Centre Hospitalier de la Côte Basque  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CIM10 : Classification Internationale des Maladies, 10<sup>e</sup> révision  
CMD : Catégorie Majeure de Diagnostic  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
Cmax : Concentration maximale  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène  
CRS : *Cytokine Release Syndrom*  
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques  
CSP : Code de la Santé Publique  
CT : Commission de la Transparence  
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events  
EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplant Society Registry  
EFS : Établissement Français du Sang  
EHA : European Hematology Association  
FACT : Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy  
FDA : Food and Drug Administration  
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
GHM : Groupe Homogène de Malade  
GHS : Groupe Homogène de Séjour  
HCB : Haut Conseil des Biotechnologies  
IL : Interleukine  
JACIE : Joint Accreditation Committee ISTC EBMT  
JO : Journal Officiel  
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde  
LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules  
LCM : Lymphome à Cellules du Manteau

LES : Liste En Sus  
LLS : Leukemia and Lymphoma Society  
LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B  
LYSARC : Lymphoma Academic Research Organisation  
MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique  
MIGAC : Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation  
MTI : Médicament de Thérapie Innovante  
OGM : Organisme Génétiquement Modifié  
PGR : Plan de Gestion des Risques  
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RC : Réponse Complète  
REMS : Risk Evaluation And Mitigation Strategy  
RP : Reponse Partielle  
RSS : Résumé de Sortie Standardisé  
RSA : Résumé de Sortie Anonymisé  
RUM : Résumé d'Unité Médicale  
scFv : *single chain fragment variable*  
SFGMTC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire  
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique  
SOC : *Standard Of Care*  
T2A ou TAA : Tarification A l'Activité  
TCR : Récepteur des Cellules T  
TH1, TH2 : Lymphocytes T Auxiliaires (« *Helpers* ») 1 et 2  
TRG : Taux de Réponse Global  
UCD : Unité Commune de dispensation  
UTC : Unité de Thérapie Cellulaire

# INTRODUCTION

Le lymphome B diffus fait partie des pathologies hématologiques les plus fréquentes. Son pronostic est plutôt bon pour les patients répondeurs en première ligne. Cependant, 40% des patients rechuteront ou seront réfractaires aux traitements. Pour ces patients, le pronostic est sombre : selon l'étude SCHOLAR-1, leur taux de survie à 2 ans est de seulement 17%. (1) Mais, depuis 2018, de nouveaux traitements ont vu le jour : les CAR-T Cells.

La thérapie cellulaire par CAR-T Cells constitue une nouvelle forme d'immunothérapie. Elle représente une option thérapeutique porteuse d'espoir dans la prise en charge des pathologies hématologiques en rechute ou réfractaires, mais également dans bien d'autres spécialités.

Ce traitement repose sur la modification génétique des propres lymphocytes T d'un patient afin que ceux-ci soient en mesure de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Actuellement, trois CAR-T Cells possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France. Ils sont indiqués dans le traitement d'hémopathies en rechute ou réfractaires telles que le lymphome B diffus, les leucémies aiguës lymphoblastiques et le lymphome du manteau.

De par leur double statut d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM) et de médicament, la logistique associée au circuit des CAR-T Cells est spécifique et réglementée. Elle comprend notamment une conservation et un stockage en cuve d'azote engendrant des risques et des contraintes à ne pas négliger.

Son statut de médicament le place sous responsabilité pharmaceutique. Le pharmacien est donc un acteur majeur de ce circuit : il doit le mettre en place et s'assurer de sa sécurité.

C'est une prise en charge en plein essor et de nombreux essais cliniques sont en cours, laissant deviner un développement important de cette thérapeutique dans les années à venir.

Actuellement, moins d'une trentaine de centres en France proposent ce traitement. Le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) est le centre de recours de prise en charge des hémopathies malignes du Sud-Aquitain, travaillant en collaboration avec le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux. Son activité étant en constante augmentation, une réflexion sur la mise en place de ce circuit a été initiée.

Comment fonctionne ce nouveau traitement et quels sont ses spécificités ? En quoi le circuit des CAR-T Cells diffère-t-il de celui d'un médicament classique ? Serait-il pertinent de mettre en place un tel circuit pour pouvoir proposer ce traitement aux patients du Centre Hospitalier de la Côte Basque ?

Pour répondre à ces questions, nous verrons dans un premier temps les particularités du traitement par CAR-T Cells, les essais cliniques et leurs perspectives ainsi que les exigences réglementaires et relatives à leur circuit.

Puis dans un second temps, seront présentés une analyse rétrospective sur les années 2019 et 2020 de l'éligibilité des patients du service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier de la Côte Basque à un traitement par CAR-T Cells, ainsi qu'une analyse des infrastructures nécessaires à la mise en place de cette activité.

# **PARTIE 1 – LES CAR-T CELLS, UNE INNOVATION DE RUPTURE**

## **I. PRINCIPE ET FONCTIONNEMENT DES CAR-T CELLS**

### **I.1. DEFINITION**

Les CAR-T Cells (pour cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique) sont des lymphocytes T autologues, c'est-à-dire provenant du patient, prélevés puis modifiés génétiquement *in vitro* de manière à leur faire exprimer un récepteur spécifique. Une fois réinjectés au patient, ils sont capables de reconnaître les cellules cancéreuses exprimant le marqueur correspondant, puis d'induire spécifiquement la destruction de ces cellules cancéreuses.

### **I.2. HISTORIQUE**

En 1891, William B. Coley est le premier à envisager d'exploiter le système immunitaire pour traiter le cancer. Il est considéré comme le père de l'immunothérapie.

Puis en 1949, la Leukemia and Lymphoma Society (LLS) est créée par Rudolph et Antoinette Roseler de Villiers ayant perdu leur fils adolescent d'une leucémie en 1944. L'impact de la création de cette société savante s'est immédiatement fait ressentir et a permis des avancées majeures en matière de traitement, qui ont par la suite permis d'ouvrir la voie aux immunothérapies innovantes d'aujourd'hui.

En 1956, E. Donnall Thomas réalise avec succès la première greffe de moelle osseuse. C'est la première fois que le concept de perfuser des cellules à un patient atteint de cancer est évoqué.

En 1953 en France, Georges Mathé réalise avec succès la première greffe de moelle osseuse après irradiation totale pour soigner un patient leucémique.

En 1987, le concept des CAR-T et de « Récepteur d'Antigène Chimérique » est abordé pour la première fois par le Dr Zelig Eshhar.

En 1998, Carl June obtient le financement de la LLS pour développer ses travaux sur l'immunothérapie par les cellules CAR-T, il sera considéré comme le pionnier de l'immunothérapie par CAR-T Cells.

En 2010, la première réussite de traitement par CAR-T Cells d'un patient atteint d'un lymphome est réalisé au National Cancer Institute's Center for Cancer Research.

Un an plus tard, une étude est publiée par l'Université de Pennsylvanie dans laquelle deux des trois patients atteints de leucémie traités par CAR-T Cells ont connu une rémission complète après traitement par CAR-T Cells. Un de ces deux patients est toujours en rémission aujourd'hui. (2)

En 2017, KYMRIA<sup>®</sup> est le premier CAR-T Cells à obtenir l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) dans l'indication des Leucémies Aiguës Lymphoblastique (LAL) B de l'enfant et du jeune adulte.

Le 22 février 2019 c'est au tour de la France de donner son accord : La première AMM pour un CAR-T Cells est donnée pour KYMRIA<sup>®</sup> dans l'indication des LAL B de l'enfant et du jeune adulte puis pour YESCARTA<sup>®</sup> dans le Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC) en rechute ou réfractaire et le lymphome médiastinal diffus en rechute ou réfractaire.

### I.3. PRINCIPE DE L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

L'immunité anti-tumorale est un concept datant du XIX<sup>e</sup> siècle, elle repose sur plusieurs types d'immunité.

Nous nous focaliserons sur celle qui concerne les CAR-T Cells, l'immunité cellulaire. Cette immunité cellulaire est médiée par les lymphocytes T. Pour être actifs ils nécessitent deux principaux signaux qui ont lieu au sein d'une « synapse immunologique » (zone d'interaction entre le lymphocyte et la cellule cible). (3) (4)

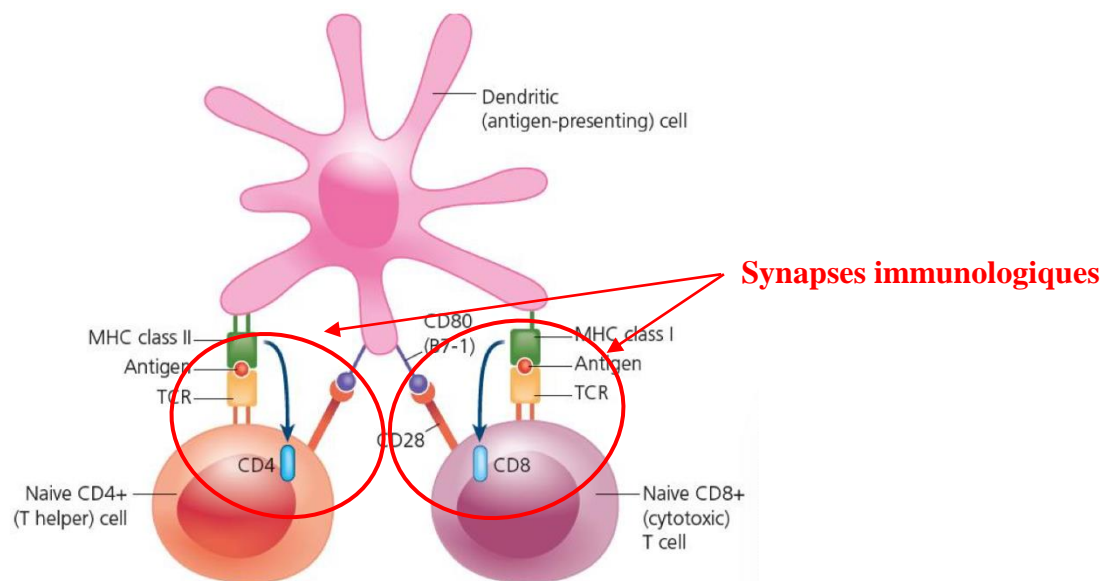


Figure 1 : Synapse immunologique

### I.3.1. LE LYMPHOCYTE T

C'est une cellule essentielle du système immunitaire permettant d'amplifier ou de freiner la réponse immunitaire. Il existe plusieurs types de lymphocytes T dont les LT-CD8+ ou lymphocytes T cytotoxiques ; et les LT-CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires (ou *helper*). Ils sont caractérisés par l'expression du CD3 ainsi que par un récepteur transmembranaire spécifique, le Récepteur des Cellules T (TCR).

C'est ce TCR qui est directement impliqué dans la reconnaissance antigénique. Il est constitué de deux chaînes peptidiques hétérogènes soit  $\alpha\beta$  ; soit  $\gamma\delta$  situées à la surface du lymphocyte T. Les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) vont présenter des fragments peptidiques antigéniques *via* leur Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T qui les reconnaîtront grâce au TCR.

La reconnaissance se fait de manière spécifique, c'est pour cela qu'il existe de multiples TCR.

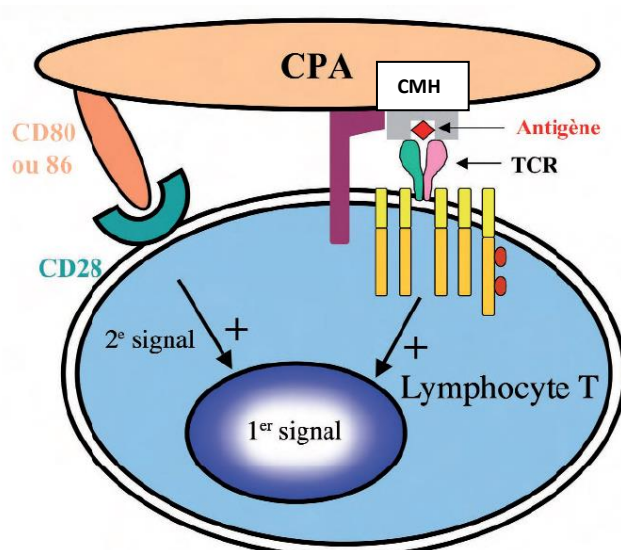


Figure 2 : Les deux signaux de co-stimulation du lymphocyte T

### I.3.2. LE PREMIER SIGNAL D'ACTIVATION

Il correspond à la liaison du TCR au CMH. Un antigène tumoral est présenté au lymphocyte T *via* le CMH, il est ensuite reconnu par le TCR. Suite à cela, le TCR activé s'associe aux chaînes intracellulaires CD3 ( $\alpha$  ;  $\beta$  ;  $\zeta$ ) pour former le « complexe TCR » (TCR-CD3) ce qui va permettre de générer le signal d'activation des lymphocytes T : il active une série de voie de signalisation aboutissant à la traduction de gènes codants pour des protéines impliquées dans la prolifération et l'activité cytotoxique. (5)

Cependant, ce signal est insuffisant pour générer une réponse immune satisfaisante.

### **I.3.3. LE SECOND SIGNAL**

Il est dit de « co-stimulation » et correspond à la liaison entre les récepteurs de co-stimulation présents à la surface des lymphocytes T et leur ligand présent à la surface des CPA (CD28/CD80 ; CD28/CD86 ; etc.)

Il est indispensable à la transmission du signal intracellulaire aboutissant à l'activation du lymphocyte T (4).

Ce signal est essentiel au maintien dans le temps d'une réponse immune efficace.

### **I.3.4. L'ACTIVATION DU LYMPHOCYTE T**

Une fois activés, après avoir reconnu un antigène, les lymphocytes T vont se développer en deux sous-populations : les cellules effectrices et les cellules mémoires. (5)

#### **- Les cellules effectrices**

Elles vont s'opposer à l'expansion de l'antigène. Les lymphocytes T CD4+ interviendront dans la sécrétion de cytokines (IL-2 et IFN gamma pour les lymphocytes T auxiliaires TH1; IL-4, IL-5 et IL-10 pour les TH2) ainsi que dans la réponse humorale *via* l'activation des lymphocytes B.

Les lymphocytes T CD8+ auront une action cytotoxique, ils pourront induire la mort d'une cellule grâce à l'expression de perforines et de sérines protéases.

#### **- Les cellules mémoires**

Elles permettent la « mémoire immunologique », ce qui correspond à une réaction très rapide du système immunitaire s'il rencontre à nouveau un antigène déjà rencontré auparavant.

C'est donc sur cette immunité cellulaire que repose le fonctionnement des CAR-T Cells : Ces médicaments vont induire une réponse spécifique antitumorale T artificielle contre les cellules cancéreuses ciblées.



## I.4. MECANISME D'ACTION DES CAR-T CELLS

Le principe de l'immunothérapie utilisant des CAR-T Cells consiste à l'administration au patient de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés et ayant une activité cytotoxique dirigée contre les cellules cancéreuses. (6) (4)

Pour cela, une séquence génique codant pour un TCR chimérique, le CAR (*Chimeric Antigen Receptor*), est introduite dans les lymphocytes T. Une fois la séquence traduite, le lymphocyte T exprimera ce CAR à sa surface.

Le CAR est donc un TCR génétiquement modifié pour permettre la reconnaissance d'une protéine précise située sur les cellules cancéreuses, c'est un récepteur chimérique spécifique.

Actuellement dans les lymphomes et les leucémies aiguës, le marqueur utilisé est le CD19, un antigène membranaire exprimé exclusivement par les cellules lymphoïdes B matures tumorales et saines.

Ces lymphocytes T modifiés sont alors appelés CAR-T Cells, ce CAR leur permettra de reconnaître les cellules exprimant l'antigène et d'induire l'activation du système immunitaire :

- Activation de la cytotoxicité CAR-T lymphocytaire avec sécrétion de cytokines inflammatoires et de chimiokines
- Prolifération des cellules CAR-T

Cela aboutira à l'apoptose des cellules cibles (exprimant le CD19 ici).

La thérapie par CAR-T Cells combine ainsi la reconnaissance spécifique de l'antigène tumoral par un anticorps avec la capacité cytotoxique propre d'un lymphocyte activé.

## I.5. STRUCTURE

Les CAR sont constitués de trois domaines : un domaine extracellulaire, un domaine intracellulaire, ainsi qu'un domaine transmembranaire. (6) (7) (3)

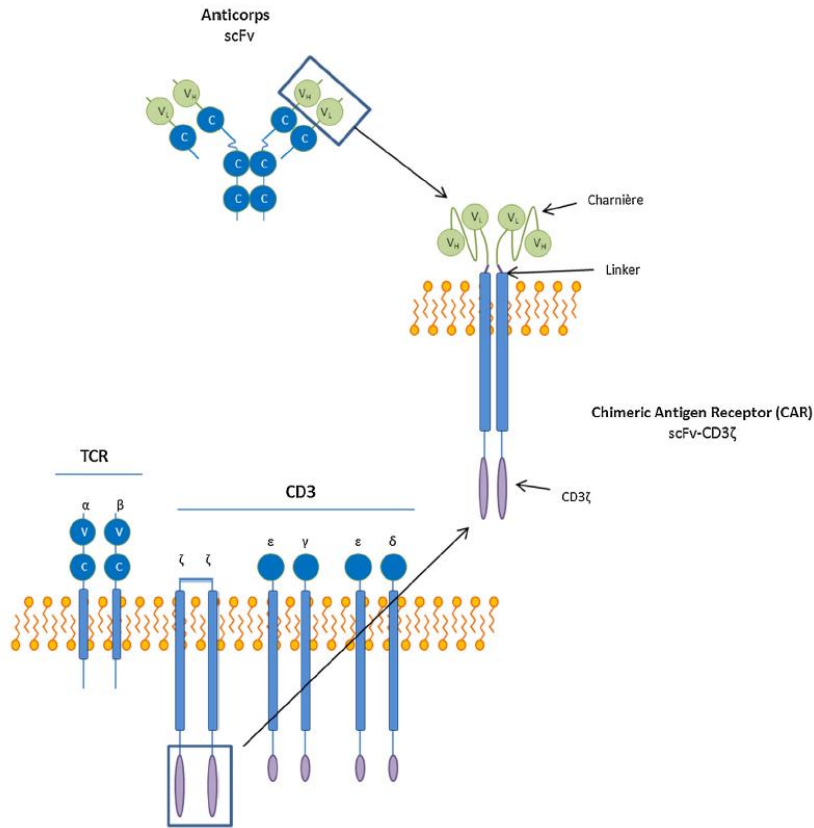


Figure 3 : Principe du récepteur chimérique : Chimeric Antigen Receptor (CAR)(2)

### I.5.1. LE DOMAINE EXTRACELLULAIRE

**Rôle :** Il porte la spécificité antigénique du CAR-T Cells

**Structure :** Le domaine variable d'une chaîne lourde d'immunoglobuline (VH) et celui de sa chaîne légère (VL) sont réarrangés de manière à ce qu'ils codent pour une protéine linéaire appelée *single chain fragment variable* (scFv), hautement spécifique. Ce peptide scFv fonctionne comme le Fab (*fragment antigen binding*) d'un anticorps et permet donc la liaison à l'antigène. L'avantage est qu'il n'a pas besoin que l'antigène soit présenté par une molécule du CMH.

Un *spacer* ou *linker* est également présent et permet de faire le lien entre le domaine extracellulaire et la région transmembranaire. Il est généralement dérivé de la région charnière d'une IgG1.

## I.5.2. LE DOMAINE INTRACELLULAIRE

Rôle : Il permet la transduction du signal et l'activation cellulaire

Structure : Il est constitué du complexe habituel du domaine intracellulaire d'un TCR, c'est-à-dire la chaîne  $\zeta$  du complexe CD3 (CD3 $\zeta$ ).

C'est aussi cette portion qui va évoluer et se développer avec les différentes générations de CAR-T Cells.

## I.5.3. LE DOMAINE TRANSMEMBRANAIRE

Rôle : Il assure la liaison entre les deux autres domaines et stabilise l'ensemble.

## I.6. LES DIFFERENTES GENERATIONS DE CAR-T CELLS

Ces différentes générations dépendent de la structure du récepteur CAR et plus précisément de son domaine intracellulaire. (4) (8)

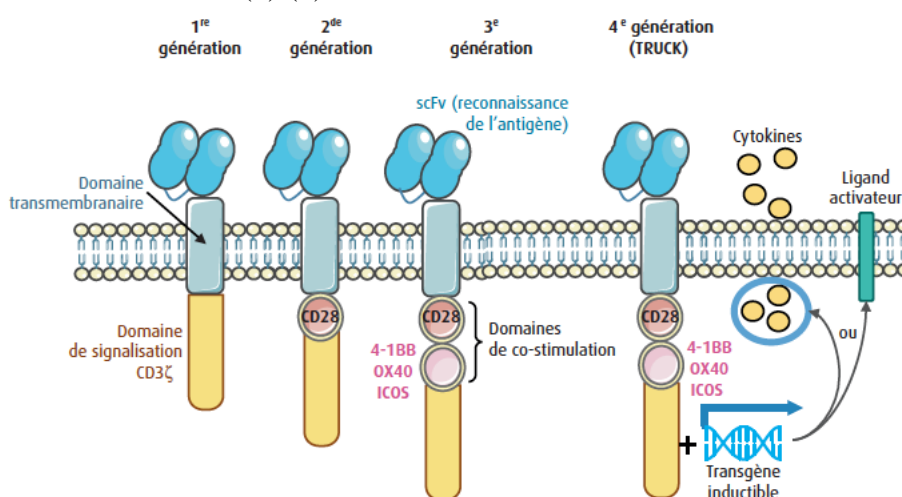


Figure 4 : Les différentes générations de CAR-T Cells

### I.6.1. PREMIERE GENERATION

Pour cette première génération de CAR-T Cells, la région variable (le domaine scFv) a été synthétisée à partir d'anticorps d'origine murine. Elle est associée par un domaine transmembranaire au domaine intracellulaire de signalisation de la molécule CD3 $\zeta$ .

Cependant, elles n'ont pas d'application thérapeutique du fait d'un défaut d'activation lymphocytaires (activation transitoire et production d'IL-2 insuffisante), ne permettant pas une réponse anti-tumorale durable et efficace.

### **I.6.2. DEUXIEME GENERATION**

Pour optimiser leur structure, un domaine de co-stimulation CD28 ou CD137 (4-1BB) est ajouté à leur domaine intracellulaire.

Ce signal permet au lymphocyte de libérer des cytokines activatrices de la réponse immunitaire tel que l'IL-2. Il active également le lymphocyte en lui-même, stimule sa capacité de prolifération, induit sa résistance à l'apoptose et améliore sa persistance.

C'est cette génération de CAR-T qui a permis le succès des premiers essais cliniques utilisant des CAR-T Cells. (9)

Les spécialités YESCARTA® et KYMRIAH® sont des CAR-T Cells de deuxième génération.

### **I.6.3. TROISIEME GENERATION**

Les CAR-T Cells de troisième génération possèdent deux domaines de co-stimulation supplémentaires par rapport au domaine CD3 $\zeta$ . Les domaines associés sont de type CD28, CD134 (OX40), CD137.

Cela a permis d'améliorer notamment leur fonction de persistance comparé aux CAR-T Cells de deuxième génération.

### **I.6.4. QUATRIEME GENERATION**

Les CAR-T Cells de quatrième génération, appelées aussi « TRUCKS » pour *T-Cell Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing*, correspondent à l'association d'un CAR-T Cells de deuxième génération avec un transgène codant pour une cytokine. (10)

La sécrétion de cette cytokine associée aux CAR-T Cells permet :

- L'activation et la différenciation des lymphocytes Th1 (*helpers*) anti-tumoraux
- La protection des CAR-T Cells du microenvironnement tumoral inhibiteur
- Le recrutement des cellules immunitaires accompagnant l'activité anti-tumorale des CAR-T Cells (réduction des T régulateurs, activation de cellules NK et macrophages)

Cela pourrait donc permettre de potentialiser l'activité anti-néoplasique des CAR-T Cells. Cependant, ils ne sont pas sans danger. En effet, ils pourraient induire un effet dit « *off target off tumor* » dans les tissus sains, ce qui correspond à une réaction immunologique importante due à une reconnaissance de structures présentant un mimétisme antigénique avec l'antigène tumoral, situé dans les tissus sains.

L'avantage de l'utilisation de ce type de CAR-T Cells, est que la production de cytokines dure aussi longtemps que le lymphocyte génétiquement modifié reconnaît et engage sa cible.

## 1.7. PRODUCTION DES CELLULES CAR-T

Cette production requiert un degré élevé de coordination entre l'équipe médicale prenant en charge le patient et l'établissement pharmaceutique produisant le CAR-T Cells. Une fois le patient considéré comme éligible au traitement, plusieurs grandes étapes se succèdent (6) (8) :

- ① Leucaphérèse
- ② Sélection des cellules et transport
- ③ Culture et activation des cellules isolées
- ④ Transfert du gène codant pour les CAR-T Cells
- ⑤ Expansion in vitro
- ⑥ Contrôle qualité et cryo-préservation

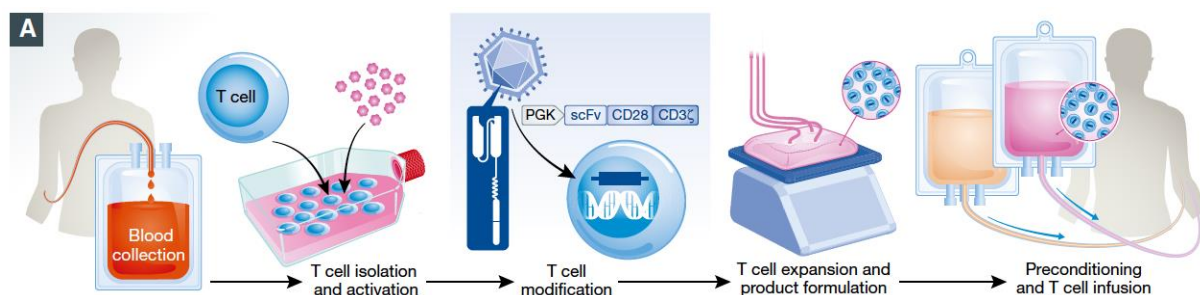


Figure 5 : Circuit de production des CAR-T Cells

### I.7.1. LEUCAPHERESE

Cette première étape consiste à prélever les lymphocytes T du patient. Tout d'abord, le sang périphérique du patient est prélevé par une machine de cytophérèse. Puis grâce à différentes techniques de tri et de sélection, comme la centrifugation ou l'élutriation, les lymphocytes T du patient seront isolés et prélevés tandis que le reste du sang et des cellules sanguines sera remis en circulation et reperfusé au patient.

L'équivalent de 15L de sang est alors filtré pour recueillir un volume d'environ 200mL.

Le déroulement de la leucaphérèse ainsi que le rendement en leucocytes varie en fonction de l'état du patient, de l'état d'avancement de sa pathologie et de l'historique des traitements préalables.

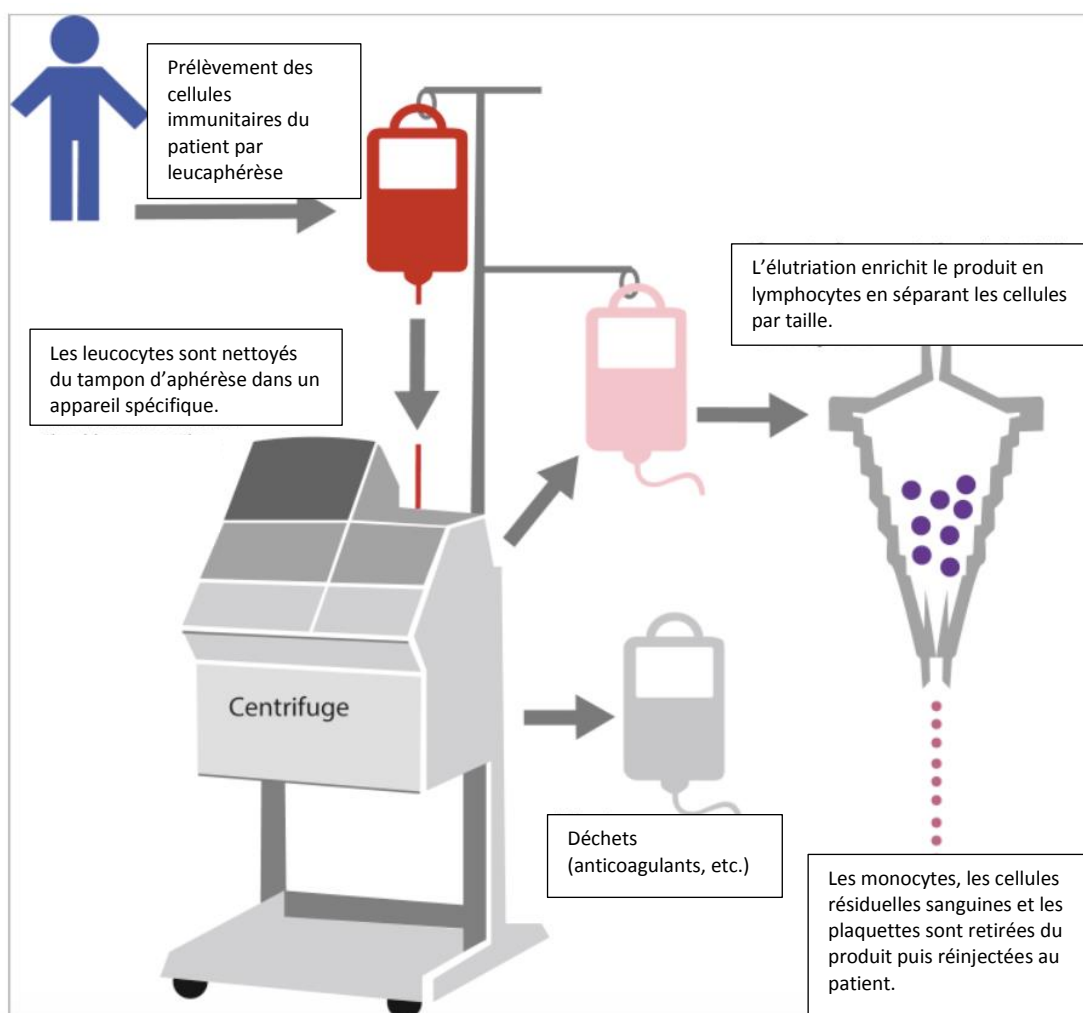


Figure 6 : La leucaphérèse

### **I.7.2. SELECTION DES CELLULES ET TRANSPORT**

À la suite de ce prélèvement, la poche contenant les cellules du patient peut suivre deux circuits différents en fonction du traitement que suivra le patient : elles peuvent être envoyées directement au laboratoire en conditionnement réfrigéré ou bien passer par une étape de sélection des cellules.

En effet pour certains de ces médicaments, un nombre minimal de lymphocytes T ainsi qu'une certaine qualité de ceux-ci sont requis pour pouvoir ensuite être envoyés au laboratoire pharmaceutique.

Le taux de cellules CD3+ est évalué au préalable par cytométrie en flux. C'est le cas de KYMRIA<sup>®</sup> qui nécessite un taux minimal de  $1.10^9$  cellules. Dans le cas contraire, la leucaphérèse doit être renouvelée.

Puis la poche est congelée dans de l'azote liquide et envoyée au laboratoire en *dry shipper* (container rigide et portatif permettant une conservation dans de l'azote en phase gazeuse).

### **I.7.3. CULTURE ET ACTIVATION DES CELLULES ISOLEES**

Une fois réceptionnés par le laboratoire, les lymphocytes T sont isolés et mis en culture. Des microbilles sont recouvertes d'anticorps anti-CD3 (signal de prolifération) et anti-CD28 (signal de co-stimulation) puis mises en cultures avec les lymphocytes T recueillis pour permettre leur activation. (6) (11)

Leur capacité d'expansion in vitro varie d'un patient à l'autre, elle doit être suffisante pour que les étapes suivantes puissent avoir lieu.

Le développement des CAR-T Cells allogéniques pourra être une alternative à l'avenir pour les patients chez lesquels le nombre minimal de lymphocytes T n'est pas atteint.

#### I.7.4. TRANSFERT DU GENE CODANT POUR LES CAR-T CELLS

Une fois les lymphocytes T mis en culture et activés, le matériel génétique nécessaire à la production du CAR doit y être introduit, pour cela plusieurs techniques existent (8) :

- Stratégie virale, technique utilisée actuellement pour les CAR sur le marché
- Stratégie non virale, approche prometteuse mais non encore évaluée chez l'homme

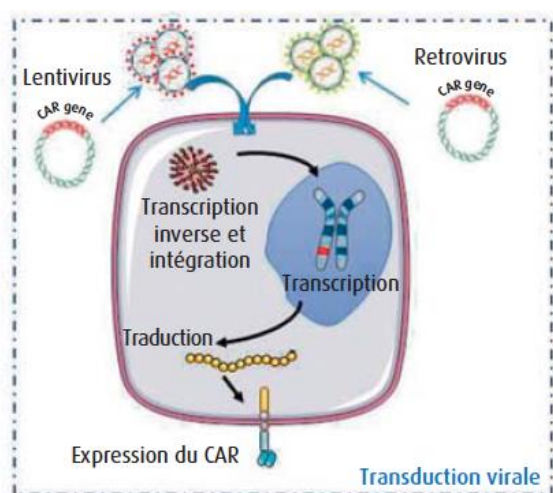


Figure 7 : Stratégie virale

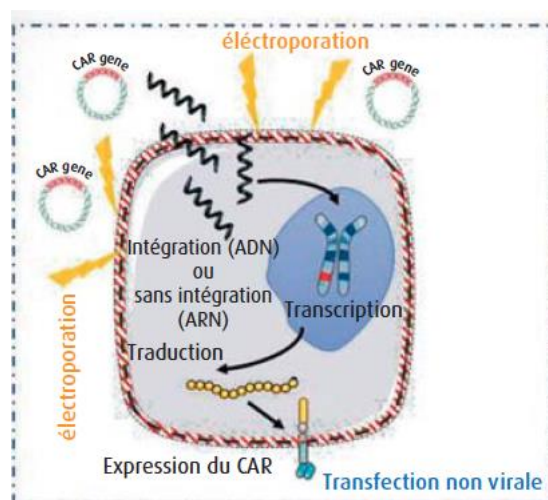


Figure 8 : Stratégie non virale

##### I.7.4.a. Stratégie virale

C'est la technique utilisée pour les CAR-T Cells actuellement sur le marché. Elle utilise un vecteur type gammarétrovirus ou lentivirus, ce sont des sous-types des rétrovirus.

Ce type de vecteur possède un génome à base d'ARN (Acide ribonucléique). (Figure 7)

Après pénétration du virus dans le lymphocyte T, l'ARN viral contenant la séquence génétique synthétique codant pour le récepteur CAR (transgène), est converti dans la cellule en ADN (Acide désoxyribonucléique) *via* une rétrotranscriptase d'origine virale puis intégré au génome de la cellule hôte.(11)

Il pourra ensuite être transcrit puis traduit pour produire le CAR, ce qui aboutit à une expression permanente du transgène, ces vecteurs sont dits « intégratifs ».

Il existe cependant un risque de mutagenèse insertionnelle si le fragment d'ADN s'insère au niveau d'une unité transcriptionnelle impliquée dans la réplication cellulaire pouvant donner lieu à des mutations d'oncogènes. A ce jour, aucun néoplasie secondaire n'a été observée chez les patients traités par CAR-T. (8)



#### **I.7.4.b. Stratégie non virale**

Ces techniques d'insertion de la séquence génique CAR sont en voie de développement.

##### **- Physiques**

Grâce à l'électroporation : Un champ électrique est appliqué sur les membranes cellulaires, ce qui permet d'augmenter la perméabilité membranaire.

Le gène CAR est alors introduit sous la forme d'un plasmide (intégration de la séquence d'ADN codant pour le CAR dans le génome grâce au système CRISPR/TALEN par exemple, qui sont des enzymes de restriction capables de créer une brèche dans l'ADN, au niveau d'un site spécifique, et d'y introduire la séquence génique de façon ciblée pour limiter les risques de mutagenèse insertionnelle) ou d'ARNm (sans insertion dans le génome mais expression transitoire du CAR). (Figure 8)

##### **- Chimiques**

Tel que des nanoparticules par exemple : leur enveloppe est recouverte de fragments Fab d'anticorps reconnaissant le co-recepteur CD3 des lymphocytes T afin de les cibler et de les transfecter. Elles possèdent un système de délivrance nucléaire du gène à transcrire codant pour un CAR.

#### **I.7.5. EXPANSION IN VITRO**

Après intégration du gène dans la cellule, les cellules sont mises en culture. Le système de culture en bioréacteur est le plus utilisé pour les CAR-T Cells.

Les cellules sont mises en culture dans des sacs ou des boîtes maintenant une température constante et permettant le transfert et le mélange de gaz. Une croissance cellulaire maximale est alors obtenue avec ce système.

Il permet une expansion rapide et nécessite généralement 7 à 14 jours avant d'obtenir un nombre adéquat de cellules. (12)

## I.7.6. CONTROLE QUALITE ET CRYOPRESERVATION

Un contrôle qualité en cours de fabrication et libérateur est nécessaire. En raison du temps nécessaire à la réalisation de ces tests, les produits sont alors cryopréservés.

Ces tests vont vérifier l'efficacité de la transduction, le taux de résidus lors de la production du vecteur, l'absence de virus compétent pour la réplication, l'absence de mycoplasme sur les cellules, le phénotype cellulaire, l'absence de cellules tumorales contaminantes, etc. (13)

Ces contrôles visent à certifier :

- L'innocuité : garantir l'élimination des réactifs utilisés durant le processus de fabrication
- La stérilité : garantir que le produit final est exempt de micro-organismes contaminants
- La pureté : garantir l'élimination de toute matière étrangère
- L'activité : examiner si la capacité thérapeutique du produit sera conforme
- L'identité : établir et certifier les caractéristiques du produit

Une fois les tests effectués et validés, la poche de CAR-T Cells est libérée. C'est à ce moment-là que le CAR-T Cells prend le statut de Médicament.

La poche est ensuite renvoyée à l'hôpital en *dry shipper*, congelée dans de l'azote à -196°C.

## **II. SPECIALITES DISPONIBLES ET ESSAIS CLINIQUES**

### **II.1. MEDICAMENTS AYANT L'AMM SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS**

Actuellement, trois CAR-T Cells ont une AMM en France YESCARTA® (Axicabtagene ciloleucel), KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) ainsi que tout dernièrement TECARTUS® (KTE-X19). (14)(15) (16)

Cependant de nombreux essais cliniques sont en cours en vue de nouvelles indications et de la mise sur le marché d'autres CAR-T Cells

#### **II.1.1. MECANISME D'ACTION**

Ce sont des thérapies anticancéreuses d'origine autologue. Elles impliquent donc la reprogrammation génique des lymphocytes T du patient pour qu'ils expriment le récepteur CAR. KYMRIAH®, YESCARTA® et TECARTUS® ont la même cible, ce sont des anti-CD19. Ils vont cibler spécifiquement les cellules exprimant le CD19, un antigène leucocytaire humain retrouvé à la surface des lymphocytes B. Une fois la liaison faite entre le CAR et le CD19 de la cellule, la réponse immunitaire ciblée du patient est enclenchée.

#### **II.1.2. INDICATIONS**

##### **II.1.2.a. KYMRIAH®**

Le Tisagenlecleucel possède à ce jour deux indications :

- Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aiguë (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
- Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LBDGC) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.

##### **II.1.2.b. YESCARTA®**

L'Axicabtagene ciloleucel est indiqué pour :

- Traitement des patients adultes atteints de lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

### **II.1.2.c. TECARTUS®**

Le KTE-X19 est indiqué pour :

- Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellule du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique, dont un traitement par un inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase (BTK)

### **II.1.3. POSOLOGIE**

La notion de posologie pour les CAR-T Cells est différente de celle utilisée habituellement pour les médicaments. Ils sont prescrits par nombre de lymphocytes T viables porteurs du CAR.

#### **II.1.3.a. KYMRIA®**

La posologie est différente en fonction de l'indication dans laquelle le médicament est utilisé.

Posologie chez les adultes atteints de LBDGC :

- De  $0,6$  à  $6 \times 10^8$  lymphocytes T viables porteurs d'un CAR. Cette posologie est indépendante du poids.

Posologie chez les enfants et jeunes adultes atteints de LAL à cellules B :

- Pour les patients de 50 Kg et moins : de  $0,2$  à  $5 \times 10^6$  lymphocytes T viables porteurs d'un CAR/kg de poids corporel
- Pour les patients de plus de 50 Kg : de  $0,1$  à  $2,5 \times 10^8$  lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids).

#### **II.1.3.b. YESCARTA®**

La posologie est de  $2.10^6$  lymphocytes T viables porteurs d'un CAR par kg de poids corporel. La dose maximale est de  $2.10^8$  cellules par poche, la posologie est donc plafonnée pour les patients ayant un poids supérieur à 100kg.

Le volume total de la poche à administrer est d'environ 68mL.

### II.1.3.c. TECARTUS®

La posologie est de  $2.10^6$  cellules viables positives pour le CAR T par kg de poids corporel. La dose maximale est de  $2.10^8$  cellules viables positives pour le CAR T pour les patients d'un poids supérieur à 100 Kg.

La poche de perfusion contient environ 68 mL de dispersion.

### II.1.4. CONDITIONNEMENT

L'administration nécessitera au préalable un conditionnement par chimiothérapie lymphodéplétive, cette chimiothérapie est destinée à créer un environnement favorable à l'expansion des cellules CAR-T, probablement grâce à l'élimination des lymphocytes T régulateurs. Ce qui leur permet de mieux se développer dans le corps du patient. En effet, le risque d'une persistance d'un taux important de lymphocytes T résiduels est qu'ils reconnaissent les épitopes portés par le récepteur chimérique et entraînent une disparition rapide des CAR-T. (17)

	KYMRIAH®	YESCARTA®	TECARTUS®
<b>Protocole recommandé</b>	<p><b>Protocole FC :</b>            Fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J2 J3            Cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J2 J3</p> <p>En cas de contre-indication :            Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> J1-J2.</p>	<p><b>Protocole FC :</b>            Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J2 J3            Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV J1 J2 J3 + Mesna 300 mg/m<sup>2</sup> J1 J2 J3</p>	
<b>Intervalle d'administration du CAR-T Cells</b>	KYMRIAH® devra être administré 2 à 14 jours après cette chimiothérapie.	Le protocole FC sur 3 jours doit être administré au J-5, J-4 et J-3 précédant l'administration de YESCARTA®.	

Tableau 1 : Protocoles de conditionnement

Il est important de noter que pour KYMRIAH®, si le taux de leucocytes du patient est inférieur à 1G/L, la chimiothérapie lymphodéplétive n'est pas indispensable. (14)

### II.1.5. PREMEDICATION ET SURVEILLANCE

Une prémédication par paracétamol associé à un anti-histaminique H1 (ex. : Dexchlorphéniramine (Polaramine®)) est recommandée, afin de réduire le risque potentiel lié aux réactions à la perfusion. Ils devront être administrés 30 à 60 minutes environ avant la perfusion de CAR-T Cells.

Les corticoïdes sont strictement contre indiqués pour éviter un impact négatif sur la persistance et l'expansion des CAR-T.

La surveillance doit être renforcée dans les 10 premiers jours suivant l'administration de CAR-T Cells et nécessite le maintien en hospitalisation.

En effet, le risque d'apparition d'un syndrome de relargage des cytokines, ou bien de toxicité neurologique est élevé suite à cette administration. Une surveillance quotidienne et rapprochée du patient est donc nécessaire pour permettre une prise en charge rapide et adaptée en cas d'apparition de ces symptômes.

### II.1.6. MODE D'ADMINISTRATION

Médicament	KYMRIAH®	YESCARTA®	TECARTUS®
Stabilité du produit à température ambiante après décongélation	30 minutes	3 heures	3 heures mais la perfusion doit commencer 30 minutes suivant la décongélation complète
Mode d'administration	Perfusion IV*, tubulure SANS filtre de déleucocytation		
Durée/Débit de perfusion	10 à 20 mL par minute	30 minutes	30 minutes
Mode d'écoulement	Par gravité	Par gravité ou par pompe péristaltique	Par gravité ou par pompe péristaltique
Amorçage et rinçage	Solution de NaCl 0,9%		
Volume de la poche à administrer	Variable : 10 à 50 mL	Environ 68 mL	Environ 68 mL

Tableau 2 : Mode d'administration des CAR-T Cells

\* Pour KYMRIAH®, si le volume à administrer est inférieur à 20 mL, la voie intraveineuse directe peut être utilisée.

L'administration se fera dans la chambre du patient, en secteur « protégé » c'est-à-dire équipé d'un système de traitement et de contrôle de l'air, du fait de la lymphodéplétion préalable du patient.

## **II.2. EFFETS INDESIRABLES SPECIFIQUES, SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE**

L'injection de cellules CAR-T peut être à l'origine d'effets indésirables risquant d'engager le pronostic vital du patient. Ils apparaissent le plus fréquemment à court terme, dans les semaines suivant l'administration.

Les deux toxicités les plus souvent observées chez les patients traités par CAR-T cells sont les Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS) et la toxicité neurologique dont la sévérité est évaluée par plusieurs échelles telles que le consensus de l'ASTCT (American Society of Transplantation and Cellular Therapy) ou les recommandations de l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant Society Registry). Le groupe CARTOX, un groupe multi-institutionnel d'investigateurs participants à plusieurs essais cliniques sur les CAR-T Cells a également proposé des échelles pour grader ces toxicités. (18,19)

### **II.2.1. SYNDROME DE RELARGAGE CYTOKINIQUE (CRS)**

Le CRS, appelé également « orage cytokinique », est lié à une réponse inflammatoire systémique avec des taux très élevés de cytokines inflammatoires circulantes.

En effet, lorsque les CAR reconnaissent leur cible, ils libèrent des quantités massives de cytokines inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$ , l'IFN- $\gamma$ , l'IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, qui sont à l'origine du recrutement en cascade de différentes cellules de l'immunité innée et adaptative, et qui amplifient à leur tour la réponse de ces cellules vis-à-vis de l'hôte.

Il se produit généralement dans les 1 à 14 jours après l'injection de CAR-T Cells et dure de 1 à 10 jours. Sa gravité est variable mais il peut être mortel.

Le CRS se traduit par des signes cliniques tel que fièvre, hypotension, hypoxie, tachycardie, voir arrêt cardiaque dans certains rares cas.

En fonction du grade de sévérité, la prise en charge peut se faire par traitement symptomatique, corticoïdes et/ou anti-IL-6 tel que le Tocilizumab. (Tableau 3)

Grade	Symptômes	Prise en charge
Grade 1	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <b>Et</b> Pas d'hypotension <b>Et</b> Pas d'hypoxie	Traitement symptomatique (antipyrétiques, antalgiques, etc.) Si aucune amélioration dans les 3 jours, considérer le traitement par Tocilizumab
Grade 2	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <b>Et</b> Hypotension ne nécessitant pas de vasopresseurs <b>Et/Ou</b> Hypoxie nécessitant de l'oxygène par lunettes nasales à $\leq 6\text{L}/\text{minute}$	Traitement symptomatique + Tocilizumab 8mg/kg*
Grade 3	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <b>Et</b> Hypotension nécessitant de vasopresseurs <b>Et/Ou</b> Hypoxie nécessitant de l'oxygène par lunettes nasales à $\geq 6\text{L}/\text{minute}$ , ou masque facial, ou masque Venturi	Traitement symptomatique + Tocilizumab 8mg/kg* + Dexaméthasone IV 10mg/6h pendant 1-3 jours
Grade 4	Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ <b>Et</b> Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs <b>Et/Ou</b> Hypoxie nécessitant une pression positive (ex. : intubation et ventilation mécanique)	Traitement symptomatique + Tocilizumab 8mg/kg* + Dexaméthasone IV 20mg/6h pendant 3 jours puis réduction progressive pendant 3-7 jours

Tableau 3 : Classification du CRS et prise en charge selon le l'ASTCT et l'EBMT.

\*: Pour les grades 2, 3 et 4 ; si aucune amélioration au bout de 8h, une dose de Tocilizumab peut être répétée.

Le tocilizumab est un anticorps anti-IL-6, il bloque la fixation de l'IL-6 à ses cibles et permet donc la réduction du CRS. Son usage n'entraîne pas de diminution du taux de CAR-T Cells. L'utilisation de corticoïdes doit cependant être évitée au maximum car ils risqueraient de diminuer l'efficacité du CAR-T Cells. (4)(3) (18)(20)(19)

## II.2.2. TOXICITE NEUROLOGIQUE

Il s'agit du second effet indésirable le plus fréquent sous cette thérapie, après le CRS. Sa physiopathologie est encore mal connue. Le phénomène semble être lié à deux principaux mécanismes : la toxicité directe des CAR-T Cells qui seraient capables de pénétrer au sein du système nerveux central mais également la toxicité neurologique des cytokines pro-inflammatoires générés par les CAR-T Cells. L'induction du processus inflammatoire au niveau des cellules endothéliales du système nerveux central est également un mécanisme envisagé.



Cette neurotoxicité peut accompagner le CRS auquel il succède le plus souvent ou bien apparaître de manière indépendante ou retardée.

Il se produit généralement de manière précoce dans les jours suivant la perfusion, cependant une neurotoxicité retardée existe également. Les symptômes durent habituellement entre 2 et 4 jours.

La présentation clinique est relativement polymorphe, elle associe de façon variable syndrome confusionnel, céphalées, troubles phasiques et praxiques, hallucinations, mouvements anormaux, épilepsies, etc.

Les complications neurologiques régressent majoritairement sous traitement, sans séquelles. Cependant celles-ci peuvent être responsables de décès, notamment en cas d'œdème cérébral. Une surveillance neurologique du patient est recommandée deux fois par jour pendant la durée d'hospitalisation du patient.

Le traitement est majoritairement symptomatique, l'utilisation du Tocilizumab ne sera discutée qu'en cas de CRS associé. (Tableau 4)

Le score ICE est utilisé pour permettre de grader cette neurotoxicité sur 10 points en évaluant l'orientation, la dénomination d'objets, etc. (Annexe n° 5) (18)(21)(19)

Grade	Symptômes	Prise en charge
Grade 1	Score ICE = 7 – 9 Se réveille spontanément	Traitement symptomatiques
Grade 2	Score ICE = 3 – 6 Se réveille à la voix	Traitement symptomatique + Dexaméthasone IV 10mg/6h pendant 1 – 3 jours
Grade 3	Score ICE = 0 – 2 Se réveille au stimulus tactile Œdème cérébral local/focal Toute crise clinique focale ou généralisée se résolvant rapidement <u>ou</u> crise non convulsive sur l'EEG se résolvant avec intervention	Traitement symptomatique + Dexaméthasone IV 20mg/12h pendant 1 – 3 jours
Grade 4	Score ICE = 0 (Patient dont l'état neurologique rend impossible la réalisation du test) Œdème cérébral diffus ; ou paralysie du nerf crânien VI ; ou papilledema ; ou triade de Cushing Crise prolongée (≥5 minutes) engageant le pronostic vital ; ou crise clinique ou électrique répétitive sans retour à un état de conscience normal entre chaque crise Faiblesse motrice focale profonde à type d'hémiplégie ou de paraplégie	Traitement symptomatique + Méthylprednisolone IV 1000mg/4h pendant 3 jours puis 250mgx2/j pendant 2 jours puis 125mgx2/j pendant 2 jours puis 60mgx2/j

Tableau 4 : Gradation de la neurotoxicité associée aux CAR-T Cells selon l'ASTCT et l'EBMT

### II.2.3. EFFET “ON-TARGET/OFF-TUMOR”

Les antigènes chimériques des CAR-T Cells peuvent avoir une toxicité croisée, ils vont reconnaître de faibles niveaux d'antigènes cibles exprimés par des cellules non tumorales, c'est l'effet « on-target/off-tumor ».

C'est le cas par exemple des cellules B normales ou des précurseurs des cellules B exprimant le CD19, cela peut causer une lymphopénie B (ou aplasie B) ce qui entraîne une hypogammaglobulinémie. Elle survient chez la plupart des patients et peut persister plusieurs années. Elle peut nécessiter une prophylaxie anti-virale ainsi que l'administration d'immunoglobulines en cas d'infections récurrentes.

#### **II.2.4. SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE**

Il se déroule souvent de manière concomitante au CRS et il est souvent défini comme une évolution défavorable du CRS. Il se caractérise par un taux élevé de ferritine (mais également de la CRP et de D-Dimère) et d'au moins deux des critères suivants : Défaillance rénale, défaillance hépatique, défaillance pulmonaire, présence d'hémophagocytose au myélogramme ou infiltration dans un autre organe.

Le traitement de première intention est le Tocilizumab. Des corticoïdes peuvent être administrés en cas d'urgence vitale. En cas d'absence d'amélioration clinico-biologique, un traitement par chimiothérapie anticancéreuse tel que l'Etoposide peut être envisagé.

## II.3. ÉTATS DES LIEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE

### II.3.1. ÉTUDES PIVOTS DANS LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES

Quatre principales études de phase II ont permis d'aboutir à l'enregistrement de ces thérapies innovantes auprès des autorités de santé, en 2017 aux États-Unis puis en 2018 en France.

Elles ont été menées par trois laboratoires différents et ont conduit à la première AMM en France pour les CAR-T Cells dans l'indication du lymphome B en deuxième rechute ou réfractaire.

Dans ces études l'antigène cible était le CD19. Ce qui a différencié est le domaine de co-stimulation intra-membranaire associé (CD28 ; 4-1BB). (22)

Comme vu dans le tableau 5, ces premières études ont pu établir les principales bases de l'utilisation des CAR-T dans le lymphome.

	ZUMA-1	JULIET	ZUMA-2	TRANSCEND
CAR-T Cells	KTE-C19	CTL019	KTE-X19	JCAR17
Nombre de patients inclus pour l'analyse d'efficacité (n)	101	93	60	256
Médiane de suivi	15,4 mois	14 mois	12,3 mois	18,8 mois
Taux de réponse globale (%)	82%	33%	83%	73%
Taux de réponse complète (%)	54%	29%	59%	53%
Médiane de survie sans progression	5,8 mois	NR	NR	6,8 mois
Survie sans progression estimée à 12 mois	44%	83%	61%	44%
Taux de CRS (tous grades)	93%	58%	91%	42%
Taux de CRS de grade 3 ou +	13%	22%	15%	2%
Taux de neurotoxicité de grade 3 ou +	28%	12%	31%	10%

Tableau 5 : Résultats des essais pivots dans le LBDGC

NR : Non atteint lors de l'analyse

Les données du tableau concernent les analyses *per protocole*.

### II.3.1.a. L'essai ZUMA-1

C'est le premier essai publié et présenté, qui a été mené par le Laboratoire KITE/GILEAD et a permis l'enregistrement de YESCARTA®. (23)

Molécule : Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) (KTE-X19)

Schéma de l'étude : Étude multicentrique, phase 1/2 en ouvert, un seul bras de traitement

Objectif principal :

- Phase 1 : Évaluer la sécurité de Axi-Cel
- Phase 2 : Étude pivot : Évaluer l'efficacité de Axi-Cel
- Phase 2 : Étude de sécurité d'emploi : Évaluation de l'impact des prophylaxies ou des interventions sur le taux et la sévérité des CRS et des neurotoxicités.

Critère d'évaluation principal :

- Phase 1 : Taux de participants ayant eu des effets indésirables défini comme la DLT (Dose Limiting Toxicité)
- Phase 2 Étude pivot : Taux de réponse global (TRG) → Taux combiné de réponse complète (RC) et Réponse partielle (RP)
- Phase 2 Étude de sécurité d'emploi : Incidence et Sévérité des CRS et des neurotoxicités.

Indications : LBDGC, Lymphome du manteau, Lymphome folliculaire transformant, en rechute ou réfractaire

Résultats d'efficacité

111 patients ont été inclus dans l'étude, 101 patients ont reçu le produit Axi-Cel.

Lors de l'analyse primaire, après 6 mois de suivi des patients, le taux de réponse global est de 82% avec une réponse complète (RC) de 54% lors de la première analyse. (Figure 9)

Il est intéressant de noter que d'après l'étude SCHOLAR-1, méta-analyse des taux de réponse et de survie des patients atteints de LBDGC réfractaire, le taux de réponse globale avec les traitements existants actuellement est de 26% avec un taux de réponse complète de 7%. (1)

**A Objective Response Rate**

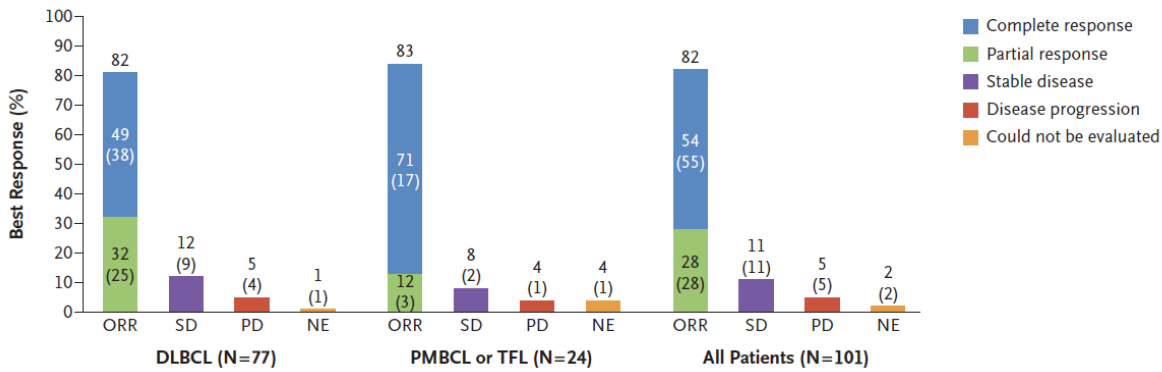


Figure 9 : Taux de réponse global lors de l'analyse primaire des patients traités dans l'étude ZUMA-1.(24)

Lors de l'analyse actualisée, après 1 an de suivi, sur les 108 patients de phases I et II de ZUMA-1.

La durée médiane de réponse était de 11,1 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte, avec un taux de survie globale estimé à 59% à 12 mois et 52% à 18 mois (Figure 10). Le taux de réponse global était toujours de 82% donc 52% de réponse complète. La durée médiane de survie sans progression (SSP) était de 5,8 mois, se traduisant en une probabilité de SSP estimée de 44% à 12 mois et de 41% à 15 mois. (24)

Les taux de réponse n'étaient pas significativement influencés par les variables telles que l'âge, le statut PS, le stade Ann-Arbor, l'Index Pronostique international, la forte masse tumorale.

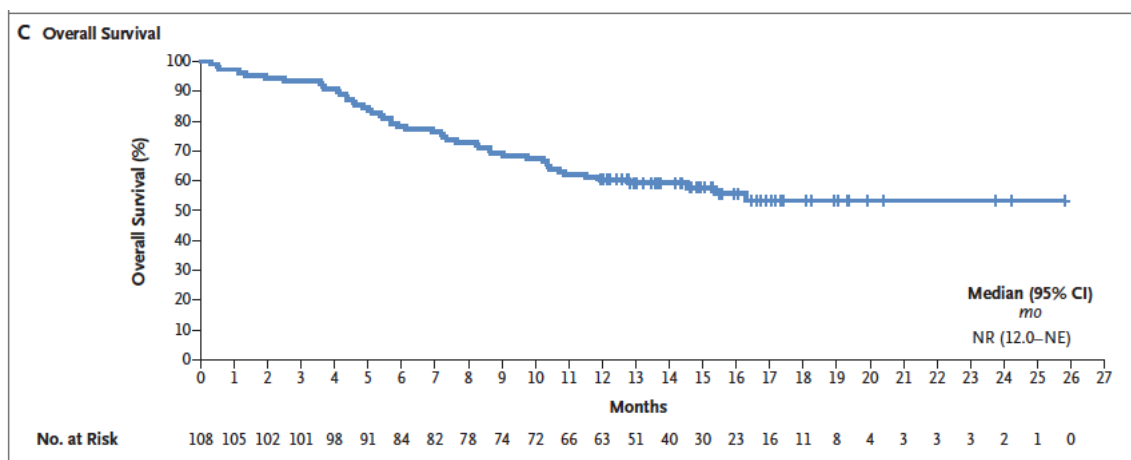


Figure 10 : Survie globale chez les 108 patients de l'analyse actualisée de ZUMA-1

### Résultats de sécurité

Parmi les patients traités, 100% d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

Cependant 93% des patients ont présenté un CRS dont 13% de grade  $\geq 3$  qui ont tous été résolutifs, sauf un évènement de grade 5 (hemophagocytic lymphohistiocytosis).

64% des patients ont eu un effet indésirable à type de neurotoxicité dont 28% de grade  $\geq 3$ .

43% des patients ont reçu du Tocilizumab pour la gestion des CRS, de la neurotoxicité ou des deux.

Des échantillons sanguins étaient collectés pour analyser le taux de CAR-T Cells sanguins et les biomarqueurs sériques. Il a été observé une expansion et une exposition (la concentration maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe (AUC) respectivement) plus importante chez les patients répondeurs que chez les patients non-répondeurs ce qui pourrait montrer un lien entre ces variables.

### **II.3.1.b. L'essai JULIET**

Cette étude, conduite par les laboratoires NOVARTIS, a permis l'enregistrement de KYMRIA<sup>®</sup>. (25)

Molécule : Tisagenlecleucel (CTL019)

Schéma de l'étude : Étude multicentrique, phase 2 en ouvert, un seul bras de traitement

Objectif principal : Évaluer l'efficacité et la sécurité du Tisagenlecleucel chez les adultes atteints de LBDGC en rechute ou réfractaires

Critère d'évaluation principal : Taux de réponse global  $\rightarrow$  Taux combiné de réponse complète + réponse partielle

Indications : LBDGC, Lymphome folliculaire transformant, lymphome de haut grade avec réarrangement MYC +/- BCL2, BCL6, en rechute ou réfractaire

### Résultats d'efficacité

Parmi les 165 patients inclus, 111 ont reçu le traitement.

L'analyse d'efficacité a été réalisée sur 93 patients, le taux de réponse global à 6 mois était de 33% dont 29% en réponse complète lors de la première analyse. Une seconde analyse a été réalisée après une médiane de suivi de 19 mois, sur 99 patients, le taux de réponse global était de 54% dont 40% en réponse complète.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte à 19 mois avec une probabilité de ne pas rechuter à 6 mois de 66% et de 64% à 12 et 18 mois. (26)

La médiane de survie globale pour tous les patients perfusés (115) était de 11,1 mois, elle n'était pas été atteinte pour les patients en réponse complète. (26)

Une réponse durable a été observée jusqu'à 18,4 mois après l'administration.

La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte pour les patients en réponse complète. Pour les patients en réponse complète et en réponse partielle à 3 mois, le taux de survie sans progression estimé à 12 mois était de 83%. (27)

Le taux de survie estimé à 12 mois était de 49% parmi tous les patients et de 90% parmi les patients en réponse complète.

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le taux de réponse et la Cmax ou l'AUC des CTL019 après perfusion. Mais la détection des CTL019 à long terme était plus fréquente chez les répondeurs. (27)

### Résultats de sécurité

Parmi les patients traités, 100% d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

58% des patients ont présenté un CRS dont 22% de grade  $\geq 3$ . 97% d'entre eux étaient résolutifs lors de l'analyse.

21% des patients ont un effet indésirable à type de neurotoxicité dont 12% de grade  $\geq 3$ .

14% des patients ont reçu du Tocilizumab (deux doses maximum) pour la gestion des CRS, de la neurotoxicité ou des deux.

### **II.3.1.c. L'essai ZUMA-2**

Cette étude, conduite par les laboratoires KITE/GILEAD, a permis l'enregistrement de TECARTUS®. (28)

Molécule : Brexucabtagene-autoleceul (KTE-X19)

Schéma de l'étude : Étude multicentrique, phase 2 en ouvert, un seul bras de traitement

Objectif principal : Évaluer l'efficacité chez les patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaires

Critère d'évaluation principal : Taux de réponse global → Taux combiné de réponse complète et réponse partielle.

Indications : Lymphome du manteau en rechute ou réfractaire, après 5 lignes de traitement dont au moins un Inhibiteur de BTK.

### Résultats d'efficacité

74 patients ont été inclus dans l'étude, 68 ont reçu le traitement et les données de 60 patients ayant eu un suivi d'au moins 7 mois, ont été analysées pour l'étude d'efficacité.

Le taux de réponse global estimé à 12 mois était de 83% dont 59% en réponse complète. (29)

La médiane de suivi des patients lors de l'analyse était de 12,3 mois.

La survie sans progression estimée à 12 mois était de 61%.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte lors de l'analyse, la médiane de la survie globale non plus.

### Résultats de sécurité

Parmi les 68 patients ayant reçu le traitement, 100% d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

91% des patients ont présenté un CRS dont 15% de grade  $\geq 3$ .

63% des patients ont eu un effet indésirable à type de neurotoxicité dont 31% de grade  $\geq 3$ .

59% des patients ont reçu du Tocilizumab pour la gestion des effets indésirables. (29)

## **II.3.1.d. L'essai TRANSCEND**

C'est le plus grand essai clinique conduit sur un CAR-T Cells ciblant le CD19.

C'est l'étude la plus récente, elle a été menée par le laboratoire JUNO et a permis d'obtenir l'enregistrement du BREYANZI® par la FDA le 5 février 2021. (30)

Molécule : Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (BREYANZI®)

Schéma de l'étude : Étude de cohorte multicentrique, phase 1 en ouvert

Objectif principal : Évaluer l'activité, la sécurité et la pharmacocinétique du Liso-cel

Critère d'évaluation principal :

- Effets indésirables selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03
- Dose Limiting Toxicities selon un schéma dose unique ou double dose
- Taux de réponse global → Taux combiné de réponse complète et réponse partielle.

Indications : LBDGC (de novo ou transformé d'un lymphome indolent) en rechute ou réfractaire ; lymphome de haut grade avec réarrangement MYC +/- BCL2, BCL6 ; Lymphome B primaire médiastinal, lymphome folliculaire grade 3B



### Cohortes :

- Palier de dose 1 : Une seule injection de  $50.10^6$  CAR-T Cells
- Palier de dose 1D :  $50.10^6$  de CAR-T Cells en deux injections
- Palier de dose 2 :  $100.10^6$  CAR-T Cells
- Palier de dose 3 :  $150.10^6$  CAR-T Cells

### Résultats d'efficacité

Lors de l'analyse, la médiane de suivi était de 18,8 mois.

344 patients ont été inclus, 269 d'entre eux ont reçu le Liso-cel et 256 ont été inclus pour l'analyse d'efficacité (13 patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité dû à un TEP-scan manquant ou ininterprétable)

Sur les 344 patients inclus initialement, 50 n'ont pas pu recevoir leur traitement car ils sont décédés suite à la progression de la maladie, ce qui montre l'agressivité de ce type de pathologie. (31)

139 patients ont été inclus dans la phase de recherche de dose et dans la phase d'expansion de dose, aucune dose maximale tolérée n'a été identifiée. Un taux de CRS de grade 1-2 plus élevé dans la cohorte 3 et un taux de réponse globale plus élevé dans les cohortes 2 et 3 ont permis de sélectionner le palier de dose 2 pour la phase de confirmation de la dose.

Le taux de réponse global était de 73% dont 53% en réponse complète.

La durée de réponse à 6 mois était de 60,4% et de 54,7% à 12 mois.

La durée médiane de réponse n'était pas atteinte lors de l'analyse.

Après un suivi de 12 mois, la médiane de la survie sans progression était de 6,8 mois.

La survie sans progression à 6 mois était de 51,4% et de 44,1% à 12 mois. (Figure 11)

La médiane de survie globale était de 21,1 mois.

La survie globale à 6 mois était de 74,7% et de 57,9% à 12 mois. (Figure 12)

Parmi les patients en réponse complète, la médiane de survie globale n'était pas atteinte, et la survie globale était de 86%.

## Résultats de sécurité

Concernant l'analyse de sécurité, les 269 patients ayant reçu Liso-cel ont été inclus.

Parmi les patients traités, 99% d'entre eux ont présenté des effets indésirables.

42% des patients ont présenté un CRS dont 2% de grade  $\geq 3$ .

30% des patients ont présenté un effet indésirable à type de neurotoxicité dont 10% de grade  $\geq 3$ . 18% des patients ont reçu du Tocilizumab seul ou associé à des corticoïdes pour la gestion des CRS. (31)

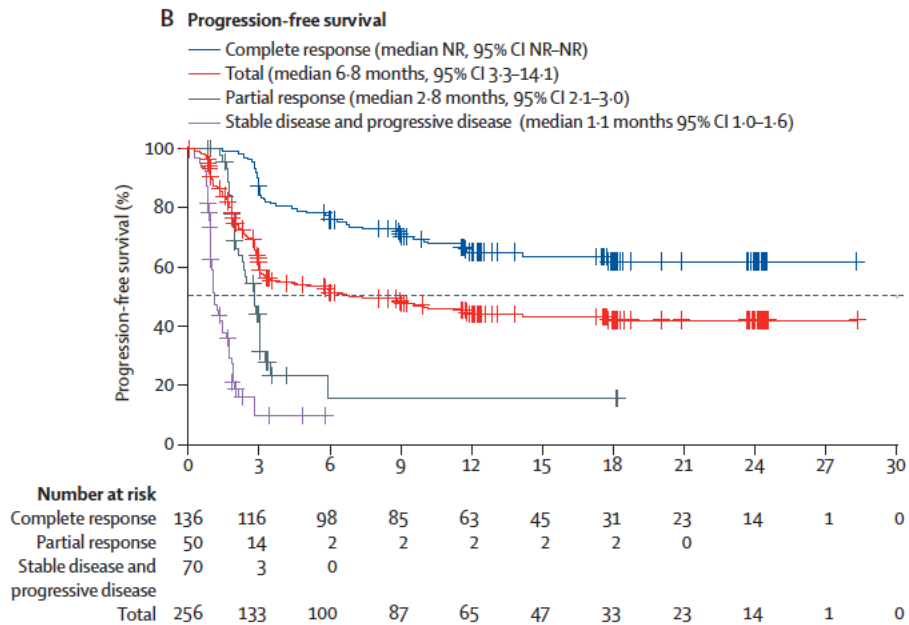


Figure 11 : Survie sans progression - Etude TRANSCEND NHL 001

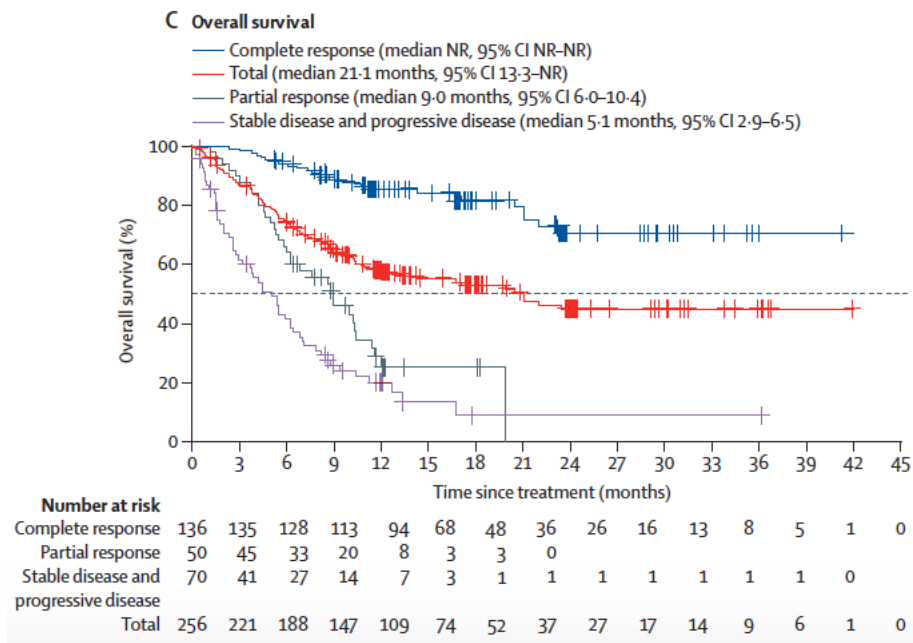


Figure 12 : Survie Globale - Etude TRANSCEND NHL 001

### II.3.2. ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III OUVERTS EN FRANCE

Actuellement, trois essais cliniques de phase III dans le LBDGC sont ouverts en France, il s'agit de :

- BELINDA (NCT03570892)
- ZUMA-7 (NCT03391466)
- TRANSFORM (NCT03575351)

Ces protocoles sont assez similaires, ils étudient différents CAR-T Cells en deuxième ligne de traitement, dès la première rechute.(32)(33)(34)

Schéma des études : phase III, randomisées, en ouvert, multicentriques

Objectif : Comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du traitement expérimental par rapport à un traitement de référence chez les patients atteints de LBDGC, réfractaire ou en rechute après une première ligne de traitement

Traitement de référence : Il correspond à la prise en charge actuelle recommandée en deuxième ligne pour les LBDGC : Chimiothérapie à base de sel de platine (type R-ICE, R-GemOx, R-DHAP) suivie d'une intensification en cas de réponse du patient par chimiothérapie haute dose (type BEAM) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Traitement expérimental :

- BELINDA : Tisagenlecleucel (CTL019) (KYMRIAH®)
- ZUMA-7 : Axicabtagene Ciloleucel (KTE-C19) (YESCARTA®)
- TRANSFORM : Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) (BREYANZI®)

Critères d'inclusions : Ils diffèrent légèrement d'un essai à l'autre en fonction des caractéristiques histologiques. (Tableau 6)

Par ailleurs, ces critères sont moins stricts et plus élargis que ceux des essais de phase I/II.

Il est important de noter que pour l'essai ZUMA-7, en cas de perte de l'expression du CD20, un traitement antérieur par anti-CD20 n'était pas indispensable.

Résultats : Les résultats de ces études n'ont pas encore été publiés.

Critères d'inclusion (selon classification OMS 2016)	BELINDA	ZUMA-7	TRANSFORM
LBDGC	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Lymphome folliculaire de grade 3B	<b>X</b>		<b>X</b>
Lymphome B médiastinal (thymique)	<b>X</b>		<b>X</b>
Lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T/ histiocytes	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique	<b>X</b>	<b>X</b>	
Lymphome B à grandes cellules intravasculaire	<b>X</b>		
Lymphome B à grandes cellules ALK +	<b>X</b>		
Lymphome B inclassifiable (caractéristiques intermédiaires entre LBDGC et LH)	<b>X</b>		
Lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC, BCL2 et/ou BCL6	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Lymphome B de haut grade sans autre spécification	<b>X</b>	<b>X</b>	
Lymphome B à grandes cellules B HHV8+ sans autre spécification	<b>X</b>		
Lymphome B diffus à grandes cellules (transformation d'un lymphome folliculaire)	<b>X</b>	<b>X</b>	
Lymphome B diffus à grandes cellules (transformation d'un lymphome de la zone marginale)	<b>X</b>		
Lymphome B à grandes cellules primitivement cutané (type jambe)		<b>X</b>	
Lymphome B à grandes cellules EBV+		<b>X</b>	

Tableau 6 : Critères histologiques d'inclusion des essais BELINDA, ZUMA-7 et TRANSFORM selon la classification OMS 2016. (17)(18)(19)(20)

### **II.3.3. PERSPECTIVES**

Les résultats des CAR-T Cells dans les essais de phase I/II sur les lymphomes sont probants. Mais d'autres perspectives de développement sont en cours, en hématologie mais également en oncologie solide.

#### **II.3.3.a. Dans les lymphomes**

➤ Modification de la stratégie thérapeutique de prise en charge

Si les résultats des essais de phase III cités plus haut sont en faveur des CAR-T Cells, cela pourrait modifier considérablement la stratégie de prise en charge des lymphomes et amener les CAR-T Cells dès la deuxième ligne de traitement.

➤ Extension d'indication

L'essai ZUMA-5 est un essai de phase II en ouvert étudiant l'efficacité de YESCARTA® chez les patients atteints de lymphome indolent en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement.

Il va donc concerner les lymphomes folliculaires et les lymphomes de la zone marginale, ces pathologies n'étaient pas incluses dans les essais cités précédemment.

Les résultats de l'analyse intermédiaire présentés au congrès de l'ASCO en 2020 ont montré que :

Sur 94 patients, avec une durée médiane de suivi de 11,5 mois, le taux de réponse globale était de 94%, dont 79% de réponse complète.

68% des patients étaient toujours en réponse lors de l'analyse.

Le taux de CRS et de toxicité neurologique  $\geq 3$  était respectivement de 11% et 19%.

Ces résultats montrent un bénéfice clinique significatif et durable avec des taux de réponse élevés. Les résultats pourraient donc permettre un élargissement des indications des CAR-T Cells. (35)

### **II.3.3.b. Dans le myélome**

#### ➤ Arrivée de nouvelles thérapeutiques

L'idécabtagene vicleucel (ABECMA®), est un CAR-T Cells anti-BCMA. Il s'est vu octroyer une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) le 29/04/2021 dans l'indication du myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins trois traitements antérieurs (dont un agent immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38).

Ses résultats dans le myélome sont également très prometteurs et l'obtention d'une AMM dans cette indication arrivera probablement très prochainement.

Les essais CARTITUDE de Janssen évaluant l'efficacité du JNJ-68284528 ont également montré des résultats intéressants dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaires qui vont probablement mener à sa mise sur le marché dans les prochaines années. (36)

### **II.3.3.c. Le futur du développement de CAR-T Cells en hématologie**

#### ➤ Combinaisons

De essais sont également en cours pour évaluer l'efficacité des CAR-T Cells anti-CD19 lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs de checkpoint immunologiques par exemple.

#### ➤ Autres cibles

Des CAR-T Cells anti-CD20 sont en cours d'investigation dans le lymphome ainsi que des CAR-T Cells bispécifiques (ciblant le CD19 et le CD22 par exemple).

L'optimisation de l'utilisation des différents domaines de co-stimulation est une voie de recherche active.

#### ➤ CAR-T Cells allogéniques ou « UCART »

Le concept de CAR-T Cells allogéniques ou « universelles » issues de donneur sains et modifiées génétiquement est également en cours de recherche. Ils pourraient ainsi être directement disponible pour une prise en charge très rapide des patients.

De nombreux essais de phase I/II sont en cours pour évaluer ces UCART. L'utilisation de ces banques simplifierait leur processus de production et permettrait un traitement beaucoup plus rapide des patients. (4) (22) (8)

### II.3.3.d. Le défi des tumeurs solides

Les résultats des CAR-T Cells en hématologie sont prometteurs. Les premiers résultats obtenus dans les tumeurs solides apparaissent nettement moins spectaculaires mais plusieurs pistes sont en cours d'étude.

- Molécules cibles

De nombreuses molécules cibles sont en cours d'étude comme la mésothéline, EGFR et HER2 :

- Mésothéline

C'est un antigène tumoral surexprimé dans le mésothéliome pleural, le cancer du pancréas et le cancer de l'ovaire. Mais il est également exprimé en faible quantité dans certains tissus normaux (plèvre, péritoine, péricarde, etc.). L'étude Prasad et al., un essai de phase I d'un CAR-T Cells ciblant la mésothéline, a évalué l'efficacité et la sécurité chez des patients atteints de mésothéliome pleural administré directement en intra pleural. Cette thérapie ciblant la mésothéline combinée à des agents anti-PD1 montre des résultats cliniques encourageants.(37)  
(38)

- EGFR

Il est hyperactivé dans de nombreuses tumeurs tels que le cancer du poumon, du sein, du pancréas, colo-rectal et les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Le récepteur EGFRvIII est également fréquemment exprimé dans les glioblastomes. Un CAR-T Cells de deuxième génération a ainsi pu montrer une spécificité anti-tumorale élevée contre les cellules du glioblastome. Un essai de phase I a également évalué un CAR-T Cells anti-EGFR dans le cancer du poumon non à petites cellules avec des résultats mitigés : 2 réponses partielles et 5 maladies stables sur 11 patients évalués. (24)

- HER2

Ce récepteur montre des niveaux d'expression élevés notamment dans le sein, l'ovaire et le colon ; cependant il est également exprimé sur d'autres cellules. Une étude phase I/II évaluant un CAR-T Cells de troisième génération a notamment dû être stoppé à la suite d'effets indésirables sévères au niveau pulmonaire (à type de détresse respiratoire) associé à la présence de CAR-T Cells dans les poumons.

Dans un essai de phase I publié au congrès de l'American Association for Cancer Research (AACR), pour 10 patients atteints de sarcomes HER2+, l'administration s'est faite 3 à 5 fois. Un patient était en réponse complète 32 mois après. La pathologie était stable pour 3 autres et un patient en rechute a été traité à nouveau permettant une réponse complète prolongée. Cependant pour un patient, le CAR-T ne s'était pas multiplié. (40)

- Les problématiques des CAR-T Cells dans les tumeurs solides

Comme le montre ces études, les résultats dans les tumeurs solides sont moins satisfaisants. Plusieurs obstacles au développement des CAR-T Cells dans les tumeurs solides ont été identifiés :

- L'absence de cible spécifique et l'hétérogénéité d'expression

Contrairement aux hémopathies, les cibles membranaires surexprimées dans les tumeurs solides sont souvent retrouvées dans d'autres tissus sains. De plus tous les clones tumoraux n'expriment pas systématiquement l'antigène d'intérêt.

Solution possible : Développement de CAR-T Cells bispécifiques c'est-à-dire ciblant deux antigènes tumoraux différents, ce qui permettrait d'augmenter leur spécificité vis-à-vis des cellules tumorales.

- L'accès au site tumoral

La pénétration du CAR-T Cells dans les tumeurs solides semble plus compliquée à cause des barrières physiques et biochimiques. Le recrutement des lymphocytes T jusqu'au site tumoral passe par un système de « *homing* ». Des gradients d'expression de cytokines permettent d'attirer les lymphocytes jusqu'aux zones inflammatoires. Cependant de nombreuses tumeurs sécrètent peu de cytokines ou bien des cytokines pour lesquelles le lymphocytes T n'a pas de récepteurs. L'endothélium tumoral présente également une barrière à l'infiltration des cellules.

Solutions possibles : Ajout de récepteurs aux cytokines à la surface des CAR-T Cells; Expression d'enzymes type héparanase (enzyme de dégradation de certains composants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire) ; Administration intra-tumorale des CAR-T Cells pour faciliter le passage de l'endothélium tumoral.



➤ Le microenvironnement tumoral

Il est caractérisé par la présence de cellules immunosuppressives. Les différentes populations cellulaires de cet environnement et les cytokines qui y sont sécrétés contribuent à réduire l'activité des CAR-T Cells. La présence (constitutive ou induite) de différents points de contrôle immunitaire négatifs (PD-L1, etc.) contribue également à cela.

Solution possible : Combinaison avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Pembrolizumab, Nivolumab)

➤ La persistance des CAR-T Cells

Une faible persistance des CAR-T Cells a été observée dans les tumeurs solides. Cette persistance dépend de la capacité d'expansion initiale et de la présence de cellules T de phénotype mémoire central. La faible présence de cellules T mémoires, l'environnement immunosuppresseur peu propice à leur survie et la difficulté d'accès aux cellules tumorales exprimant l'antigène nécessaire à leur activation sont des facteurs qui peuvent limiter cette persistance.

Solutions possibles : Sélection et enrichissement de lymphocytes T mémoires (Tscm et Tcm) ; Utilisation de lymphocytes mémoires spécifiques de virus (EBV, CMV)

### **III. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ECONOMIQUES**

#### **III.1. PARTIE REGLEMENTAIRE**

##### **III.1.1. PREREQUIS**

Les CAR-T Cells sont des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) tel que définis dans le règlement européen 1394/2007/CE et plus précisément des Médicaments de thérapie génique, ils ont donc le statut de médicament et sont soumis à une autorisation préalable à leur mise sur le marché par les autorités de santé.(41)

Ils ont également le statut d'OGM, leur utilisation nécessite donc un avis du HCB (Haut Conseil des Biotechnologies) qui permet de classer l'OGM en fonction du risque qu'il présente pour la santé et l'environnement. Il existe 4 niveaux de risque classés de 1 à 4, Les CAR-T Cells sont classés OGM de Classe 2 du fait de la modification rétrovirale des lymphocytes T.

Le Comité Scientifique du HCB a considéré que le risque de dissémination du produit de thérapie génique dans l'environnement et le risque qu'il présente pour la santé publique sont négligeables. Ils sont donc à administrer en classe de confinement 1 (C1) aux patients : chambre conventionnelle et procédure habituelle en milieu hospitalier, avec une attention particulière portée à l'élimination des déchets. (42) (43)

##### **III.1.2. TEXTES REGLEMENTAIRES ENCADRANTS LES CAR-T CELLS**

Le premier texte réglementaire relatif aux CAR-T Cells correspond à l'arrêté du 28 mars 2019 modifié par la suite par l'arrêté du 8 août 2019. En 2021, un nouvel arrêté a été publié le 19 mai 2021, valable jusqu'en 2023.

**Arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique (CSP).**

Il définit les critères d'autorisation des établissements de santé prescripteurs de traitements par CAR-T Cells et précise le rôle des PUI (Pharmacie à Usage Intérieur).

- Le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par des CAR-T Cells autologues ne peut être réalisé que dans un **établissement de santé autorisé à prélever des cellules à des fins thérapeutiques**.
- L'administration des CAR-T Cells ne peut être réalisée que dans les établissements de santé répondants à l'ensemble des critères suivants :
  - Autorisation délivrée par le directeur général de l'ARS (Agence Régionale de Santé) pour l'activité « Traitement du Cancer » et pour la pratique thérapeutique « Chimiothérapie ou autres traitements médicaux spécifique du cancer »
  - Accès à une unité de **réanimation** et à **une unité autorisée à la greffe de CSH**.
  - Organisation de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) pour l'inclusion des patients dans les protocoles CAR-T.
  - Capacité de la PUI à **réceptionner, conserver, reconstituer et administrer des MTI** (ou ayant une convention avec un autre établissement de santé)
  - **Formation et maintien des compétences des équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques** qui interviennent sur le circuit notamment à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T Cells.
  - Présence d'une **unité de soins intensifs** permettant l'accueil des patients traités par CAR-T Cells
  - Présence d'un **neurologue** permettant l'évaluation initiale des patients traités par CAR-T Cells et pouvant intervenir à tout moment
  - Présence d'une **IRM** accessible et d'un radiologue pouvant interpréter les résultats dans un délai compatible avec l'état clinique du patient
  - Présence d'un **service d'hémo-oncologie** pour l'administration de CAR-T Cells
  - **Coordination immédiate et permanente entre hémo-oncologues, réanimateurs et neurologues** formés à l'administration de CAR-T Cells et au suivi des patients traités par CAR-T Cells.
  - **Accès permanent à 4 doses de Tocilizumab** pour la prise en charge du CRS.

Ce nouvel arrêté assouplit les conditions nécessaires pour la mise en place d'une activité CAR-T Cells. Il est moins contraignant d'un point de vue juridique et davantage compatible avec l'utilisation des CAR-T Cells en pratique. (44)

#### **Arrêté du 8 juillet 2019 et Arrêté du 20 décembre 2019**

Ils subordonnent la prise en charge respectivement de YESCARTA® et de KYMRIAH® par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à leurs prescriptions. (45)(46)

La **notice technique n° ATIH-371-6-2019 du 22 juillet 2019** informe des consignes et du format de recueil des informations relatives à la prescription des traitements par CAR-T Cells pour les établissements de santé. (47)

### **III.1.3. AUTORISATIONS REQUISES**

La PUI doit disposer d'une autorisation pour réaliser les activités prévues au 4° de l'article R5126-9 du CSP : la reconstitution des spécialités pharmaceutiques y compris celles concernant les Médicaments de Thérapie Innovante.(48)

L'autorisation est délivrée par le directeur général de l'ARS après analyse du dossier de demande.

Cette autorisation est indispensable. Une convention doit également être conclue en application de l'article R.5126-25, permettant à la PUI d'organiser la conservation, la reconstitution ou la mise ne forme appropriée des MTI au sein d'une Unité de Thérapie Cellulaire autorisée dans le même établissement ou dans un EFS (Établissement Français du Sang).

Les MTI ne sont pas abordés dans le guide de Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et de Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH). Le pharmacien hospitalier doit donc adapter ses pratiques au mieux afin de garantir la qualité et la sécurité des prestations réalisées.

### **III.1.4. ACCREDITATION ET CERTIFICATION NECESSAIRE**

#### **III.1.4.a. Accréditation FACT-JACIE**

Le JACIE (Joint Accreditation of ICST Europe and EBMT) est un programme européen dont l'objectif est d'établir des recommandations internationales minimales pour les établissements et le personnel impliqué dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, allogéniques ou autologues. Il a été conçu à partir du référentiel américain FACT (Foundation for the Accreditation of Cell Therapy) et adapté aux pratiques européennes. (49)

Le JACIE a développé un système d'accréditation afin d'assurer la meilleure qualité de soins aux patients et d'améliorer la performance des laboratoires et centres spécialisés dans la collecte, la gestion et la transplantation de CSH.

Il permet notamment aux centres qui le souhaitent d'accéder à une plateforme de partage de procédures et d'outils qualité pour les CAR-T Cells.

Un certificat d'accréditation JACIE en cours de validité est recommandé *a minima* par la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC) pour le service clinique, l'unité de leucaphérèse et l'unité de thérapie cellulaire.

L'accréditation selon le référentiel FACT-JACIE n'est pas obligatoire en France mais c'est une exigence quasi-systématique des industriels lors de la qualification d'un centre CAR-T Cells.(50)

#### **III.1.4.b. Qualifications des établissements de santé par les laboratoires pharmaceutiques**

La Commission Européenne (CE) a autorisé YESCARTA®, KYMRIA® et TECARTUS® à condition de la mise en place de mesures de réduction des risques. Un Plan de Gestion des Risques (PGR) a donc été créé pour s'assurer que les avantages l'emportent sur les risques de CRS et de toxicité neurologique. (Figure 13)

<b>Risques importants identifiés</b>	Événements neurologiques graves incluant les œdèmes cérébraux Syndromes de relargage cytokinique Cytopénies incluant anémie aplasique Infections Hypogammaglobulinémie
<b>Risques importants potentiels</b>	Cancers secondaires Immunogénicité Formation d'un Rétrovirus Compétent pour la réplication (RCR) Syndrome de Lyse Tumorale (TLS) Aggravation de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) Transmission d'agents infectieux à partir du produit Diminution de la viabilité du produit en cas de préparation inadéquate de la perfusion
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez des patients non-caucasiens Utilisation chez les patients présentant des troubles auto-immuns Tolérance à long terme

Figure 13 : Données issues du PGR de YESCARTA®(51)

Dans le cadre des PGR des CAR-T Cells, des mesures additionnelles de réduction du risque ont été définies avec deux éléments clés :

- Qualification du centre et programme d'éducation : *« afin de minimiser les risques associés au traitement par KYMRIA® , le titulaire de l'AMM doit s'assurer que les hôpitaux et leurs services associés qui dispensent KYMRIA® sont spécifiquement qualifiés et que les professionnels de santé impliqués dans le traitement d'un patient ont suivi le programme d'éducation »*
- Disponibilité du Tocilizumab : *« le titulaire de l'AMM doit s'assurer de la mise à disposition sur site et immédiate de quatre doses de Tocilizumab pour chaque patient en tant que traitement symptomatique du CRS »*

Pour satisfaire ces exigences, les laboratoires ont mis en place un système de qualification par inspection le REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) Program. Il en existe un pour YESCARTA® et TECARTUS® et un pour KYMRIA®.(52)(53)

L'objectif des REMS Program est d'atténuer le risque de CRS et de toxicité neurologique, pour cela l'industriel doit :

- Veiller à ce que les hôpitaux délivrant un CAR-T Cells soit spécifiquement certifiés pour cette activité.
- Veiller à ce que les personnes concernées qui prescrivent, délivrent ou administrent des CAR-T Cells soient formées à la prise en charge des effets indésirables des CAR-T Cells.

Pour être certifié par l'industriel, plusieurs conditions sont nécessaires :

- Un représentant doit être désigné pour suivre le programme de formation, il doit également s'assurer de la mise en œuvre des processus et procédures du circuit ainsi que du respect des exigences du programme REMS.
- Les nouveaux acteurs du circuit rejoignant l'équipe de soin devront systématiquement être formés.
- La délivrance des CAR-T Cells ne devra se faire qu'une fois s'être assuré de la disponibilité du nombre minimal requis de doses de Tocilizumab nécessaires.
- Les procédures relatives au circuit du médicament devront être validées pour assurer un bon déroulement des soins et des processus annexes.
- Une traçabilité des formations et staffs devra être tenue.
- La réalisation d'audits de la part des industriels pour s'assurer que l'ensemble de la formation, des processus et des procédures sont en place et sont respectés pour le programme REMS.
- Signaler tout événement indésirable grave évocateur de CRS ou de toxicité neurologique.

La qualification devra donc se faire sous forme d'un audit de l'intégralité du circuit et des procédures mises en place. L'évaluation finale sera réalisée sous la forme d'un essai à blanc utilisant une poche témoin.

Il est important de noter également que les avis de la Commission de la Transparence (CT) de KYMRIA<sup>®</sup> et YESCARTA<sup>®</sup> précisent qu'ils doivent être administrés dans un établissement de santé qualifié pour cette utilisation.(54)(51)

Les laboratoires, en plus de cette étape de qualification, ont l'obligation d'auditer les sous-traitants et les fournisseurs de matières premières pour la production des cellules qui interviennent dans la chaîne de production des cellules CAR-T. C'est une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), auxquelles tous les MTI sont soumis.

### III.1.5. RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES

Des recommandations ont également été émises de la part des principales sociétés savantes françaises concernées par les CAR-T Cells :

- La SFGMTC : Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire
- La SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

Mais également internationales : L'EBMT et l'ASTCT.

#### III.1.5.a. Recommandations de la SFGMTC

Quatre recommandations ont été émises concernant les CAR-T Cells :

- 1. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant les CAR-T Cells (41)
- 2. Prise en charge du syndrome de relargage cytokinique (CRS) post-CAR-T Cells chez l'adulte et l'enfant (20)
- 3. Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par CAR-T Cells chez l'adulte et l'enfant(21)
- 4. Prérequis nécessaires pour l'ouverture d'un centre administrant des CAR-T Cells (55)

La 1 et la 4 sont multidisciplinaires, elles concernent l'unité clinique de greffe de CSH, l'unité de cytophérèse, l'unité de thérapie cellulaire, la pharmacie et le bio-monitoring des patients traités par CAR-T Cells. Les conditions d'hospitalisation y sont également abordées. Elles précisent notamment toutes les autorisations et accréditations nécessaires pour chaque service. Ces recommandations constituent des prérequis *a minima* et sont susceptibles d'être complétées par des exigences spécifiques à chaque protocole et à chaque type de CAR-T Cells.

Elles sont très complètes et sont une bonne base de travail, cependant leurs publications datent de 2017 lorsqu'aucun CAR-T Cells n'avait encore l'AMM, à cette époque seuls des essais cliniques de Phase I et II étaient en cours. Les évolutions étant très rapides dans ce domaine, l'expérience de ce circuit en vie réelle déjà en place dans une vingtaine d'établissements pourrait permettre une réactualisation de ces recommandations.

Le 2 et le 3 précisent les critères diagnostiques, de gradation et de prise en charge des CRS et des évènements neurologiques. Ils ont été abordés dans le chapitre II.2.



### **III.1.5.b. Recommandations de la SFPO :**

Publiées en 2015, elles traitent du circuit hospitalier des MTI en général et ne sont donc pas spécifiques des CAR-T Cells. Elles ont été émises au regard de la réglementation en vigueur, des recommandations du HCB ainsi que des données bibliographiques. (56)

Ces recommandations abordent plusieurs points :

- Les locaux
- Les équipements
- Le personnel
- La protection
- La réception et le stockage
- La préparation
- Le transport
- Les déchets

Elles ne sont pas opposables mais permettent d'avoir une ligne directrice pour la mise en place du circuit pharmaceutique de cette activité.

### **III.1.5.c. Recommandations internationales**

L'ASTCT a publié en 2019 un consensus concernant le classement des CRS et des neurotoxicités. Ils ont comparé les critères de Lee, le CTCAE, les critères de Penn et ceux du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) et ont proposé une définition pour les CRS et les toxicités neurologiques. Puis ils ont proposé un consensus pour le classement de celles-ci. Ils ont également proposé des échelles pour la population pédiatrique. (18)

L'EBMT a également proposé des recommandations pour la prise en charge générale des patients recevant des CAR-T Cells : la leucaphérèse, les bilans sanguins nécessaires, la chimiothérapie d'attente, le conditionnement par chimiothérapie, la réception et le stockage du produit, la décongélation, l'administration.

Des recommandations pour le classement des CRS et des toxicités neurologiques sont également proposées, très similaires à ceux de l'ASTCT. La prise en charge de chacun de ces effets indésirables en fonction du grade y est aussi abordée.(19)

## **III.2. PARTIE ÉCONOMIQUE : MODE DE FINANCEMENT DES ETABLISSEMENTS DE SANTE : PRINCIPE ET APPLICATION AUX CAR-T CELLS**

### **III.2.1. PRINCIPE DU FINANCEMENT DES ETABLISSEMENTS DE SANTE**

#### **III.2.1.a. Le PMSI**

Le PMSI ou Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations permet de décrire de façon synthétique et standardisé l'activité médicale des établissements de santé. L'objectif de ce programme est de réduire les inégalités de ressources entre les établissements de santé grâce à cette standardisation et permettre ainsi leur financement.

#### **III.2.1.b. Les différentes classifications des informations médicales**

Il existe deux nomenclatures utilisées pour le codage des informations médicales :

- **CIM10** (Classification Internationale des Maladies) : C'est une classification médicale codifiée classifiant les maladies ainsi que les signes, symptômes, lésions traumatiques etc. Elle est publiée par l'OMS et fait l'objet de mises à jour annuelles. Elle est mondialement utilisée.  
Les pathologies y sont codées en tant que DP (Diagnostic Principal), DR (Diagnostic Relié) et DAS (Diagnostic Associé Significatif).
- **CCAM** (Classification Commune des Actes Médicaux) : Elle est constituée des gestes pratiqués par les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes. Elle comprend notamment le libellé de l'acte ainsi que sa tarification. C'est le codage standardisé des actes médicaux.

Le codage des informations médicales par ces classifications permettra ensuite la tarification des séjours des patients.

### III.2.1.c. Principe de la tarification à l'activité (T2A)

La T2A est le mode de financement unique des établissements de santé publics et privés. Elle repose sur une logique de mesure de la nature et du volume des activités et non plus sur une autorisation de dépense allouée en fonction des budgets antérieurs.

Le principe de base repose sur la classification en Groupe Homogène de Malade (GHM) pour le secteur MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) mais il existe deux barèmes distincts :

- Pour les établissements publics : incluant la rémunération du personnel médical
- Pour les établissements privés : excluant les honoraires des praticiens

A chaque séjour d'un patient dans un établissement MCO, un Résumé de Sortie Standardisé (RSS) est produit. Ce RSS est constitué de l'ensemble des Résumés d'Unité Médicale (RUM) du séjour du patient (si le patient n'a séjourné que dans une seule unité médicale, il n'aura qu'un seul RUM, alors RUM = RSS).

Le RUM contient des informations d'ordre administratives (Identifiant, âge, sexe, etc.) et médicales (diagnostics et actes). Ces informations médicales sont codées de manière standardisée grâce à des nomenclatures et des classifications (CIM10, CCAM) (57)

A partir du RSS, la production d'un Résumé de Sortie Anonyme (RSA) (version pseudonymisé du RSS) est effectuée. Ce RSA est ensuite transmis sur la plateforme e-PMSI.

A partir des informations médico-administratives contenues dans le RSA et grâce à un algorithme, chaque séjour aboutit dans un Groupe Homogène de Malade (GHM).(58)

Le GHM est un système de classification médicoéconomique des hospitalisations en MCO. Les GHM sont regroupés par champs de pathologies appelés Catégorie Majeure de Diagnostic (CMD).

A chaque GHM correspond un ou plusieurs GHS (Groupe Homogène de Séjour) compte tenu des niveaux de sévérité des prises en charge. Le GHS est le pendant financier du GHM, c'est une donnée facturable. Ils sont définis par l'assurance maladie et permettent la rémunération de la structure qui a pris en charge le patient. (Figure 14)

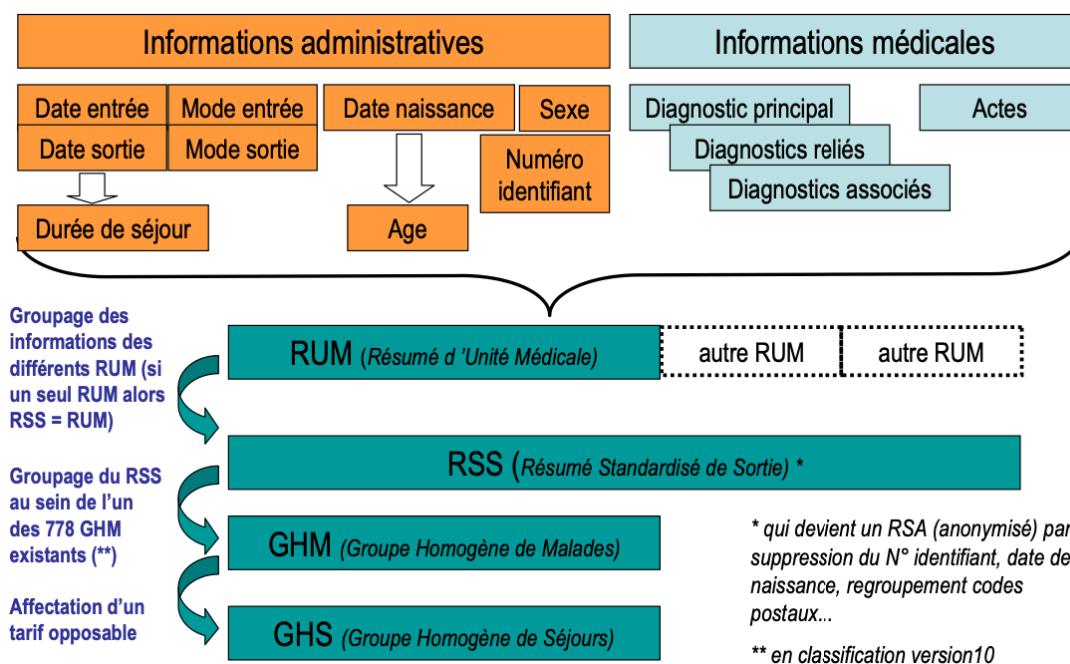


Figure 14 : Construction des GHM et GHS

Un certain nombre de missions ne pouvant être financées à l'activité sont financées par les MIGAC (Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation interne), elles font l'objet d'un financement annuel forfaitisé. (59)

### III.2.1.d. Paiement en sus de la T2A

Dans les établissements de santé, une liste de médicaments et dispositifs médicaux fixée par l'État fait l'objet d'un remboursement par les organismes d'assurance maladie en sus du financement à l'activité, c'est ce que l'on appelle le « Hors T2A ».

Cette liste concerne les produits susceptibles d'impacter le GHS soit en raison de leur coût très élevé, soit car ils ne concernent qu'une minorité de patients.

Ce dispositif vise à favoriser l'accès aux traitements innovants et coûteux à travers ce financement dérogatoire en garantissant à l'établissement de pouvoir administrer ce traitement sans que cela n'impacte son budget global. (60)

Les informations nécessaires à la valorisation des spécialités pharmaceutiques en sus de la T2A sont transmises *via* le fichier FICHOMP dans le cadre du PMSI.

Ce fichier intègre toutes les informations permettant leur valorisation comme notamment le code LES (Liste En Sus) et le code UCD (Unité Commune de Dispensation).

En effet, les spécialités pharmaceutiques facturées en sus de la T2A sont identifiées par un code UCD, et chaque indication d'une spécialité inscrite sur la liste en sus possède un code indication (code LES) lui-même rattaché au code UCD de la spécialité. (61)

### **III.2.2. COUT DES CAR-T CELLS**

Avec l'aide des avis de la Commission de la Transparence (CT) et de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), le prix de chacun de ces MTI est convenu entre le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé)

et l'entreprise concernée. KYMRIA<sup>®</sup> a, d'après l'inscription au JO n°0299 du 29 décembre 2019, un prix de 297 666 euros hors taxes pour une injection. Concernant YESCARTA<sup>®</sup>, l'inscription de son prix au Journal Officiel n°0161 du 13 juillet 2019 a indiqué un prix de 327 000 euros hors taxes pour une injection. Ces deux spécialités sont inscrites sur la liste en sus décrite dans l'article L 162-16-6 du code de la sécurité sociale.

Le prix de TECARTUS<sup>®</sup> n'est pas encore précisément connu mais devrait s'approcher de YESCARTA<sup>®</sup> et KYMRIA<sup>®</sup>.

De plus ces prix ne prennent pas en compte toutes les dépenses liées aux séjours encadrants l'administration par CAR-T Cells : la leucaphérèse, le conditionnement par chimiothérapie, le séjour pour l'injection du CAR-T Cells, la prise en charge des éventuels évènements indésirables, le suivi, etc.

Lors de l'avis économique du CEPS du 8 Juin 2021 pour TECARTUS<sup>®</sup>, une analyse de coût comparative a été réalisée par le laboratoire Gilead permettant une idée approximative du coût de prise en charge d'un patient par CAR-T Cells. Ce coût s'élèverait à 398 715 euros, la prise en charge par traitement standard ou « *Standard of Care* » (SOC), quant à elle s'élèverait à 23 254 euros. (Tableau 7) (62)

Tableau 44. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées

	TECARTUS	Bras SOC	Coût incrémental
Coûts d'acquisition des médicaments	■	■	341 116 €
Coûts d'administration	■	■	25 950 €
Coût de la leucaphérèse	1 575 €	0 €	1 575 €
Coût de stockage	50 €	0 €	50 €
Coût de la thérapie de bridging	1 785 €	0 €	1 785 €
Coût de la chimiothérapie lymphodéplétive	2 032 €	0 €	2 032 €
Coût de la surveillance post-injection	1 391 €	0 €	1 391 €
Coût de formation	■	■	■
Coût de suivi pré-progression	6 898 €	5 086 €	1 813 €
Coût de suivi post-progression	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	4 835 €	7 374 €	-2 539 €
Coûts liés aux EI	1 630 €	0 €	1 630 €
Coût des aidants	616 €	0 €	616 €
<b>Total</b>	<b>398 715 €</b>	<b>23 254 €</b>	<b>375 460 €</b>

Tableau 7 : Analyse de coût de Tecartus® réalisée par le laboratoire Gilead

### III.2.3. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES CAR-T CELLS

Les modalités de financement par CAR-T Cells se font par le mode classique de tarification à l'activité, chaque séjour de patient est codé en respectant les règles du guide méthodologique (ce qui correspond aux racines 17M08, 17M09, 17M15 selon la pathologie traitée). Chaque séjour est ainsi valorisé à la hauteur du niveau de sévérité dont il relève.

Pour les séjours des patients requérant un traitement par CAR-T Cells, les molécules devront être mentionnées dans le FICHCOMP-ATU grâce à leur UCD.(63)(1)

Pour ces séjours-là, à la valorisation GHS s'ajoute un complément forfaitaire d'un montant de 15 000 euros permettant de couvrir le surcoût associé au séjour.(64)

En 2019, ce complément forfaitaire était versé dans la limite cible de 400 patients par an.

### **III.2.4. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE**

Cependant cette prise en charge est subordonnée par un recueil d'informations ainsi qu'à sa transmission décrit dans la notice n° ATIH-371-6-2019 du 22 juillet 2019. (47)

Ce recueil permet de contribuer à la connaissance et au suivi en vie réelle des patients. Il permettra de mieux caractériser le profil d'efficacité et de tolérance à court et long terme de ces nouveaux médicaments. Ces données seront analysées dans le cadre du registre DESCAR-T mené par le LYSARC (Lymphome Academic Research Organisation).(65)

Une première analyse de ce registre publié lors du congrès 2021 de l'EHA (European Hematology Association), portant sur 537 patients enregistrés, et 463 patients ayant reçu des CAR-T Cells. Les premiers résultats semblent confirmer l'efficacité des CAR-T Cells en vie réelle. (66)

## IV. LE CIRCUIT HOSPITALIER DES CAR-T CELLS, UN CIRCUIT COMPLEXE ET EXIGEANT

Du fait de leur statut de MTI et d'OGM, les CAR-T Cells doivent répondre aux exigences réglementaires qui y sont associées. Leur statut de médicament les place sous l'autorité du pharmacien responsable de la PUI. Son statut d'OGM exige une logistique particulière.

Le pharmacien hospitalier joue donc un rôle essentiel dans la mise en place du circuit hospitalier des CAR-T Cells. Il est impliqué dans les différentes étapes du circuit, de la réception du produit au transport de celui-ci dans le service de soin. C'est lui qui sera en charge de le mettre en place, de le qualifier et de le valider.

Le circuit implique différents acteurs au sein de l'établissement de santé, il devra être organisé en lien étroit avec le service de soin, l'unité de thérapie cellulaire et la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier. (Figure 15)

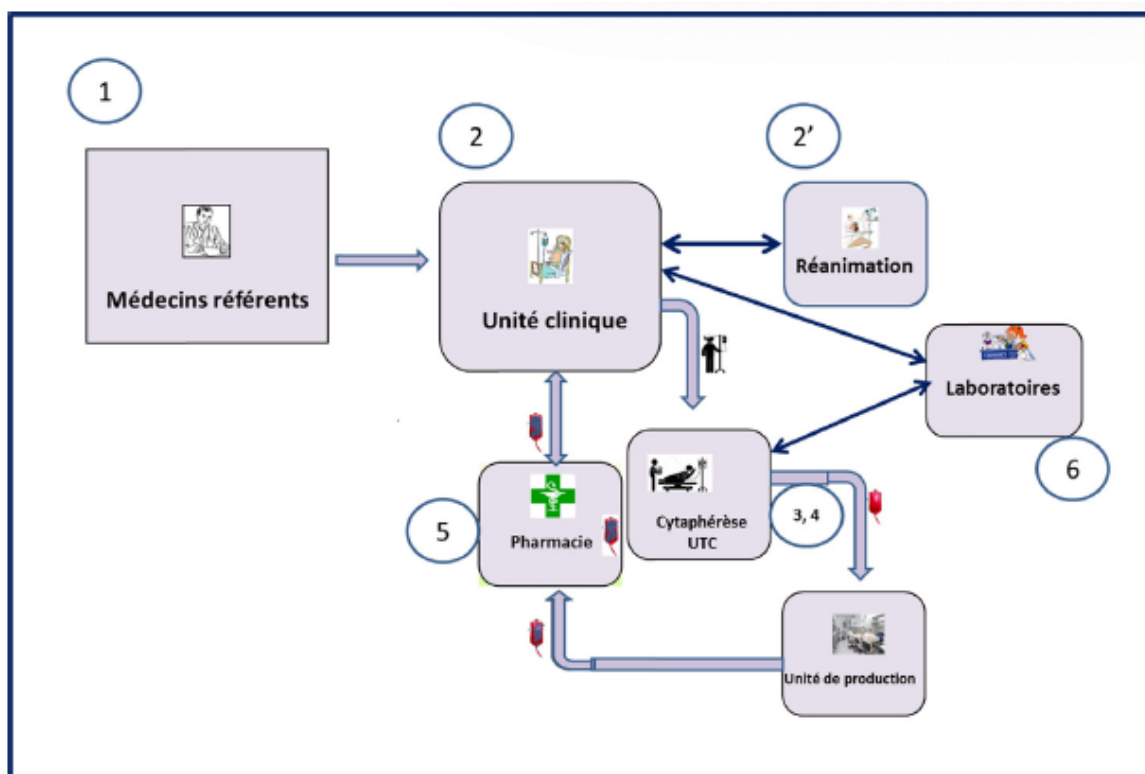


Figure 15 : Acteurs impliqués dans le circuit CAR-T Cells



## **IV.1. DESCRIPTION GENERALE DU CIRCUIT**

### **IV.1.1. IDENTIFICATION ET INCLUSION DU PATIENT**

La première étape consiste à l'identification du patient. Le dossier du patient est présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) où la décision de l'orienter vers un parcours CAR-T Cells est validée de manière collégiale.

Un bilan médical est ensuite réalisé pour confirmer l'inclusion du patient au sein d'un protocole CAR-T Cells (bilan cardiaque, bilan neurologique, bilan biologique, etc.)

Puis le patient signe un consentement libre et éclairé pour sa participation à ce traitement.

### **IV.1.2. COMMANDE**

Une fois la première étape de validation de l'inclusion du patient dans le protocole, la commande du traitement est réalisée. Elle se fait sur une plateforme informatique : KiteKconnect® pour Kite/Gilead et CellChain® pour Novartis.

Une seconde personne de l'établissement doit systématiquement vérifier les informations et valider le formulaire de commande.

Une fois cette commande approuvée par le laboratoire une date de leucaphérèse est fixée.

Une date prévisionnelle d'enlèvement du produit de leucaphérèse et du retour du traitement par CAR-T Cells est transmise par le laboratoire au centre hospitalier.

### **IV.1.3. LEUCAPHERESE**

Le patient va alors subir une étape de leucaphérèse où les lymphocytes T du patient seront prélevés.

#### **IV.1.4. CONDITIONNEMENT POUR ENVOI**

À la suite de ce prélèvement, la poche contenant les cellules du patient peut être envoyée directement ou bien subir une étape de sélection des cellules.

##### **IV.1.4.a. Conditionnement immédiat :**

Suite au recueil, la poche est étiquetée et stockée entre 2-8°C puis elle est envoyée directement au laboratoire pharmaceutique en conditionnement réfrigéré.

C'est le cas de YESCARTA®.

##### **IV.1.4.b. Tri et sélection des cellules :**

Si une sélection des cellules est nécessaire, cette étape est réalisée sous atmosphère contrôlée (au sein du laboratoire de l'Unité de Thérapie Cellulaire). La poche est mélangée avec du diméthylsulfoxyde (DMSO) (1 :1), puis elle est congelée dans de l'azote liquide à -196°C à l'aide d'un appareil permettant une congélation par paliers pour respecter l'intégrité des cellules congelées.

Puis elle est conditionnée en *dryshipper* pour être ensuite envoyée au laboratoire.

#### **IV.1.5. ENVOI AU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE ET PRODUCTION DU CAR-T CELLS**

Les poches sont ensuite acheminées par avion jusqu'au laboratoire où le CAR-T Cells sera fabriqué. Un monitoring de la température est systématique pendant le transport.

Actuellement le délai moyen entre la collecte et la réinjection de lymphocytes T est de 45 jours ; aux Etats-Unis ce délai est réduit à 17 jours dû à l'implantation géographique des sites de production dans leur propre pays. Initialement, les poches issues de la leucaphérèse étaient envoyées aux Etats-Unis mais depuis 2020, Kite-Gilead a ouvert un site de production aux Pays-Bas. Quant à Novartis, ils ont inauguré leur plateforme française en décembre 2020, située dans l'Essonne près de Paris. Le développement de ces sites en Europe permettra donc un raccourcissement du délai nécessaire entre l'envoi du prélèvement au laboratoire pharmaceutique et le retour de la poche de CAR-T Cells.

#### **IV.1.6. RECEPTION**

La livraison des CAR-T Cells s'effectue à l'aide d'un *dry shipper*. (Figure 16)

C'est un container rigide, portatif, permettant une conservation dans de l'azote en phase gazeuse et le transport en véhicule motorisé ou en avion.

La réception pourra se faire directement à la PUI si elle est équipée d'un local de stockage cryogénique ; dans le cas contraire elle se fera à l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTC).

Une étape de vérification est indispensable à réception du *dry shipper*, celle-ci comprendra :

- Vérification de l'intégrité du *dry shipper* et du scellé intérieur
- Vérification de la température de transport
- Vérification de l'identité du patient
- Vérification de l'intégrité du conditionnement de la poche de CAR-T Cells

Ces différentes vérifications seront réalisées avec un double contrôle pharmaceutique, elles seront également tracées dans un document qualité.

L'ouverture du *dry shipper* devra être réalisée en respectant les modalités spécifiques d'habillage liées à la manipulation d'azote (risque de brûlure).(19)

#### **IV.1.7. STOCKAGE**

Une fois la réception faite et le contrôle de la poche validé. Celle-ci sera transférée dans une cuve d'azote en phase gazeuse où elle sera stockée jusqu'à son utilisation. (Figure 17)

Les cuves comportent plusieurs racks permettant le rangement des poches dans des cassettes métalliques.

Le stockage est sous la responsabilité du pharmacien. Les salles de stockage des cuves d'azote sont extrêmement réglementées de par les risques qui y sont associés (explosion, brûlure, anoxie). (67)



Figure 16 : Dryshipper de transport (61)



Figure 17 : Cuve d'azote en phase gazeuse(61)

#### **IV.1.8. DECONGELATION ET ADMINISTRATION**

Le jour de l'administration, après le feu vert du médecin, la poche de CAR-T Cells devra être décongelée. Pour cela, deux options sont possibles :

- Décongélation standard au bain marie à 37°C
- Décongélation en appareil de type Plasmatherm® (Barkey) : appareil de décongélation à sec à 37°C dans lequel deux coussins remplis d'un liquide caloporteur vont permettre la décongélation de la poche tout en réalisant un mouvement de vague.

Lors de cette étape, un double contrôle devra à nouveau avoir lieu pour vérifier : l'identité du patient, l'absence d'excursion de température pendant le stockage, l'intégrité de la poche de CAR-T Cells.

La poche devra ensuite être directement acheminée vers l'unité de soins dans un container spécifique identifié « risque biologique ».

Étant donné la faible stabilité de la poche de CAR-T Cells une fois décongelée, une bonne coordination entre la PUI et les équipes de soin est indispensable

#### **IV.1.9. ÉLIMINATION DES DECHETS**

D'après le manuel du HCB concernant le traitement des déchets issus de la classe de confinement C1, l'élimination de la poche pourra se faire *via* la filière d'élimination des déchets biologiques infectieux (Déchets d'Activité de soins à Risques Infectieux = DASRI) après placement dans des containers adaptés, verrouillables et étiquetés de la mention « OGM ». (42)

### **IV.2. LES TROIS TYPES DE CIRCUIT HOSPITALIER DES MTI EN FRANCE**

Actuellement, trois grands types de circuit hospitalier en France se distinguent pour la préparation des MTI. Ils ont chacun leurs avantages et inconvénients, le choix du circuit dépendra de plusieurs critères :

- Présence d'une unité de thérapie cellulaire sur site disposant de capacité de stockage cuve d'azote
- Présence d'un établissement proche ayant un circuit CAR-T Cells en place
- Possibilité de construction d'une salle de cryogénie
- Coût économique des différents circuits possibles

Peu importe le circuit choisi par l'établissement, les étapes sont les mêmes. La différence concernera le lieu de réception et de stockage du CAR-T Cells.

Les contraintes et obligations à respecter (autorisation de la PUI, accréditation JACIE, qualification par le laboratoire pharmaceutique, etc.) ne diffèrent pas non plus.

La formation au risque lié à la manipulation de l'azote est également indispensable, que ces étapes passent par la PUI ou l'UTC.

#### **IV.2.1. CIRCUIT VIA L'UNITE DE THERAPIE CELLULAIRE (UTC)**

Les Unités de Thérapie Cellulaire peuvent être situées au sein des EFS ou des laboratoires de thérapie cellulaire de certains établissements de santé.

De par leurs activités, ces unités comportent déjà des salles de cryoconservation dans lesquelles sont stockées des cuves d'azote utilisées pour la conservation des CSH, des cellules sanguines mononucléées, des banques de tissus, etc.

Leur rôle est la préparation, le conditionnement, le contrôle, la conservation et la distribution des produits de thérapie cellulaire. Une autorisation spécifique est donnée par l'ANSM pour la manipulation des MTI.

Une convention est alors établie entre l'UTC et la PUI pour la mise à disposition et l'utilisation d'une cuve de stockage d'azote pour les MTI.

Les étapes impactées sont :

- La réception du dryshipper contenant le CAR-T Cells : La réception et son contrôle se font à l'UTC par le pharmacien, accompagné d'un technicien de l'UTC.
- Le stockage du médicament : Le produit est stocké dans des cuves d'azote spécifiquement dédiées de l'UTC.
- La décongélation : La décongélation est réalisée par le pharmacien au sein du laboratoire de l'UTC ou bien à la pharmacie.

Circuit type :

- Hôpital Saint Louis → Convention établie avec l'Unité de thérapie Cellulaire situé au sein de l'hôpital
- CHU de Bordeaux → Convention établie avec l'Unité de Thérapie Cellulaire située au sein de l'EFS.

Ce circuit permet de limiter les investissements financiers que nécessiterait la création d'une salle cryogénique étant donné qu'il passe par l'utilisation de locaux et de matériels déjà existants et pour lesquels les autorisations et les procédures sont déjà en place (une autorisation pour l'activité des MTI reste obligatoire).

Cependant cela implique une dépendance vis-à-vis de l'UTC, cela peut aussi limiter en termes de places disponibles pour les CAR-T Cells. L'établissement souhaitant s'orienter vers ce circuit doit également se situer à proximité d'une UTC.

#### **IV.2.2. CIRCUIT VIA LA PUI**

Certaines PUI ont fait le choix de créer une salle de cryogénie au sein de leurs locaux. Pour cela, il est nécessaire d'avoir une place suffisante : en effet, l'Agence de la Biomédecine recommande un volume minimal de 20m<sup>3</sup> pour la création de cette salle. Les équipements à acquérir sont une ou plusieurs cuves de stockage, une cuve de stockage avec un système de remplissage automatique et un *dry shipper* sur roulettes pour le transport.

Une salle de cryogénie doit comporter :

- Un accès sécurisé, autorisé uniquement aux personnes habilitées
- Un affichage réglementaire informant sur les risques liés à l'azote, la conduite à tenir en cas d'hypoxie ou de brûlure, la liste des équipements de protection individuelle obligatoires à revêtir lors de la manipulation
- Un appareil de détection et de mesure du taux en oxygène
- Une ventilation mécanique à deux vitesses : une vitesse de base et une vitesse accélérée en cas de taux en oxygène faible
- Des alarmes visuelles et sonores et fonction du taux d'oxygène détecté ou d'un défaut technique de la salle
- Des équipements de protection individuelle devront être à disposition à l'entrée de la salle : gants, sur-bottes, masques

Les étapes impactées sont :

- La réception du dryshipper contenant le CAR-T Cells : La réception et son contrôle se font à la PUI dans la salle de cryogénie par le pharmacien, en double contrôle par une personne habilitée.
- Le stockage du médicament : Le produit est stocké dans les cuves d'azote de la PUI
- La décongélation : La décongélation est réalisée par le pharmacien à la PUI

### Circuit type :

- Hospices Civils de Lyon (HCL), CHU de Lille

Ce circuit permet une grande autonomie de la pharmacie, qui ne dépend pas de l'UTC et de ses contraintes (place disponible, technicien disponible, etc.).

Il peut également être choisi lorsque l'Unité de Thérapie Cellulaire n'est pas sur le même site par exemple.



Figure 18 : Salle de cryogénie au sein d'une PUI (43)

### **IV.2.3. CONTRAT DE SOUS-TRAITANCE**

La réception et le stockage du CAR-T Cells se font dans l'UTC ou la PUI avec laquelle est établi le contrat de sous traitance.

Le jour prévu de l'administration, la poche de CAR-T Cells est transportée en *dry shipper* jusqu'au centre où l'administration est prévue. Une fois le feu vert médical obtenu, la poche est décongelée à la PUI puis acheminée directement dans le service clinique pour administration.

### Circuit type :

- CH Henri Mondor, Hôpital Universitaire Necker Enfant Malade → Activité sous-traitée à l'Hôpital Saint Louis

Ce type de circuit nécessite une proximité géographique, il concerne un certain nombre d'hôpitaux parisiens pour lesquels un des centres est considéré comme « *Hub* » et sous-traite cette activité pour les autres établissements.



# **PARTIE 2 – ÉTUDE DE FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE D'UNE ACTIVITE DE CAR-T CELLS AU CENTRE HOSPITALIER DE LA COTE BASQUE (CHCB)**

## **I. CONTEXTE**

### **I.1. INTRODUCTION**

Comme nous avons pu le voir précédemment, le traitement par CAR-T Cells semble être une avancée majeure dans la prise en charge des pathologies hématologiques multi-réfractaires.

La complexité de son circuit nécessite une logistique spécifique à la prise en charge des MTI et des OGM. Par ailleurs, son prix extrêmement élevé est également une notion à prendre en compte.

Plusieurs points ont amené nos équipes à considérer leur mise en place au sein du CHCB.

### **I.2. PRESENTATION GENERALE DE L'ETABLISSEMENT**

Le Centre Hospitalier de la côte Basque est un établissement de santé publique totalisant 1246 lits dont 554 lits de MCO. (68)(69)

Situé à Bayonne, c'est l'établissement siège du GHT Navarre-Côte Basque. Il est constitué également du CH de Saint Palais et de l'Établissement Public de Santé de Garazi.

Du fait des spécificités territoriales (détaillées plus loin), le CHCB possède un champ d'activité large et diversifié, comparable à celui de CHU de petites tailles.

De nombreuses activités de recours et de haute spécialisation y sont développées. Pour exemple, le CH possède un service d'hématologie clinique, de neurochirurgie, de radiologie interventionnelle (y compris thrombectomie), une maternité de niveau 3 incluant un service de néonatalogie et de réanimation néonatale.

Pour les activités des MCO, la zone d'attractivité du CHCB couvre l'ensemble du Pays Basque et une partie du sud des Landes. (Figure 19) (68)

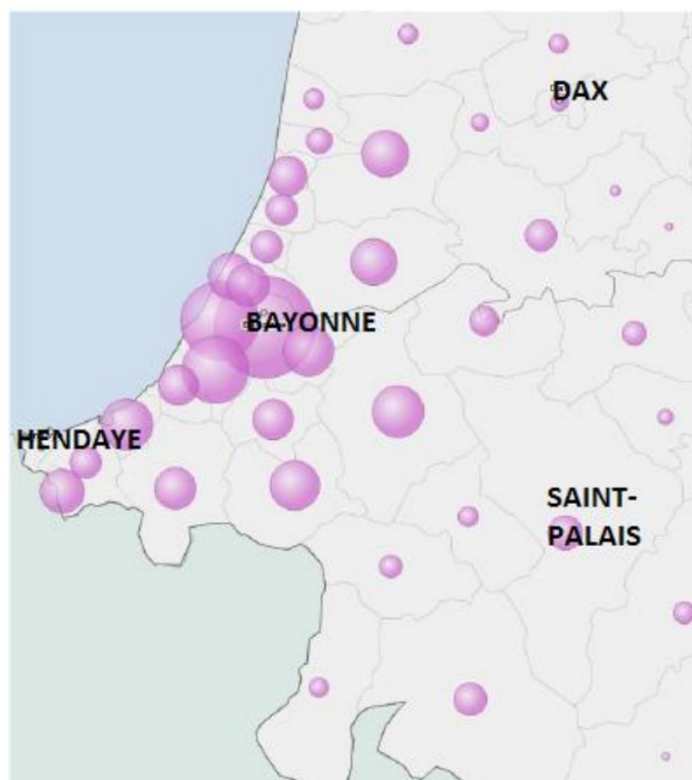


Figure 19 : Zone d'attractivité du CHCB - Activité de MCO

### I.3. SITUATION GEOGRAPHIQUE

L'ancienne région Aquitaine est constituée de 5 départements : la Gironde (33), les Landes (40), les Pyrénées-Atlantiques (64), le Lot-et-Garonne (47), la Dordogne (24). Le CHU de référence est le CHU de Bordeaux.

Plusieurs CH sont situés à proximité (Pau, Dax, Orthez, Mont de Marsan, Arcachon, Agen). Leurs activités de MCO, mais surtout celle d'hématologie sont moindres par rapport au CHCB. En effet, parmi les hôpitaux du territoire, seuls deux centres sont dotés d'un secteur protégé en hématologie : le CHU de Bordeaux et le CHCB. Ce dernier concentre donc la prise en charge de l'hématologie lourde du sud-Aquitaine.

## I.4. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### I.4.1. UN TERRITOIRE DENSE ET ATTRACTIF

En 2018, le territoire de la Communauté d'Agglomération du Pays Basque (158 communes) comptait plus de 312 000 habitants pour une densité de 105 habitants/km<sup>2</sup> (supérieur à la moyenne régionale).(70)

C'est un territoire attractif qui a vu sa population augmenter régulièrement depuis plusieurs décennies. L'évolution annuelle moyenne de la population est de 0.88%, alors que le taux d'accroissement moyen au niveau national est de 0.44%.

### I.4.2. UNE POPULATION AGEE

La population du territoire y est plus âgée que celle de la population nationale, 31% des habitants sont âgés de 60 ans ou plus (25,7% au niveau national). L'indice de vieillissement est de 116,2 pour un taux national de 79,3. (71)(72)

## I.5. LE SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHCB

### I.5.1. ACTIVITE

Il est composé d'un **secteur conventionnel de 10 lits** (taux d'occupation de 99,97% en 2020) et d'un **secteur protégé de 7 lits** (taux d'occupation de 94.06% en 2020).

L'équipe médicale est constituée de 7 hématologues et d'un interne pour un total de 7,0 ETP

Le taux d'occupation proche des 100% témoigne de l'activité importante du service. Son évolution est en augmentation constante depuis plusieurs années.

La file active de patient en 2020 était de 872, une augmentation de celle-ci de 6% est à noter depuis 2015.

Le secteur stérile prend en charge l'hématologie lourde telle que les leucémies aiguës et les autogreffes de CSH. En 2020, 36 autogreffes de CSH ont eu lieu (+16% en 5 ans), 175 leucémies aiguës ont été prises en charge (+24% en 1 an et +196% en 5 ans).(73)

Une étroite collaboration existe entre le CHCB et le CHU de Bordeaux (RCP hebdomadaires en sous-spécialisation ; contacts hebdomadaires avec les médecins greffeurs pour le suivi des patients allogreffés, etc.) mais également avec les six CH alentours pour l'hématologie classique.

## **I.5.2. POSITIONNEMENT NATIONAL**

En France, 69 établissements réalisent des autogreffes de CSH. Le CHCB est positionnée 28<sup>e</sup> (hors AP-HP) au niveau national et second au niveau des CH. De plus, certains établissements ayant une activité équivalente à celle CHCB dans ce domaine ont déjà en place un circuit CAR-T Cells (CHU de Limoges, CHU de Nice, CHU de Saint-Etienne (en cours d'accréditation)).(73)

Le service est également très bien placé pour les leucémies aiguës. Il est positionné 31<sup>e</sup> sur 713 au niveau national (hors AP-HP), et toujours second au niveau des CH dans cette prise en charge. (74)

Ces chiffres nous montrent l'intensité de l'activité d'hématologie au CHCB, comparable à celle de certains CHU de petite taille.

## **I.6. LE SERVICE DE RECHERCHE CLINIQUE**

La Recherche clinique est très active au CHCB et en constante évolution. L'unité a été créée il y a 17 ans, elle est aujourd'hui composée d'un pharmacien coordonnateur fonctionnel et chef de service, de temps médical, de huit Attachés de Recherche Clinique, d'une Infirmière de Recherche Clinique et d'un comité médical de 7 médecins et pharmaciens se réunissant régulièrement.

La file active des études interventionnelles en cours en 2020 était de 141 (+18% par rapport à 2019) dont 98 en hématologie.

La file active des patients suivis dans les essais cliniques en 2020 est de 353, soit une augmentation de 22% par rapport à 2019. 49% d'entre eux sont suivis en hématologie.

Le score SIGAPS du CHCB est de 1393 sur la période 2016 – 2019. (75)

Ces chiffres montrent la place prépondérante de l'hématologie en recherche clinique au CHCB ainsi que son fort potentiel d'inclusion.

## I.7. LES CENTRES CAR-T CELLS EN FRANCE

En France, 26 centres sont qualifiés CAR-T Cells et 4 centres sont en cours de qualification.

Dans le Sud-Ouest seuls deux centres pratiquent cette activité : le CHU de Bordeaux et le CHU de Toulouse (respectivement 200 Km et 300 Km du CHCB).

Dans le Sud-Ouest peu de centres peuvent donc réaliser cette prise en charge, cela permettrait également un meilleur maillage territorial.

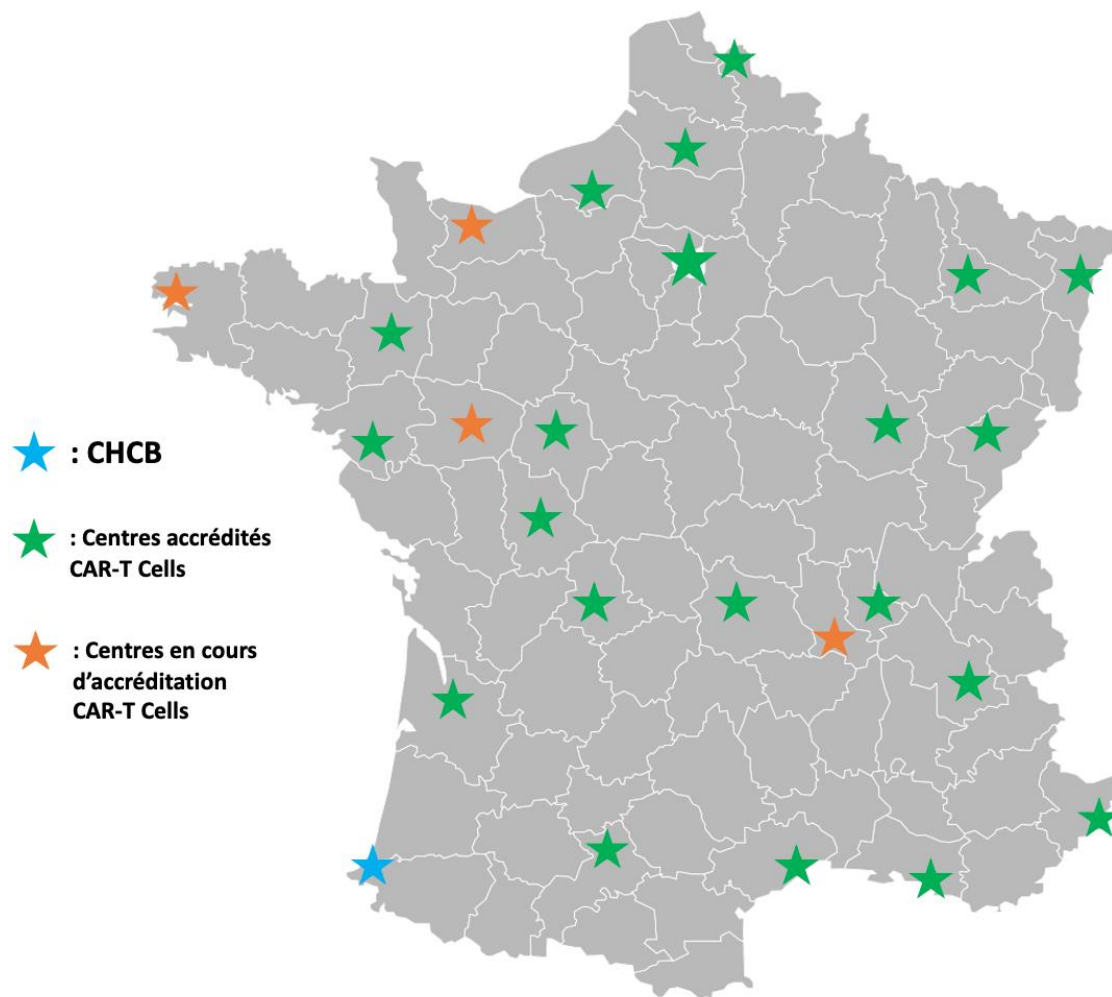


Figure 20 : Centres accrédités CAR-T Cells en France

Nous avons donc pu voir qu'au regard de sa situation géographique, de sa densité de population élevée ainsi que de l'accroissement et du vieillissement de celle-ci, de ses activités d'hématologie clinique et de recherche clinique, de la distance des autres centres réalisant une prise en charge par CAR-T Cells, les équipes médicales et pharmaceutiques du CHCB ont été amenées à considérer la question de la mise en place de cette activité dans les années à venir. Pour cela, nous avons tout d'abord souhaité évaluer le nombre de patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells au CHCB pendant les années 2019 et 2020 puis nous avons souhaité analyser les structures en place nécessaires à la mise en place de cette activité.

## **II. EVALUATION RETROSPECTIVE DES PATIENTS ELIGIBLES A UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS**

### **II.1. OBJECTIF**

L'objectif est d'identifier les patients atteints de lymphome éligibles à un traitement par CAR-T Cells en 2019 et 2020 au Centre Hospitalier de la Côte Basque à Bayonne dans les indications des médicaments ayant l'AMM ou en ATU (KYMRIAH®, YESCARTA®, TECARTUS®) puis de décrire leurs caractéristiques et leurs devenir.

### **II.2. MATERIEL ET METHODE**

#### **II.2.1. SCHEMA DE L'ETUDE**

C'est une analyse rétrospective transversale monocentrique.

#### **II.2.2. PERIODE D'ETUDE**

L'étude a été réalisée sur les années 2019 et 2020.

### **II.2.3. PROTOCOLE DE RECHERCHE**

Nous avons rédigé un protocole de recherche non-interventionnelle rétrospectif (Hors Loi Jardé) conjointement avec la pharmacie, le service de recherche clinique et le département d'information médicale (DIM) du CHCB. (Annexe 1)

Une note d'information patient ainsi qu'une fiche de recueil de non-opposition ont également été rédigées et envoyées aux patients éligibles. (Annexes 2 et 3)

Le protocole a été déclaré auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), le dossier a été déposé auprès de la CNDS (Commission Nationale de Déontologie et de la Sécurité).

### **II.2.4. CRITERES D'INCLUSION**

Nous avons considéré éligibles les patients correspondants aux critères suivants :

- Agés de 18 ans et plus
- Pris en charge au CHCB
- Répondants aux indications des CAR-T Cells ayant l'AMM ou en ATU en 2019 – 2020, soit :
  - o Lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) réfractaire ou en rechute
  - o Lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute
  - o Après au moins deux lignes de traitements systémiques ; dont un traitement par un inhibiteur de BTK pour TECARTUS ®
- Absence de contre-indication à un traitement par CAR-T Cells :
  - o Absence d'atteinte neurologique ou cérébrale primaire ou secondaire
  - o Absence de comorbidités (Fragile, Performance Status selon l'OMS  $\geq 2$ , altération de la fonction cardiaque avec un fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $< 50\%$ )

## II.2.5. SOURCES DE DONNEES UTILISEES POUR LA CONSTITUTION DU RECUEIL INITIAL

Le recueil initial a été constitué à l'aide de trois outils :

- Requête avec le logiciel ScanSIH ®, moteur de recherche utilisé par le service de recherche clinique. Il permet d'extraire les données PMSI et les données textuelles du logiciel patient.
  - Période : 01/01/2019 – 31/12/2020
  - Mots Clés : « Lymphome B Diffus » et « Rechute » et/ou « Réfractaire »
  
- Requête avec le logiciel CHIMIO®, logiciel de gestion du circuit des chimiothérapies utilisé au CHCB.
  - Période : 01/01/2019 – 31/12/2020
  - Module question : « Patients ayant reçu le protocole... » : « R-CHOP » ou « R-ACBVP »
  
- Requête du DIM : Extraction des données du PMSI par le codage CIM10 :
  - Période : 01/01/2019 – 31/12/2020
  - Code C83.1 : « Lymphome à cellules du Manteau » ou Code C83.3 : « Lymphome diffus à grandes cellules B »

Les listes obtenues à partir des trois méthodes ont par la suite été fusionnées et les doublons ont été supprimés.

Les patients du recueil ont été classés par numéro IPP (Identifiant permanent du patient) puis anonymisés.



## **II.2.6. CLASSIFICATION DES PATIENTS CONSTITUANTS LE RECUEIL INITIAL**

Pour chaque patient, le dossier médical disponible sur le système d'information TrakCare® (Dossier Patient Informatisé) a été consulté, les critères cités ci-dessus ont été appliqués.

Lors de la sélection, les patients ont été classés en 3 catégories :

- Éligible : Patient ayant reçu des CAR-T ou identifié CAR-T dans les RCP
- A vérifier : Patient potentiellement éligible mais n'ayant pas eu accès aux CAR-T Cells.
- Non éligible : Patient non éligible

Puis les dossiers des patients classés « éligibles » et « à vérifier » ont été réévalués avec les hématologues pour ensuite être définitivement reclassés dans la catégorie « Éligible » ou « Non éligible ».

## **II.2.7. CLASSIFICATION DES PATIENTS IDENTIFIES ELIGIBLES AU TRAITEMENT**

Une fois la liste de patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells obtenue, les patients ont été classés en deux catégories :

- Patients inclus dans un parcours CAR-T Cells
- Patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells

## **II.2.8. DONNEES RECUEILLIES DES PATIENTS ELIGIBLES AU TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS**

Les caractéristiques des patients et leur devenir ont été recueillies à l'aide du logiciel TrakCare®.

Les variables recueillies ont été :

- Date de naissance (Mois-Année)
- Date diagnostic de la pathologie concernée (Année)
- Date de la dernière rechute (Mois-Année)
- Performance Status selon l'OMS
- Caractéristiques du lymphome : type histologique selon classification OMS
- Nombre et type de lignes de traitements antérieurs de chimiothérapie
- Date début du premier traitement de chimiothérapie
- Éligibilité à l'autogreffe : oui, non, non déterminé
- Traitement par autogreffe : oui, non
- Inclusion dans un protocole CAR-T Cells : Oui, Non
  - o Si oui, nom du centre
  - o Si non, cause de la non-inclusion
- Statut actuel du patient : vivant, décédé
  - o Si vivant, état du patient : en cours de traitement, en rémission, en soins palliatifs
  - o Si décédé, cause du décès

Pour l'analyse de survie, utilisation de la méthode Kaplan-Meier

- Délai de survie après l'inclusion (mois), censure (0-1)
  - o Survie médiane

La date de point a été fixée au 01/07/2021 pour cette analyse.

## **II.2.9. ANALYSE STATISTIQUE**

Les statistiques descriptives ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata®.

Les analyses de survie ont été faites avec le logiciel XLSTAT®.

## II.3. CRITERES D'EVALUATION

### II.3.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPALE

Le critère d'évaluation principal est :

- Patients éligibles au traitement par CAR-T Cells sur la période 2019-2020

### II.3.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- Inclusion du patient dans un parcours CAR-T Cells
- Analyse de survie des patients :
  - o Cohorte totale
  - o Cohorte des patients inclus dans un parcours CAR-T Cells
  - o Cohorte des patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells

## II.4. RESULTATS

### II.4.1. RECUEIL INITIAL DE PATIENTS ET LISTE DES PATIENTS ELIGIBLES A UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS

Le recueil obtenu à l'aide des trois outils nous a permis d'obtenir une liste de 494 patients. Après analyse de la liste et application des critères d'inclusion, nous avons obtenu une liste de 12 patients éligibles au CAR-T Cells. (Tableau 8 et Figure 21)

Type de requête	CHIMIO®	ScanSIH®	DIM
Nombre de patients recueillis	140	346	210
Nombre total de patients identifiés grâce aux 3 requêtes	12		
Patients éligibles aux CAR-T Cells identifiés par la requête – Nombre (%)	2 (17%)	9 (75%)	12 (100%)
Nombre de patients identifiés par erreur (exclus de l'analyse)	138	337	198
Taux d'erreur (%)	98,6%	97,3%	94,3%

Tableau 8 : Résultats des extractions réalisées à l'aide des trois outils

Les trois outils ont identifié de nombreux patients en commun expliquant un nombre total supérieure à 494. Un seul patient a été identifié en même temps par les trois outils.

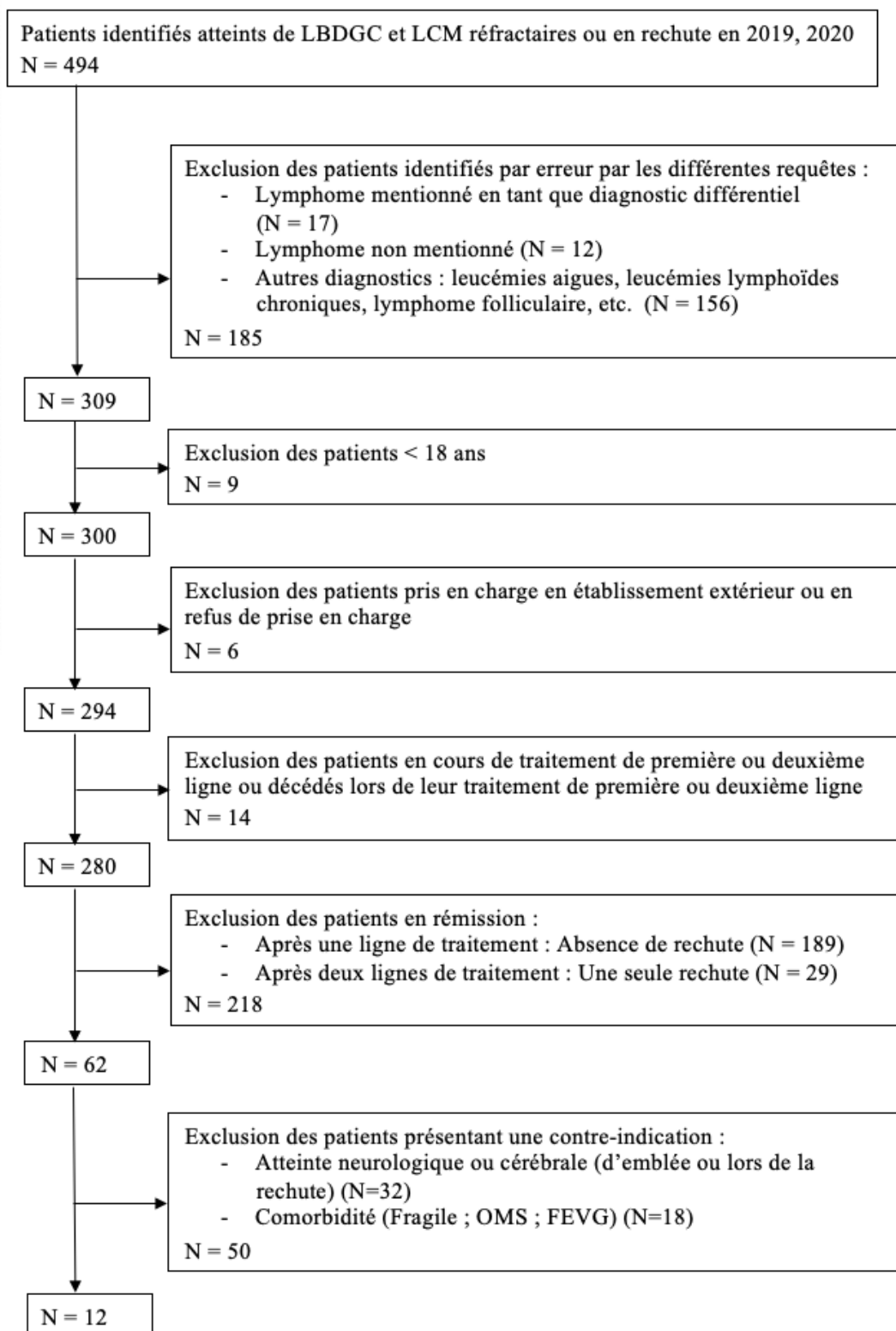


Figure 21 : Organigramme de l'étude

## II.4.2. PATIENTS ELIGIBLES A UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS

### Caractéristiques

<b>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS</b>	<b>PATIENTS (N =12)</b>
<b>Age</b>	
- Age médian – années	70 [54 - 81]
- Age > ou = 65 ans – nombre (%)	8 (66%)
<b>Performance Status selon l’OMS – nombre (%)</b>	
- 0	9 (75%)
- 1	3 (25%)
<b>Sex Ratio – nombre (%)</b>	
- Hommes	7 (58%)
- Femmes	5 (42%)
<b>Type de pathologie – nombre (%)</b>	
- Lymphome B diffus à Grandes Cellules	9 (75%)
- Lymphome à cellules du manteau	3 (25%)
<b>Nombre de lignes de traitements antérieur – nombre (%)</b>	
- 2	7 (58%)
- 3	1 (8%)
- 4	3 (25%)
- ≥5	1(8%)

*Tableau 9 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells*

La moyenne d’âge des patients est de 69.7 ans. (Intervalle de confiance 95% = [62.3 ; 77] )

Le sex ratio des patients de notre étude est de 1,4.

Davantage de patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules sont présents dans la population de notre étude.

La majorité des patients sont en bon état général, sans restriction dans leurs activités, comme le révèle le Performance Status selon l’OMS. (Annexe 4)

La date de primo-diagnostic de la pathologie est de 2005 pour la plus ancienne et de 2020 pour la plus récente.

42% des patients de notre étude ont été identifiés éligibles aux CAR-T Cells dès la deuxième rechute.

Concernant le type de chimiothérapie reçue par les patients, 100% d'entre eux ont reçu un traitement par R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisolone), ce qui correspond à la première ligne de prise en charge du lymphome B diffus et à une ligne standard du lymphome à cellules du manteau.

66% des patients ont reçu en deuxième ligne une chimiothérapie par R-DHAC (Rituximab, Dexaméthasone, Cytarabine, Carboplatine).

Les autres lignes de traitements reçues étaient R-GEMOX (Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatine), RFC (Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide), R-ICE (Rituximab, Etoposide, Ifosfamide, Carboplatine), Ri-BVD (Rituximab, Bortezomib, Bendamustine, Dexaméthasone), R-Bendamustine, Holoxan VP16.

Les 3 patients atteints de LCM ont reçu un traitement par Ibrutinib (inhibiteur de la *Bruton-Tyrosine-Kinase* ; l'un d'entre eux a également reçu du Torisel® (Temsirrolimus).

#### Devenir

<b>DEVENIR DES PATIENTS</b>	<b>PATIENTS (N = 12)</b>
<b>Inclus dans un parcours CAR-T Cells – nombre (%)</b>	
- Oui	3 (25%)
- Non	9 (75%)

Tableau 10 : Devenir des patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells

Parmi la population étudiée, 25% ont été identifiés et inclus dans un parcours CAR-T Cells durant notre période d'étude.

### II.4.3. PATIENTS INCLUS DANS UN PARCOURS CAR-T CELLS

#### Caractéristiques

CARACTERISTIQUES	PATIENS (N = 3)
<b>Centre de prise en charge – nombre (%)</b>	
- Bordeaux	2 (67%)
- Toulouse	1 (33%)
<b>Traitement prescrit – nombre (%)</b>	
- KYMRIA <sup>®</sup>	1 (33%)
- TECARTUS <sup>®</sup>	2 (67%)
<b>Statut lors de l'analyse – nombre (%)</b>	
- Vivant	2 (67%)
- Décédé	1 (33%)

Tableau 11 : Caractéristiques des patients inclus dans un parcours CAR-T Cells

#### Devenir

Deux patients ont été pris en charge au CHU de Bordeaux :

- Un patient avec KYMRIA<sup>®</sup> en AMM. Le patient est actuellement vivant et en réponse complète
- Un patient avec TECARTUS<sup>®</sup> en ATU. Ce patient n'a pas pu recevoir le traitement pour échec de fabrication du laboratoire et n'a pas souhaité réitérer la leucaphérèse. Il est actuellement sous chimiothérapie.

Un patient a été pris en charge à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT Oncopole) :

- Le patient a été traité par KYMRIA<sup>®</sup> en AMM en octobre 2019. Il a été orienté à l'IUCT car l'utilisation commerciale n'était pas encore disponible au CHU de Bordeaux. Le patient a rechuté le mois suivant et est décédé 6 mois après la perfusion de CAR-T Cells.

## II.4.4. PATIENTS NON INCLUS DANS UN PARCOURS CAR-T CELLS

### Caractéristiques

CARACTERISTIQUES	PATIENTS (N=9)
<b>Cause de non-inclusion – nombre (%)</b>	
- Indication non mentionnée lors de la RCP	6 (67%)
- Absence de place disponible au CHU pour ce traitement	1 (11%)
- Refus du patient	1 (11%)
- Orientation vers d'autres protocoles	1 (11%)
<b>Statut lors de l'analyse – nombre (%)</b>	
- Vivant	5 (56%)
- Décédé	4 (44%)

Tableau 12 : Caractéristiques des patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells

### Causes de non-inclusion

La principale cause de non-inclusion dans un parcours CAR-T Cells était la non-identification de l'éligibilité de ces patients au cours de la RCP.

Le traitement par CAR-T Cells n'a pas été proposé pour ces patients lors de leur prise en charge. Pour l'un d'entre eux, le traitement a été proposé mais refusé par le centre de référence car même si le patient avait déjà reçu un traitement par R-CHOP en première ligne, l'expression du CD20 s'était négativée au cours de la prise en charge.

Un patient a été proposé pour un traitement par CAR-T Cells lors de la RCP cependant, par absence de place disponible dans le centre de référence à ce moment-là, il a été récusé pour cette prise en charge. Le patient s'est dégradé par la suite et n'a pas pu être à nouveau proposé.

Un patient a refusé cette prise en charge préférant s'orienter vers une prise en charge de proximité.

Un patient a été orienté vers un protocole d'anticorps bispécifique en essai clinique comparant une prise en charge standard en rechute à l'epcoritamab, un anticorps bispécifique ciblant le CD3 et le CD20. Un traitement par CAR-T Cells avait été envisagé pour ce patient, cependant la décision thérapeutique s'est orientée vers un traitement permettant une prise en charge au CHCB, le patient souhaitant rester à proximité de ses proches.



### Devenir de patients

Parmi ces patients, quatre d'entre eux sont décédés des suites de leur pathologie. En moyenne 3 mois après l'identification de leur éligibilité à un traitement par CAR-T Cells dans cette étude.

Le patient refusé par manque de place ainsi que celui refusé pour le CD20 négatif sont décédés.

Cinq de ces patients sont vivants. Trois d'entre eux sont en prise en charge palliative, un patient est en réponse complète suite à une troisième ligne de traitement par protocole R2 (Rituximab, Revlimid). Le dernier patient est en cours de traitement par chimiothérapie conventionnelle.

### **II.4.5. ANALYSE DE SURVIE**

Concernant l'ensemble des patients éligibles, la survie médiane n'est pas atteinte. À 7 mois le taux de survie est de 52,8%, puis ce taux reste stable. (Figure 22)

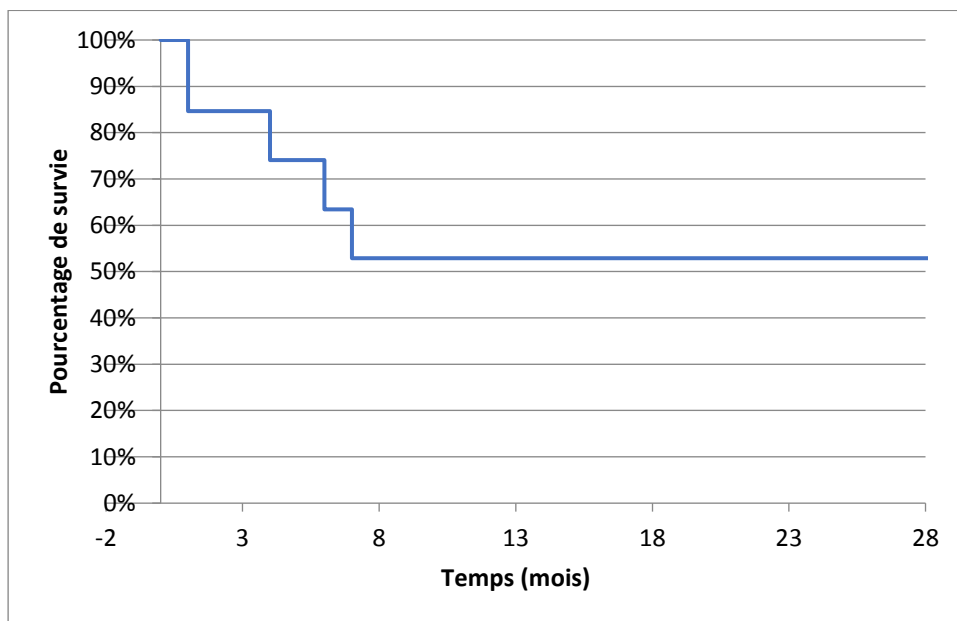


Figure 22 : Courbe de survie des patients éligibles aux CAR-T Cells par la méthode de Kaplan-Meier

Concernant les patients inclus dans un parcours CAR-T Cells, la survie médiane est de 7 mois. À 11 mois le taux de survie est de 50%. (Figure 23)

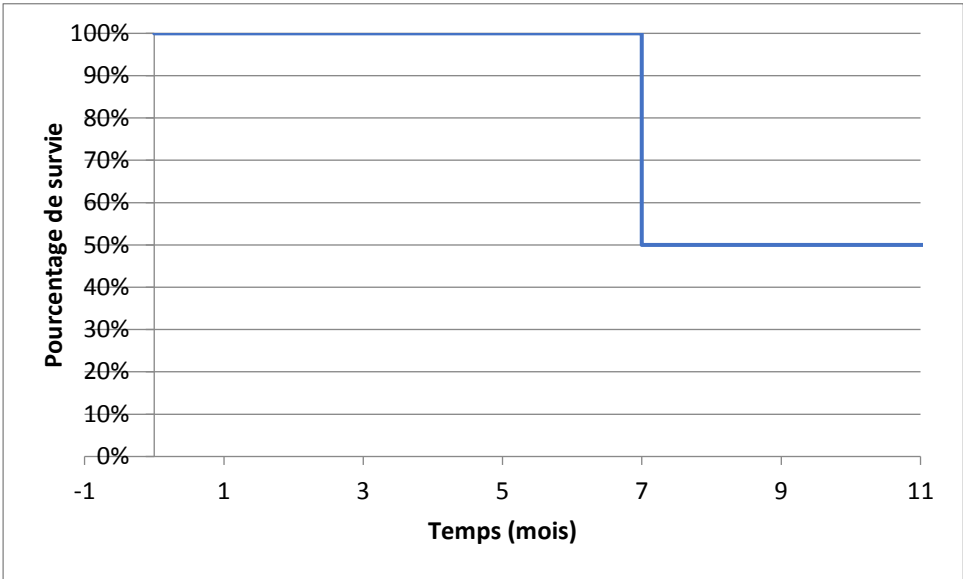


Figure 23 : : Courbe de survie des patients inclus dans un parcours CAR-T Cells selon la méthode Kaplan-Meier

Concernant les patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells, la survie médiane n'est pas atteinte. À 8 mois le taux de survie est de 53,3% puis ce taux reste stable. (Figure 24)

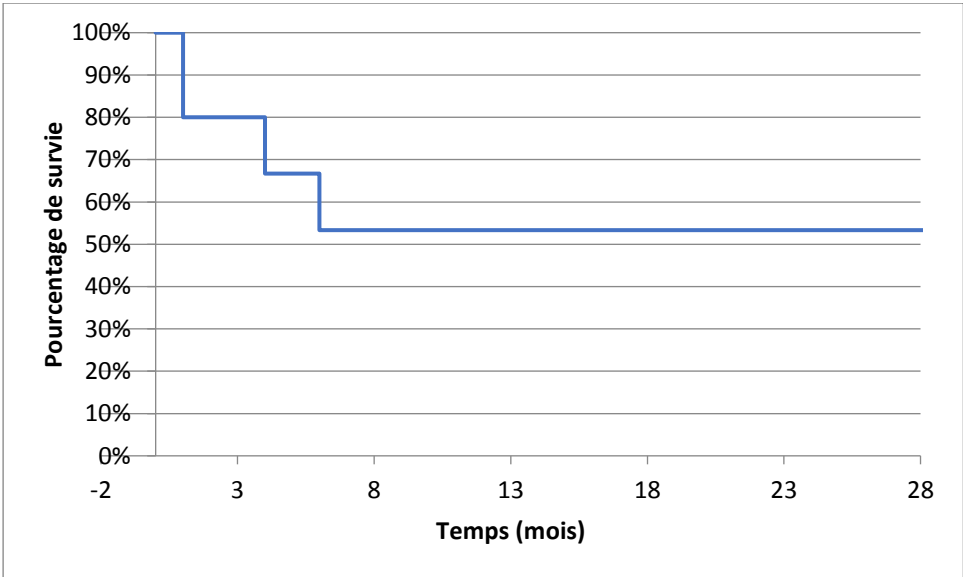


Figure 24 : Courbe de survie des patients non inclus dans un parcours CAR-T Cells selon la méthode Kaplan-Meier

## II.5. DISCUSSION

### II.5.1. AVANTAGES ET LIMITES DE LA METHODE UTILISEE

Les trois outils utilisés pour notre recueil initial de patients ont permis d'obtenir une liste de 494 patients, le fait d'avoir utilisé trois outils distincts analysant des sources de données différentes nous a permis d'avoir un recueil initial très exhaustif. La probabilité que des patients de l'hôpital qui auraient été éligibles n'aient pas été identifiés dans notre recueil est donc très faible.

Beaucoup de patients ont été identifiés par erreur ce qui a demandé des moyens humains conséquents pour analyser l'ensemble de ces dossiers et qui nous montre également le manque de spécificité de nos différentes requêtes.

Seule la requête réalisée par l'extraction PMSI du DIM est exhaustive. C'est la seule qui a permis d'identifier la totalité des patients éligibles. La requête de ScanSIH® identifie 75% des patients ce qui est reste convenable. Le requête CHIMIO identifie seulement 17% de ces patients, ce type de requête ne semble pas adapté à notre étude. Cependant les taux d'erreurs de ces trois requêtes sont extrêmement élevés, aucune d'elle n'est donc vraiment optimale. C'est l'expertise médicale de manière prospective qui sera, quoi qu'il en soit, la méthode la plus efficace pour cibler les patients éligibles.

Théoriquement, la requête avec le logiciel ScanSIH® devrait être la plus spécifique car c'est la seule des trois nous permettant de cibler les patients en rechute ou réfractaires grâce à l'utilisation de mots clés.

Elle nous permet d'obtenir un nombre de patients très important pour notre recueil initial ; beaucoup de nos patients éligibles en font partie mais la majorité des erreurs d'identifications proviennent aussi de ce logiciel, ce qui demande par la suite un travail d'analyse des dossiers très conséquent et chronophage.

Une des raisons principales pour laquelle il manque de précisions est qu'il recherche les mots clés uniquement dans le texte libre et n'est pas capable de requêter dans les documents PDF par exemple (or c'est sous ce format que sont enregistrés les compte-rendu de RCP). Ceci explique qu'il ait sélectionné les patients dont le diagnostic de lymphome n'était mentionné qu'en tant que diagnostic différentiel.

Il faut également noter que la plupart des courriers sont tapés par dictée vocale, le logiciel ne connaît pas le terme « CAR-T Cells » et par exemple, dans l'un des dossiers de

patient, il avait été remplacé par le terme « CAPICELL » ; lors d'une requête utilisant le mot clé « CAR-T Cells » ce patient n'aurait pas pu être trouvé.

Ce logiciel est utilisé par le service de recherche clinique pour évaluer le nombre de patients éligibles lors de la sélection du centre pour les études cliniques. Dans sa forme et son utilisation actuelle, il ne semble pas vraiment adapté pour leurs requêtes. En effet, lors de visites de sélection du centre par les différents promoteurs, les ARC ont besoin de sélectionner des critères précis et spécifiques et n'ont pas le temps d'analyser une liste de 500 patients.

La requête dans les documents PDF mais également un apprentissage des utilisateurs à rédiger les courriers par mots clés spécifiques et codifiés permettront une d'optimiser l'utilisation de ce logiciel.

Les requêtes de CHIMIO® et de l'extraction PMSI du DIM ont des points communs. Elles permettent de cibler de manière spécifique les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules mais ne pourront pas sélectionner spécifiquement les patients en rechute ou réfractaires.

Concernant la requête CHIMIO®, étant donné que 100% des patients ont reçu une chimiothérapie par R-CHOP, elle nous permet de cibler les patients atteints de LBDGC ou de LCM. Cependant certains d'entre eux ont reçu ce traitement il y a plusieurs années. En effet, seuls les patients dont le premier traitement date de 2019 ou 2020 ont été identifiés par notre requête CHIMIO®. Il aurait fallu élargir notre période d'étude mais la liste aurait été beaucoup plus conséquente. De plus, le R-CHOP est la première ligne de traitement et une grande partie des patients ne rechutent pas après cette chimiothérapie. C'est pour cela que cette requête ne permet pas de cibler spécifiquement et uniquement les patients de notre indication.

L'extraction du DIM quant à elle, dépend du codage du diagnostic réalisé par les médecins. Elle permet de requêter la pathologie qu'elle soit codée en Diagnostic Principal, Diagnostic Relié ou Diagnostic Associé, ce qui nous a permis d'obtenir une liste très complète et ce peu importe la date de diagnostic initial du patient.

Cependant, ces diagnostics ne mentionnent pas la notion de rechute ou réfractaire, sa spécificité reste limitée.

L'extraction du DIM semble être la meilleure méthode de requête car c'est la seule ayant identifié 100% des patients, cependant elle est loin d'être idéale car elle présente un taux d'erreur très élevé et relativement similaire à ceux des autres méthodes.

Aucune de ces requêtes ne semble idéale pour réaliser ces extractions mais l'utilisation de ces trois méthodes de manière concomitante nous a permis d'obtenir une liste exhaustive des patients au prix de nombreuses heures d'analyse du recueil.

### **II.5.2. ANALYSE DU NOMBRE DE PATIENTS IDENTIFIES ELIGIBLES A UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS**

Douze patients ont été identifiés au total, ce qui correspond à 6 patients par an. Cela semble peu mais comme précisé dans la notice technique CIM-MF 205-3-2019 et dans l'avis de la CT évaluant KYMRIA<sup>®</sup>, seulement 400 patients par an sont pris en charge dans ces indications par la sécurité sociale car il est estimé que cela correspond au nombre de patients qui relèveraient de cette indication et dont l'état général serait compatible avec un traitement par CAR-T Cells. Rapportés aux 30 CHU de France, cela représenterait 13 patients par CHU par an pour cette indication, ce qui est plutôt cohérent avec le nombre de patients que nous avons obtenu. (63)(54)

### **II.5.3. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS IDENTIFIES ELIGIBLES A UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS**

L'effectif étant très faible, il est difficile de comparer à la population générale à l'aide de tests statistiques par manque de puissance. Seule une analyse purement descriptive a été réalisée.

La moyenne d'âge des patients éligibles de notre étude semble être légèrement plus élevée que celle des patients atteints de LBDGC et LCM dans la population générale, ce qui pourrait s'expliquer par une population également plus âgée sur notre territoire.

Dans notre étude, il y a également plus d'hommes que de femmes ainsi que davantage de lymphome B diffus à grandes cellules (qui est un lymphome plus fréquent que le lymphome à cellules du manteau). Ces deux caractéristiques sont également représentatives des patients atteints de LBDGC et de LCM dans la population générale. (76)

Tous les patients ont été traités par R-CHOP, un des critères d'inclusion étant le traitement préalable par un anti-CD20 et une anthracycline.

La plupart des patients ont été identifiés dès la deuxième rechute, les patients identifiés plus tardivement dans leur prise en charge l'ont été à cause des restrictions de la période d'analyse ou car les conditions d'inclusion n'étaient pas encore respectées. (Deux patients ont été traités par Ibrutinib en troisième et cinquième ligne de traitement, or le traitement préalable par un inhibiteur de BTK est un critère d'inclusion dans un traitement par CAR-T Cells pour les lymphomes à cellules du manteau).

Notre population est donc trop faible pour analyser si elle est statistiquement comparable à la population générale cependant nos données semblent être cohérentes.

#### **II.5.4. PATIENTS INCLUS DANS UN PARCOURS CAR-T CELLS**

Sur les trois patients inclus, deux ont pu recevoir une perfusion de CAR-T Cells. Le troisième n'a pas pu être fabriqué par le laboratoire et le patient a refusé de renouveler la leucaphérèse.

Deux d'entre eux ont été traités au CHU de Bordeaux et un au CHU de Toulouse.

Le CHU de Bordeaux est le centre de référence du CHCB. Un patient a été orienté à l'IUCT car l'utilisation commerciale des CAR-T Cells n'était pas encore disponible au CHU de Bordeaux à ce moment-là.

Les patients identifiés correspondants aux critères d'inclusion devaient alors être orientés vers d'autres centres, ce qui n'a pas facilité l'organisation de la prise en charge.

Un des deux patients ayant reçu le traitement a rechuté peu de temps après puis est décédé, cela nous montre aussi que tous les patients ne sont pas répondeurs et que, même si les résultats des essais cliniques sont encourageants, le taux de réponse global n'est pas de 100%. C'est ce que l'on voit d'ailleurs sur les courbes de survie de ZUMA-1 présentés plus haut. A 24 mois le taux de survie globale est. Proche de 50%. Nos résultats rejoignent donc ces taux de survie globale. (24)

## **II.5.5. PATIENTS NON INCLUS DANS UN PARCOURS DE TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS**

Pour deux tiers des patients considérés éligibles par notre étude à un traitement par CAR-T Cells, celui-ci ne leur a pas été proposé lors de la RCP. Il est légitime de se poser la question de la cause de cette non-identification.

Cela peut être dû à un manque d'informations sur les protocoles CAR-T Cells : ces traitements étant très récents, il est possible que le médecin référent du patient n'ait pas pensé à proposer ce traitement pour son patient par méconnaissance des conditions d'accès à cette prise en charge au moment de la rechute (AMM, ATU ou Essais Cliniques ; centres où le traitement est disponible ; etc.).

Au début, seuls les essais cliniques étaient ouverts au CHU de Bordeaux. Il est possible que peu de places aient été disponibles, engendrant des difficultés pour inclure les patients.

Un patient a été refusé en RCP par manque de place, de plus nous avons vu plus haut qu'un patient avait été envoyé à Toulouse pour cette prise en charge. Cela montre que peu de places sont disponibles dans le Sud-Ouest pour ce traitement ce qui risque probablement de s'amplifier étant donné l'augmentation probable des indications théoriques et le risque d'inadéquation avec l'offre de soins régionale.

La crise sanitaire que nous traversons actuellement a aussi eu un impact sur ces patients. Pour l'un d'entre eux, les CAR-T Cells étaient une possibilité mais le choix thérapeutique s'est tourné vers une solution de proximité et le patient a été orienté vers un protocole d'essai clinique ouvert au sein du CHCB évaluant l'efficacité d'un anticorps bi-spécifique. Le cas de ce patient nous ramène également au patient ayant refusé une prise en charge par CAR-T Cells au CHU de Bordeaux préférant continuer à être suivi au CHCB, proche de chez lui.

Ces résultats nous montrent que ces patients souhaitent être pris en charge dans un hôpital proche de leur domicile et de leur famille. Un effet, une telle prise en charge est lourde et nécessite de longues périodes d'hospitalisation. Le patient doit ensuite rester à proximité du centre pendant plusieurs semaines et donc loin de chez lui, entraînant une logistique contraignante pour lui et ses proches.

L'éloignement du centre de référence CAR-T Cells a donc été un frein pour certains de ces patients.

Concernant le patient récusé dont le CD20 s'était négativé, après des recherches dans la littérature aucun lien n'a été retrouvé. Mais ne pouvons pas exclure que cela soit dû à une autre cause que nous n'avons pas retrouvé dans le dossier du patient.

Concernant les patients décédés, le délai entre leur éligibilité au traitement et leur décès est relativement court (3 mois). Cependant, le délai entre la leucaphérèse et la réinjection (45 jours en France) aurait-il permis une prise en charge optimale pour ces patients ?

Néanmoins des chimiothérapies dites « d'attente » peuvent être proposées à ces patients pendant cette période pour éviter que le patient ne progresse trop rapidement. Il n'est donc pas possible de prédire quelle aurait été l'issue si ces patients avaient pu être traités par CAR-T Cells.

#### **II.5.6. ANALYSE DE SURVIE**

Il n'y a pas de différence significative entre les trois courbes d'analyse, les populations des patients traités par CAR-T Cells et ceux non traités sont donc relativement similaires. Notre échantillon d'étude étant très petits, ces résultats restent difficiles à interpréter.

Cependant les études en vie réelle montrent un taux de survie de 50%, ce qui est cohérent avec nos résultats.

#### **II.5.7. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE**

Plusieurs limites se présentent à nous, tout d'abord les limites propres à une analyse rétrospective : elles sont propices à l'omission des données, en effet toutes les données nécessaires ne sont pas forcément présentes. Par exemple pour les patients ayant eu un lymphome il y a plusieurs dizaines d'années, toutes les données ne sont pas renseignées et il est parfois compliqué de récupérer les données d'anatomopathologie par exemple ; ou bien le type et le nombre de chimiothérapies que le patient aurait pu recevoir auparavant.

Il peut également y avoir un biais de sélection, en effet la sélection des patients a été réalisée par une seule et même personne. Mais cela a aussi permis que tous les dossiers soient évalués de la même façon.

Concernant les points forts, nous pouvons considérer notre recueil comme exhaustif de par la méthode utilisée et le nombre de patients recueillis. L'avantage de ce type d'analyse rétrospective est qu'elle est bien adaptée pour les pathologies peu fréquentes comme c'est le cas de nos indications ici. Leur coût de réalisation est peu élevé mais demande tout de même du temps dédié pour le recueil et l'analyse par du personnel qualifié.



### III. EVALUATION DES STRUCTURES EXISTANTES

#### III.1. OBJECTIF

Comme évoqué plus haut, l'arrêté du 19 mai 2021 précise les critères obligatoires d'un établissement de santé pour permettre l'utilisation d'un traitement par CAR-T Cells.

Nous avons souhaité évaluer si le CHCB possédait les structures nécessaires à la mise en place de cette activité.

#### III.2. METHODE

Pour cela nous avons lister les critères demandés par l'arrêté du 19 mai 2021 et pour chacun d'entre eux nous avons comparé avec les structures existantes au CHCB.

#### III.3. RESULTATS

Critères obligatoires précisés par l'arrêté du 19 mai 2021	Situation actuelle au CHCB
Autorisation délivrée par le directeur général de l'ARS pour l'activité « Traitement du Cancer » et pour la pratique thérapeutique « Chimiothérapie ou autres traitements médicaux spécifique du cancer »	<input checked="" type="checkbox"/> : Le CHCB possède ces deux autorisations
Accès à une unité de <b>réanimation</b> et à <b>une unité autorisée à la greffe de CSH.</b>	<input checked="" type="checkbox"/> : Le CHCB possède une réanimation et son service d'hématologie est autorisé à réaliser des autogreffes de CSH
Organisation de réunions de concertation pluridisciplinaires pour l'inclusion des patients dans les protocoles CAR-T.	<input checked="" type="checkbox"/> : Des RCP sont déjà organisées conjointement avec le CHU de Bordeaux
Capacité de la PUI à <b>réceptionner, conserver, reconstituer et administrer des MTI</b> (ou ayant une convention avec un autre établissement de santé)	<input type="checkbox"/> : A mettre en place

<p><b>Formation et maintien des compétences des équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques</b> qui interviennent sur le circuit notamment à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T Cells.</p>	<p><input type="checkbox"/> : A mettre en place</p>
<p>Présence d'une <b>unité de soins intensifs</b> permettant l'accueil des patients traités par CAR-T Cells</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> : Le CHCB possède une unité de soins intensifs</p>
<p>Présence d'un <b>neurologue</b> permettant l'évaluation initiale des patients traités par CAR-T Cells et pouvant intervenir à tout moment</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> : Le CHCB possède un service de neurologie ainsi qu'une ligne de garde</p>
<p>Présence d'une <b>IRM</b> accessible et d'un radiologue pouvant interpréter les résultats dans un délai compatible avec l'état clinique du patient</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> : Le CHCB possède un service d'imagerie incluant un IRM ainsi qu'une ligne de garde de radiologie</p>
<p>Présence d'un <b>service d'hémo-oncologie</b> pour l'administration de CAR-T Cells</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> : Le CHCB possède un service d'hématologie clinique conventionnel et protégé</p>
<p><b>Coordination immédiate et permanente entre hémo-oncologues, réanimateurs et neurologues</b> formés à l'administration de CAR-T Cells et au suivi des patients traités par CAR-T Cells.</p>	<p><input type="checkbox"/> : A mettre en place</p>
<p><b>Accès permanent à 4 doses de Tocilizumab</b> pour la prise en charge du CRS.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> : La PUI du CHCB a à sa disposition un stock de Tocilizumab et une procédure dégradée permettant au pharmacien d'astreinte de réaliser une préparation magistrale en unité de reconstitution 24H/24.</p>

### **III.4. DISCUSSION**

Nous pouvons voir que la plupart des conditions sont déjà remplies notamment les critères les plus drastiques comme la présence d'une unité de soins intensifs, d'un service de neurologie et d'une IRM. Ces critères-là, s'ils n'avaient pas été préexistants auraient été extrêmement difficiles à mettre en place. Or, au vu de ce tableau, les critères manquants concernent la formation et la coordination, qui peuvent être plus facilement réalisables.

Un des trois critères manquants concerne la PUI au sein de laquelle un nouveau circuit devra être organisé. Cependant cette situation est identique pour tous les établissements qui se sont lancés dans la mise en place d'un circuit CAR-T Cells et l'expérience des centres déjà engagés dans cette démarche sera profitable au projet du CHCB. Par ailleurs, lors de l'accréditation de l'établissement, les laboratoires pharmaceutiques sont très présents auprès des établissements de santé pour les accompagner au mieux dans le lancement de ce projet.

## **IV. DISCUSSION GENERALE**

Nous avons pu voir tout d'abord que le nombre de patients identifiés éligibles à un traitement par CAR-T Cells, leurs caractéristiques et leur devenir sont des arguments en faveur d'une réflexion plus approfondie concernant la mise en place de ce circuit.

Dans un deuxième temps, l'évaluation des infrastructures existantes au CHCB nécessaires à la mise en place d'un circuit CAR-T Cells a montré que notre établissement répond pratiquement à tous les critères de l'arrêté du 19 mai 2021.

Par ailleurs il est probable que notre étude d'éligibilité sous-estime le nombre de patients éligibles aux CAR-T Cells, et ce à cause de l'ouverture potentielles des indications à venir.

Nous avons également réfléchi aux différents *scenarii* possibles concernant la mise en place de cette activité au CHCB.

## IV.1. OUVERTURE DES INDICATIONS

### ➤ Extension des indications de YESCARTA®

Le 28 juin 2021, Kite/Gilead a publié un communiqué de presse suite à une première analyse intermédiaire de ZUMA-7. Ils y annoncent qu'après un suivi médian de deux ans, YESCARTA® a amélioré la survie sans évènement de 60% par rapport à la chimiothérapie et à la greffe de cellules souches dans le lymphome à grande cellule B en deuxième ligne, récidivant ou réfractaire.

Frederick Locke, principal investigateur de l'essai ZUMA-7 et co-directeur du programme d'immuno-oncologie au Moffit Cancer Center, en Floride, a déclaré « *Les premiers résultats de l'essai randomisé ZUMA-7 laissent entrevoir un changement de paradigme potentiel dans le traitement du lymphome à grandes cellules B* ». Les données sont encore immatures pour le moment et d'autres analyses doivent survenir mais si cela se confirme, le traitement par CAR-T Cells pourrait passer en 2<sup>e</sup> ligne de traitement dans cette indication. (77)

Dans notre étude d'éligibilité, 29 patients sont en rémission après deux lignes de traitements. Si nous considérons que 80% de ces patients sont exclus pour contre-indication (taux identifié dans notre étude), cela signifie que 6 patients supplémentaires seraient éligibles sur notre période d'étude.

Il faut noter également que le taux de 80% est probablement surestimé étant donné que généralement, plus le patient rechute, plus il devient fragile.

### ➤ Contre-indications

Cinquante patients ont été exclus pour contre-indication au traitement, ces contre-indications correspondent aux critères d'exclusion des essais cliniques cités plus haut mais ce sont également ceux utilisés actuellement en pratique.

Cependant, avec l'utilisation des CAR-T Cells en pratique courante, ces critères seront probablement revus.

En effet, les atteintes cérébrales sont actuellement contre-indiquées à cause de la toxicité neurologique du traitement.

Des études de phase I ont montré que la fréquence des CRS était similaire chez les patients atteints de lymphome cérébral primaire ou secondaire et chez les autres patients.(78)

En 2021, pour un patient en rechute neuro-méningée, Le Réseau Expert National pour les lymphomes occulo-cérébraux (LOC) a proposé un traitement par CAR-T Cells, confirmant la contre-indication relative de l'atteinte neurologique.

Il serait donc légitime d'envisager que ces patients-là puissent possiblement accéder à ce traitement dans les années à venir. Or dans notre étude cela concerne 32 patients.

L'atteinte cardiaque avec une FEVG  $\leq 50\%$  est également une contre-indication. Une administration du CAR-T Cells sous monitoring cardiaque pourrait être une solution.

C'est par exemple le cas pour un patient du CHCB qui a été traité par CAR-T Cells. Sa FEVG était de 30% suite à une toxicité cardiaque aux anthracyclines lors de sa première ligne de traitement par R-CHOP. Ce patient a reçu un traitement par CAR-T Cells en réanimation, sous monitoring cardiaque. Un système de circulation extracorporelle était à disposition en cas d'insuffisance cardiaque sur le CRS

Bien sûr ce type de prise en charge est très complexe et il est difficile d'imaginer cela en CH mais cela montre que les critères d'inclusion à ce traitement risquent de s'élargir et donc que le nombre de patients éligibles augmentera.

➤ CAR-T Cells dans le myélome : ABECMA®

Dans notre étude, nous nous sommes concentrés sur les CAR-T Cells en AMM dans le lymphome B diffus à grandes cellules et dans le lymphome à cellules du manteau.

Cependant, il existe aussi un CAR-T Cells dans la prise en charge du myélome multiple : ABECMA®. Il possède une ATU dans le myélome en rechute ou réfractaire en 4<sup>e</sup> ligne ou plus. Par manque de temps, une telle analyse n'a pu être réalisée dans cette indication dûe au nombre de patients atteints de myélome multiple beaucoup plus important et au manque de finesse des requêtes du logiciel ScanSIH®. A notre connaissance, deux patients ont déjà été orientés dans un parcours CAR-T Cells au CHU de Toulouse dans cette indication.

L'ouverture de ces indications augmenterait donc le nombre de patients éligibles à un traitement par CAR-T Cells.

## IV.2. QUELLES PERSPECTIVES AU CHCB POUR LES CAR-T CELLS ?

Plusieurs *scenarii* sont alors envisageables concernant la mise en place d'un circuit CAR-T Cells au Centre Hospitalier de la Côte Basque :

### ① Mise en place des CAR-T Cells au CHCB

Le CHCB pourrait se positionner en tant que centre de recours pour la prise en charge des patients par CAR-T Cells dans le Sud-Ouest et travailler ainsi en coordination avec le CHU de Bordeaux. Il s'engagerait alors dans l'accréditation et la certification du centre.

Cela impliquerait :

#### ➤ Une formation des équipes médicales et paramédicales aux CAR-T Cells

Il sera nécessaire de former les équipes sur le principe des CAR-T Cells, la gestion de leur toxicité et du CRS, la gestion du circuit ainsi qu'une formation aux risques liés à l'azote.

Cette formation concernerait l'équipe d'hématologie et de la pharmacie mais également la neurologie et la réanimation.

#### ➤ Un investissement financier

Plusieurs circuits existent. Une réflexion devra être menée pour évaluer le circuit le plus adapté à notre établissement. Il pourrait être intéressant par exemple de commencer par un circuit de sous-traitance en établissant une convention avec un autre établissement. Puis, si cela fonctionne bien et si l'activité prend de l'ampleur, mettre en place une salle de cryogénie au sein de notre établissement.

Un temps IDE de coordination ainsi que du temps médical et pharmaceutique devront également y être dédiés.

Cependant, plusieurs freins peuvent se présenter : Ce projet serait un projet d'établissement, voire un projet régional inter-établissement. Il faudra donc que le CHCB souhaite s'engager dans ce projet. L'accord de l'ARS et du centre de référence seront nécessaires. Les autres spécialités impliquées devront également avoir la volonté de participer à ce projet.

Mais un tel projet est également novateur car aucun autre CH en France ne propose cette thérapeutique. Le CHCB serait donc le premier CH en France à pouvoir proposer un traitement par CAR-T Cells aux patients.

## ② Développement de l'immunothérapie non CAR-T Cells

Les anticorps bispécifiques sont également une thérapie prometteuse. Ils n'ont pas encore d'AMM et sont en cours d'étude dans des protocoles d'essais cliniques. Il est encore trop tôt pour savoir quelle sera leur position dans le traitement des lymphomes.

Le prix de cette thérapie sera probablement moins important que celui des CAR-T Cells mais demandera également des investissements car les effets indésirables peuvent être très sévères et sont relativement similaires à ceux des CAR-T Cells. La formation des équipes médicales et paramédicales sera donc aussi nécessaire concernant ce traitement, ses effets indésirables et leur prise en charge et concernera aussi l'équipe d'hématologie, la pharmacie, la neurologie et la réanimation.

## ③ Pas de développement des immunothérapies médiées par les lymphocytes T

Dans la situation où les traitements par CAR-T Cells ainsi que par anticorps bispécifiques se développent encore davantage dans les années à venir. Si le CHCB ne souhaite s'orienter vers aucune de ces voies, cela pourrait avoir plusieurs conséquences. D'une part, si les CAR-T Cells confirment leur supériorité en 2<sup>e</sup> ligne face à l'autogreffe dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules, l'activité d'autogreffe du CHCB diminuera. D'autre part, les patients en première rechute ne pourront plus être pris en charge au sein de l'hôpital et devront être orientés vers le CHU de Bordeaux. Ceci engendrera une augmentation du transfert précoce de ces patients vers le centre de référence pour qu'ils puissent accéder à cette prise en charge.

Cette dernière solution ne semble pas être la plus adaptée car une prise en charge de proximité est considérée comme indispensable pour une partie de ces patients. De plus cela risquerait à terme de saturer l'activité d'hématologie clinique du CHU dont les capacités d'accueil pourraient ne pas être suffisantes.

## CONCLUSION

L'immunothérapie par CAR-T Cells a donc démontré une efficacité certaine chez les patients atteints de pathologies hématologiques multi-réfractaires, améliorant de manière non équivoque la survie à 2 ans des patients atteints de lymphome B diffus en deuxième rechute ou réfractaire.

Si les analyses intermédiaires des essais cliniques évaluant des CAR-T Cells dès la première rechute chez les patients atteints de LBDGC confirment les données avancées par le laboratoire Gilead, nous pourrions être à l'aube d'une révolution dans la prise en charge de ces pathologies.

Les essais cliniques en cours en onco-hématologie, les perspectives de développement et d'amélioration des CAR-T Cells (les CAR-T Cells allogéniques par exemple qui permettraient de proposer des médicaments « prêts à l'emploi » et faciliteraient ainsi l'accès des patients à ce traitement), et les pistes de recherche en oncologie solide laissent deviner un bel avenir pour cette thérapeutique.

Cependant, malgré le fait que ces thérapies semblent être révolutionnaires, il est nécessaire de garder à l'esprit que le recul sur ces traitements est encore limité. Par ailleurs, la gestion des effets indésirables n'est pas à négliger car ils peuvent s'avérer très sévères chez une partie des patients. Le registre national DESCAR-T permettra d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et les effets indésirables de ces traitements en vie réelle.

L'organisation et la gestion du circuit CAR-T Cells est également un défi à relever pour les établissements de santé étant donné les risques qui y sont associés. Le pharmacien est au centre de cette organisation et son rôle est primordial. Sur le plan technique, notre établissement possède les infrastructures nécessaires à la mise en place d'une telle activité. Seule la PUI n'est actuellement pas équipée du matériel nécessaire à la gestion des MTI. Une réflexion devra donc être menée pour évaluer le circuit le plus adapté au CHCB. Du temps médical, pharmaceutique et paramédical devra également y être dédié.

Le nombre de patients identifiés dans notre étude ainsi que les nouvelles indications à venir mais également les perspectives d'optimisation des CAR-T Cells, sont des arguments en faveur d'une réflexion plus poussée autour de la mise en place de cette activité au sein de l'établissement.



La discussion de l'initiation d'un tel projet dans les années à venir semble avoir tout son intérêt et permettrait une prise en charge optimale des patients du Sud-Aquitain.

Les CAR-T Cells ont donc un bel avenir devant elles et nous n'en sommes probablement qu'aux prémices de leur développement et du potentiel qu'elles ont à nous offrir.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 19 oct 2017;130(16):1800- 8.
2. CAR-T Cell Therapy - A new era in cancer treatment. Leukemia & Lymphoma Society. [Internet]. Disponible sur: <https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/LLS-CAR-T-cell-Therapy-Timeline.pdf>
3. 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)*. avr 2019;35(4):316- 26.
4. Le Bris Y, Béné MC. Le point sur les CAR T-cells. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. déc 2016;4(4):202- 9.
5. Chapitre 2 : Le lymphocyte T : De la théorie à la pratique. In: *Immunopathologie pour le praticien*.
6. Lymphoma and Leukemia Society. Facts About Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.lls.org/sites/default/files/2021-05/FSHP1\\_CART\\_Factsheet\\_Sept2020\\_Rev.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/2021-05/FSHP1_CART_Factsheet_Sept2020_Rev.pdf)
7. Hartmann J, Schüßler- Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med*. sept 2017;9(9):1183- 97.
8. Rubio M-T, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105:S135- 46.
9. June C, Rosenberg SA, Sadelain M, Weber JS. T-cell therapy at the threshold. *Nat Biotechnol*. juill 2012;30(7):611- 4.
10. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 3 août 2015;15(8):1145- 54.
11. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. mars 2017;4:92- 101.
12. Gomes-Silva D, Ramos CA. Cancer Immunotherapy Using CAR-T Cells: From the Research Bench to the Assembly Line. *Biotechnol J*. févr 2018;13(2):1700097.
13. Levine BL. Performance-enhancing drugs: design and production of redirected chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Cancer Gene Ther*. févr 2015;22(2):79- 84.
14. Résumé des Caractéristiques du Produit - KYMRIAHA.
15. Résumé des Caractéristiques du Produit - YESCARTA.
16. Résumé des Caractéristiques du Produit - TECARTUS.
17. Salles G, Sesques P, Ferrant E, Safar V, Ghesquieres H, Bachy E. L'émergence des

traitements par cellules CAR-T dans les lymphomes. 2018;10.

18. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. avr 2019;25(4):625- 38.
19. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 1 févr 2020;105(2):297- 316.
20. Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, Borel C, Hadhoum N, Masouridi-Levrat S, et al. Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. janv 2019;106(1):S102- 9.
21. Cornillon J, Hadhoum N, Roth-Guepin G, Quessar A, Platon L, Ouachée-Chardin M, et al. Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. janv 2020;107(1):S12- 7.
22. Salles G, Sesques P, Ferrant E, Safar V, Ghesquieres H, Bachy E. L'émergence des traitements par cellules CAR-T dans les lymphomes. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105:S168- 77.
23. Kite, A Gilead Company. A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mars. Report No.: NCT02348216. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216>
24. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2531- 44.
25. Novartis Pharmaceuticals. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin. Report No.: NCT02445248. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248>
26. ASH 2018: Updated Analysis of JULIET Trial: Tisagenlecleucel in Relapsed or Refractory DLBCL. *Blood*. 1 déc 2018;132(Abstract 1684).
27. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):45- 56.
28. Kite, A Gilead Company. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 août. Report No.: NCT02601313. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313>
29. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-

Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *n engl j med.* 2020;12.

30. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene. A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin. Report No.: NCT02631044. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631044>
31. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet.* sept 2020;396(10254):839- 52.
32. Novartis Pharmaceuticals. Tisagenlecleucel Versus Standard of Care in Adult Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Randomized, Open Label, Phase III Trial (BELINDA) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin. Report No.: NCT03570892. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03570892>
33. Celgene. A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial of JCAR017 Compared to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Second-line, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM). [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin. Report No.: NCT03575351. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351>
34. Kite, A Gilead Company. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv. Report No.: NCT03391466. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466>
35. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles GA, et al. Interim analysis of ZUMA-5: A phase II study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (R/R iNHL). *JCO.* 20 mai 2020;38(15\_suppl):8008- 8008.
36. Madduri D. CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen–Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. In *ASH*; 2020. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136307.html>
37. Alcazer V, Delenda C, Poirot L, Depil S. Développement des CAR-T dans les tumeurs solides. *Bulletin du Cancer.* déc 2018;105:S178- 87.
38. Adusumilli PS, Zauderer MG, Rusch VW, O’Cearbhaill RE, Zhu A, Ngai DA, et al. Abstract CT036: A phase I clinical trial of malignant pleural disease treated with regionally delivered autologous mesothelin-targeted CAR T cells: Safety and efficacy. In: *Clinical Trials* [Internet]. American Association for Cancer Research; 2019. p. CT036- CT036. Disponible sur: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1538-7445.AM2019-CT036>
39. Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci.* mai 2016;59(5):468- 79.
40. Navai SA, Derenzo C, Joseph S, Sanber K, Byrd T, Zhang H, et al. Abstract LB-147: Administration of HER2-CAR T cells after lymphodepletion safely improves T cell

expansion and induces clinical responses in patients with advanced sarcomas. In: Clinical Research (Excluding Clinical Trials) [Internet]. American Association for Cancer Research; 2019. p. LB-147-LB-147. Disponible sur: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1538-7445.AM2019-LB-147>


41. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer. déc 2017;104(12):S43- 58.
42. Haut Conseil des biotechnologies. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organisme génétiquement modifiés. 2014.
43. Pinturaud M, Vasseur M, Odou P. Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène. Bulletin du Cancer. déc 2018;105:S205- 13.
44. Arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
45. Arrêté du 8 juillet 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament (YESCARTA) 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.
46. Arrêté du 20 décembre 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament (KYMRIAH) 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.
47. Notice Technique N° ATIH-371-6-2019 du 22 juillet 2019 - Campagne tarifaire 2019 - Nouveaux recueils - Traitement de type CAR-T cells.
48. Article R5126-9 du code de la santé publique - Dispositions générales relatives aux pharmacies à usages intérieurs.
49. Boccaccio C, Esperou H, Rouard H, Pautas C, Robin M, Maury S, et al. The JACIE program (Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT): why and who? 2017;14:8.
50. Duléry R, Lacassagne M-N, Giraud C, Ader V, Beaumont J-L, Carnoy S, et al. Mutualisation des outils de qualité pour les cellules CAR-T : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer. déc 2020;107(12):S193- 201.
51. Commission de la transparence - Avis du 5 décembre 2018 - YESCARTA 0,4-2 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion.
52. REMS Program Yescarta & Tecartus [Internet]. Disponible sur: <https://www.yescartatecartusrems.com>

53. REMS Program KYMRIAHA [Internet]. Disponible sur: <https://www.kymriah-rems.com>
54. Commission de la transparence - Avis du 12 décembre 2018 - KYMRIAHA 1,2 x 10<sup>6</sup> - 6 x 10<sup>8</sup> cellules, dispersion pour perfusion.
55. Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Current Research in Translational Medicine*. mai 2018;66(2):57- 8.
56. Arnaud P, Bichat H, Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Joly A, et al. Recommandations S.F.P.O. - Circuit hospitalier des Médicaments de Thérapie Innovantes (MTI). :10.
57. Manuel des Groupes Homogènes de Malade - Bulletin Officiel n° 2012/5 bis - Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.
58. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Financement des établissements de santé : glossaire [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/>
59. Andreoletti C. La Tarification à l'activité - Mission T2A - Ministère de la Santé, de la jeunesse et des sports. 2007.
60. Ministère des Solidarités et de la Santé. Financement des établissements de santé [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante>
61. Notice Technique n° CIM-MF-639-7-2018 du 30 novembre 2018 - Campagne tarifaire 2018 - Précisions codage des indications des médicaments de la liste en sus.
62. TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) - Avis de la CEESP du 8 juin 2021. 2021;103.
63. Notice Technique N° CIM-MF-205-3-2019 du 23 avril 2019 - Campagne tarifaire et budgétaire 2019 - Nouveautés « financement ».
64. Notice Technique N° ATIH-722-1-2020 du 20 décembre 2019 - Campagne tarifaire et budgétaire 2020 - Nouveautés PMSI.
65. Notice Technique n° ATIH-601-2-2021 du 18 décembre 2020 - Campagne tarifaire et budgétaire 2021 - Nouveautés PMSI.
66. S. Le Gouill et al. FIRST RESULTS OF DLBCL PATIENTS TREATED WITH CAR-T CELLS AND ENROLLED IN DESCAR-T REGISTRY, A FRENCH REAL-LIFE DATABASE FOR CAR-T CELLS IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES. Abstract S216 présenté à; EHA2021.
67. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). Risques sanitaires liés à l'utilisation de l'azote liquide. Rapport d'expertise et recommandations. avr 2008;

68. Mikel. Chiffres et indicateurs qualité [Internet]. Centre Hospitalier de la Côte Basque. Disponible sur: <https://www.ch-cote-basque.fr/l-hopital/chiffres-et-indicateurs-qualite>
69. Bilan d'activité du Centre Hospitalier de la Côte Basque. 2020.
70. Dossier complet – Intercommunalité-Métropole de CA du Pays Basque (200067106) | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=EPCI-200067106>
71. Observatoire Régional de la Santé (ORS) - Nouvelle Aquitaine. Fiche synthétique des indicateurs de suivi par territoire CLS : Département des Pyrénées-Atlantiques. 2020 déc.
72. Observatoire Régional de la Santé (ORS) - Nouvelle Aquitaine. Santé des habitants de la Communauté d'Agglomération du Pays Basque. 2021 mars.
73. Extraction PMSI nationale - Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques - 2019; 2020.
74. Extraction PMSI nationale - Leucémies Aigues - 2019; 2020.
75. Bilan d'activité du service de Recherche Clinique du Centre Hospitalier de la Côte Basque. 2019; 2020.
76. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. :169.
77. Kite Announces Yescarta® CAR T-cell Therapy Improved Event-Free Survival by 60% Over Chemotherapy Plus Stem Cell Transplant in Second-Line Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma [Internet]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/6/kite-announces-yescarta-car-tcell-therapy-improved-eventfree-survival-by-60-over-chemotherapy-plus-stem-cell-transplant-in-secondline-relapsed-or>
78. Karschnia P, Blobner J, Teske N, Schöberl F, Fitzinger E, Dreyling M, et al. CAR T-Cells for CNS Lymphoma: Driving into New Terrain? *Cancers* (Basel). 20 mai 2021;13(10):2503.

# ANNEXES


## Annexe 1 : Protocole de recherche ÉliCAR



**PRINCIPAUX INTERVENANTS**

<b>Pharmacien coordonnateur</b>	Dr Christophe Burtin Service de Pharmacie - OPPIDUM Centre Hospitalier de la Côte Basque 13, Avenue de l'interne Jacques Loëb 64109 Bayonne Tél : 05.59.44.39.51 Mail : cburtin@ch-cotebasque.fr
<b>Pharmaciens/Médecins impliqués dans la recherche</b>	Mme Margaux Malassigné (Interne en pharmacie)  Dr Baptiste Perard Service d'Hématologie Centre Hospitalier de la Côte Basque 13, Avenue de l'interne Jacques Loëb 64109 Bayonne Mail : bperard@ch-cotebasque.fr  Dr Anne Chambon Chef de Service de Recherche clinique Centre Hospitalier de la Côte Basque 13, Avenue de l'interne Jacques Loëb 64109 Bayonne Tél : 05.59.44.35.97 Mail : achambon@ch-cotebasque.fr
<b>ARC de l'étude</b>	Mme Séverine Labarrere Centre Hospitalier de la Côte Basque 13, Avenue de l'interne Jacques Loëb 64109 Bayonne Tél : 05.59.44.38.28 Mail : slabarrere@ch-cotebasque.fr
<b>Analyse statistique</b>	Dr Dubroca-Dehez Bénédicte Département d'Information Médicale Centre Hospitalier de la Côte Basque 13, Avenue de l'interne Jacques Loëb 64109 Bayonne Tél : 05.59.44.35.72 Mail : bdubroca-dehez@ch-cotebasque.fr

Version 2.0 du 28 mars 2021 2



**Étude EIIICAR**  
**Évaluation de l'éligibilité au traitement par CAR-T Cells au sein du Centre Hospitalier de la Côte Basque**  
Protocole de Recherche non-interventionnelle rétrospectif – Hors Loi Jardé  
Sujet de thèse de pharmacie de Margaux Malassigné  
Directeur de thèse : Dr Burtin Christophe  
Porteur du projet de recherche : Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB)

<b>Pharmacien coordonnateur</b>	Dr Christophe Burtin Service de Pharmacie - OPPIDUM Centre Hospitalier de la Côte Basque 13, Avenue de l'interne Jacques Loëb 64109 Bayonne
---------------------------------	---

Version 2.0 du 28 mars 2021 1



## Glossaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ARS : Agence Régionale de Santé  
HCB : Haut Conseil des Biotechnologies  
JACIE : Joint Accreditation Committee ISTC EBMT  
LDGCB : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B  
LNH : Lymphome Non Hodgkiniens  
LMPGCB : Lymphome Médialstinal Primitif à Grandes Cellules B  
OGM : Organisme Génétiquement Modifié  
R/R : En rechute ou réfractaire

## 1. Rationnel et but de la recherche

Les CAR-T Cells sont une réelle innovation thérapeutique dans le domaine de l'hématologie. Les premières AMM sont très récentes (2018) et de nombreux essais cliniques (I, II, III) sont en cours dans plusieurs types de pathologie.

Actuellement, ils permettent une prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules R/R en 3<sup>e</sup> ligne ainsi que des leucémies aiguës lymphoïdes de l'enfant et du jeune adulte en 3<sup>e</sup> ligne.

Cette stratégie thérapeutique est un nouveau mode de prise en charge des patients, en effet le circuit est innovant et très complexe à mettre en place. Les critères d'éligibilité sont actuellement assez restreints mais ils seront amenés à être élargis et simplifiés. C'est un nouvel espoir pour les patients en impasse thérapeutique.

Le circuit est spécifique de part deux points :

- Circuit patient : évaluation de l'inclusion, leucaphérèse, attente, chimiothérapie de conditionnement en secteur protégé, administration au patient, surveillance continue sur une période étendue (*semblable à une prise en charge de greffe de CSH*)
- Circuit logistique : congélation des cellules dans de l'azote, envoi au laboratoire, modification des cellules par le laboratoire (acquisition du statut de médicament et d'OGM), renvoi des cellules congelées dans de l'azote, stockage en cuve d'azote, décongélation délicate de ces cellules

La surveillance des patients est également particulière : les effets secondaires qui en découlent peuvent être très graves et nécessitent un monitoring rapproché du patient avec une prise en charge adaptée pour laquelle chaque intervenant doit être formé de manière spécifique.

La mise en place d'un tel circuit est extrêmement encadrée, des autorisations sont nécessaires de la part du HCB, de l'ARS, des laboratoires ; et la mise en place des accréditations JACIE est indispensable.

Elle est également couteuse de part l'organisation de la prise en charge de ce médicament à statut OGM et la complexité de la gestion des cuves d'azote.

Quant au traitement en lui-même, son prix reste également élevé (310 000 euros par injection en moyenne).

Un tel circuit est donc couteux et chronophage, les critères d'accès à ces traitements sont pour le moment restreints même s'ils tendent à s'élargir. C'est pourquoi il est important d'en connaître la pertinence au sein de notre centre.

L'objectif est donc d'évaluer de manière rétrospective le nombre de patients qui auraient été éligibles au traitement par CAR-T Cells dans les indications des AMM des 2 médicaments sur le marché ainsi que celles des essais cliniques de Phase 3 ouvertes en France, et connaître le devenir de ces patients.

## 2. Objectifs

### 2.1 Objectif principal

Évaluer le nombre de total patients éligibles aux CAR-T Cells pour :

- ✓ Les indications de médicaments ayant l'AMM :
  - KYMRIA<sup>®</sup> : LDGCB
  - YESCARTA<sup>®</sup> : LDGCB et LMPGCB
- ✓ Les indications des molécules en essais clinique de phase 3 ouverts en France
  - JUNJ-68284528 (Essai CARTITUDE-4) : Myélome Multiple
  - bb2121 (Essai KarMMa-3) : Myélome Multiple
  - Tisagenlecleucel (CTL019) (Essai BELINDA) : LNH
  - Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) (Essai ZUMA-7) : LDGCB
  - Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) (Essai TRANSFORM) : LNH

### 2.2 Objectifs secondaires

- Évaluation des caractéristiques de la population étudiée
- Évaluation de l'accessibilité à ce traitement

## 3. Conception de la recherche

Étude monocentrique rétrospective

## 4. Critères d'éligibilité

### 4.1 Critères d'inclusion

- Critères d'inclusion des AMM et des essais :  
*Cf. Annexe 1*
- Éligibilité à ce traitement sur les années 2019 et 2020

### 4.2 Identification des patients

L'interne en pharmacie récupérera la liste des patients éligibles grâce à des requêtes au moyen du logiciel ScansIH<sup>®</sup>.

Les données patient seront recueillies à partir du logiciel dossier patient TrakCare<sup>®</sup>.

Un courrier personnel de non-opposition de recueil de données sera envoyé, ou remis directement au patient, s'il est toujours en vie.

Les dossiers seront anonymes selon l'algorithme suivant :  
1ère et 2ème lettre NOM\_1<sup>ère</sup> lettre PRENOM

## 5. Critères d'évaluation

### 5.1 Critère d'évaluation principale

- Éligibilité au traitement par CAR-T Cells sur la période 2019-2020

### 5.2 Critères d'évaluation secondaire

- Accessibilité au traitement dans un autre centre
- Survie globale (SG) à partir de la date où le patient est considéré éligible → SG si CAR-T Cells, SG pour CAR-T Cells

Version 2.0 du 28 mars 2021

5

## 6. Données recueillies

Les informations nécessaires à la complétion des objectifs de l'étude seront recueillies par Margaux Malassigné.

Les informations recueillies sont listées ci-dessous :

- Date de naissance (Mois-Année)
- Date diagnostic de la pathologie concernée (mois-année)
- Temps depuis la rechute (mois)
- Si plusieurs rechutes : Dates des différentes rechutes
- OMS lors du recueil : 0 à 4
- Caractéristiques de la pathologie :
  - o LNH : Type histologique selon classification OMS
  - o Myélome Multiple : caractéristiques biologiques
- Nombre de lignes de traitements antérieurs
- Nom des lignes de traitement antérieur
- Date début du premier traitement
- Éligibilité à l'autogreffe : oui, non
- Traitement par autogreffe : oui, non
- Devenir du patient : CAR-T Cells dans un autre centre : oui, non
  - o Si oui : nom du centre
- Impact COVID : oui, non
- o Si oui, type d'impact : retard d'accès, non accès
- Statut actuel du patient : vivant, décédé

## 7. Analyse statistique

Une analyse purement descriptive sera réalisée devant le faible nombre de cas disponibles. L'analyse sera réalisée sous la supervision de Mme Dubroca, Département d'Information médicale du CHCB.

## 8. Aspects légaux et éthiques

Cette recherche n'entraîne aucun traitement ou examen supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle des patients. Les données de la recherche sont issues uniquement de dossiers patients. De ce fait, le promoteur a classé la recherche comme une recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) selon l'article R1121-1 (paragraphe II, 3ème alinéa) du code de la santé publique.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » MR-004.

« La méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit plus précisément des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données. » (CNIL)

### Information des personnes concernées (patients) :

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, les personnes concernées seront informées de la recherche avant l'enregistrement de leurs données. Cette information est transmise via la lettre d'information remise par le médecin participant à la recherche. Le patient a le droit de refuser de participer à la recherche.

Version 2.0 du 28 mars 2021

6





## NOTE D'INFORMATION DU PATIENT

Étude EICAR

### Évaluation de l'éligibilité au traitement par CAR-T Cells au sein du Centre Hospitalier de la Côte Basque

Madame, Monsieur,

Nous allons être amenés à utiliser des données vous concernant dans le cadre d'un registre appelé « étude EICAR ».

*Lisez attentivement cette note et posez toutes les questions que vous jugerez utiles afin de décider si vous souhaitez participer au registre.*

#### **A quoi sert l'évaluation de l'éligibilité au traitement CAR-T Cells ?**

Des progrès majeurs sont actuellement en cours dans le domaine de l'hématologie et notamment de l'immunothérapie. La dernière avancée marquante est la découverte et la mise en application de traitements innovants appelés "CAR T Cells" dans certaines hémopathies (lymphomes et myélome). Actuellement seulement une vingtaine de centres en France en disposent.

Nous réalisons une étude afin d'évaluer l'activité de soins potentielle dans ce domaine, à l'hôpital de Bayonne. Elle va permettre l'optimisation du réseau de soin au niveau régional (meilleure coordination avec les centres accrédités ou la mise en place à long terme de ce genre de traitement sur l'hôpital de Bayonne). Elle favorisera l'accès de futurs patients à cette innovation thérapeutique.

Cette recherche est réalisée par le Centre Hospitalier de la Côte Basque à Bayonne, promoteur et responsable du traitement des données recueillies dans le cadre de cette étude.

Vous êtes ou avez été atteints d'une pathologie hématologique qui pourrait relever de cette indication. Aussi, votre pharmacien vous propose de contribuer à cette étude qui aura pour objectif d'évaluer l'éligibilité et l'accessibilité des patients dans la région à ce type de prise en charge.

Votre participation est volontaire. Vous êtes libre de refuser de participer ou de décider à tout moment de changer d'avis. Cette décision n'aura aucune influence sur la qualité des soins médicaux qui vous sont prodigués ni sur vos relations avec votre médecin.

**Aucun examen complémentaire ou prise en charge ne vous sera demandé ; il s'agit uniquement de recueillir des informations dans votre dossier médical.**

#### **Quelles sont les données recueillies ?**

En l'absence d'opposition de votre part, le pharmacien responsable de l'étude recueillera via votre dossier médical, des informations concernant votre état médical en général et le traitement de votre maladie.

**Votre participation n'impliquera pas de procédures supplémentaires par rapport à la prise en charge habituelle.**

Version 2.0 du 28 mars 2021



## Confidentialité

Toutes les données recueillies vous concernant, collectées au cours de l'étude, seront conservées par l'équipe chargée de l'étude. Les données seront rendues non identifiables par l'utilisation d'un code numérique pour remplacer votre nom et prénom, lesquels ne seront jamais communiqués. **Les données collectées demeureront strictement confidentielles et ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche.**

## Gestion des données

Les données recueillies à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé pour permettre l'analyse de la recherche et la publication des résultats.

Conformément à la législation européenne et française (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et loi "informatique et libertés") actuellement en vigueur, vos données pourront être conservées dans les systèmes d'information jusqu'à la publication des résultats de la recherche (estimée à 2 ans maximum après la fin de l'étude).

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la législation française et européenne (RGPD).

Le Centre Hospitalier de la Côte Basque, 13 Avenue de l'interne Jacques Loëb, 64109 Bayonne ; agit en tant que Responsable de Traitement pour le traitement de vos données personnelles.

Pour exercer vos droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du Centre Hospitalier de la Côte Basque, Mr Eric Moreno : [contact-dpo@ch-cotebasque.fr](mailto:contact-dpo@ch-cotebasque.fr).

Le promoteur n'a pas l'intention de transférer les données de l'étude ; elles resteront stockées au sein du Centre Hospitalier de la Côte Basque.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Si vous décidez d'arrêter de participer à la recherche, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées conformément à la réglementation, et exclusivement pour les objectifs de recherche. En effet leur effacement serait susceptible de compromettre la validité des résultats de la recherche. Dans ce cas vos données ne seront absolument pas utilisées ultérieurement ou pour une autre recherche.

Si vous pensez que vos données personnelles sont utilisées en violation de la réglementation applicable relative à la protection des données, vous disposez du droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité chargée de la protection des données : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place Fontenoy – TSA 80715 – 75334 Paris Cedex 07, France.

Veuillez recevoir nos salutations les plus respectueuses.

Le service de recherche clinique du Centre Hospitalier de la Côte Basque.

Version 2.0 du 28 mars 2021



Protocole EliCAR version 1 du 06/01/2021

**Évaluation de l'éligibilité au traitement par CAR-T Cells au sein du Centre  
Hospitalier de la Côte Basque**

**Étude EliCAR**

**Fiche de recueil de non opposition de participation du patient**

Ce formulaire n'a pas à être signé par le patient.

Ce formulaire est à compléter et signer par le médecin et à conserver dans le dossier médical du patient.

**Le médecin :**

**J'atteste** (cochez les cases correspondantes) :

- Avoir informé le patient des objectifs de la recherche
- Avoir remis au patient la note d'information
- Avoir informé le patient de ses droits d'accès et de rectification des données le concernant et de ses droits d'opposition au traitement de ces données conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978

**Le patient :**

Ne s'oppose pas :

- Au recueil d'informations réalisé à partir de son dossier médical

S'oppose :

- Au recueil d'informations réalisé à partir de son dossier médical

Nom du médecin :

Date :

Signature du médecin :

Annexe 4 : Performance Status selon l'OMS

<b>ACTIVITÉ</b>	<b>Score</b>
<b>Capable d'activité identique à celle précédant la maladie</b>	0
<b>Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail</b>	1
<b>Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps</b>	2
<b>Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.</b>	3
<b>Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.</b>	4

Annexe 5 : Score ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) sur 10 points

	<b>Points</b>
<b>Orientation : Année, Mois, Ville, Hôpital</b>	4 points
<b>Nommer : Capacité à nommer 3 objets (ex. : stylo, table, etc.)</b>	3 points
<b>Suivre des ordres : Capacité à suivre des ordres simples (ex. « Montrez moi deux doigts », « Fermez les yeux et tirez la langue »)</b>	1 point
<b>Écriture : Capacité à écrire une phrase standard</b>	1 point
<b>Attention : Capacité à compter en arrière depuis 100 par 10</b>	1 point

## **SERMENT DE GALIEN**

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

**TITRE** : Les CAR-T Cells en Onco-Hématologie : Perspectives de mise en place dans un centre hospitalier

**RESUME**

La thérapie cellulaire par CAR-T Cells constitue une nouvelle forme d'immunothérapie. C'est une prise en charge innovante et prometteuse pour les patients atteints de pathologies hématologiques multi-réfractaires.

Actuellement, trois CAR-T Cells possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans la prise en charge des lymphomes et des leucémies aiguës. De nombreux essais cliniques sont en cours. De par leur double statut d'Organisme Génétiquement Modifié (OGM) et de médicament, leur circuit est spécifique et nécessite une logistique particulière.

L'activité croissante du service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier (CH) de la Côte Basque et sa situation géographique ont amené nos équipes médicales et pharmaceutiques à considérer la mise en place de cette activité au sein du CH. Afin d'évaluer la faisabilité d'un tel projet, nous avons tout d'abord souhaité identifier de manière rétrospective sur les années 2019 et 2020 les patients qui auraient été éligibles à un traitement par CAR T Cells au sein du CH dans les indications du lymphome B diffus à grandes cellules et du lymphome à cellules du manteau. Puis nous avons souhaité évaluer si notre établissement remplissait les critères nécessaires à la mise en place d'une telle activité.

Le nombre de patients identifiés et leurs caractéristiques, mais également les indications potentielles à venir des CAR-T Cells, sont des arguments en faveur de la mise en place de ce circuit. Cela faciliterait ainsi l'accès des patients à ce traitement dans la région.

De plus, notre établissement possède les bases des exigences réglementaires et logistiques nécessaires à sa mise en place. La discussion de l'initiation d'un tel projet dans les années à venir semble avoir tout son intérêt et permettrait une prise en charge optimale des patients.

**MOTS-CLES** : CAR-T Cells, Thérapie Cellulaire, Immunothérapie, Onco-Hématologie, Lymphome

---

**TITLE** : CAR-T Cells in Onco-Haematology: Perspectives of implementation in a hospital center

**ABSTRACT** :

CAR-T Cell therapy is a new form of immunotherapy. It is an innovative and promising treatment for patients with multi-refractory hematological diseases.

Currently, three CAR-T Cells have been granted Marketing Authorization in France for the treatment of lymphoma and acute leukemia. Many clinical trials are underway. Because of their dual status as Genetically Modified Organisms (GMO) and drugs, their circuit is specific and requires special logistics.

The growing activity of the clinical hematology department of the Hospital Center (CH) of the Basque Coast and its geographical location have led our medical and pharmaceutical teams to consider setting up this activity within the CH. In order to evaluate the feasibility of such a project, we first wished to identify retrospectively over the years 2019 and 2020 the patients who would have been eligible for a treatment by CAR T Cells within the hospital in the indications of diffuse large cell B lymphoma and mantle cell lymphoma. We then wished to evaluate whether our institution met the criteria necessary to set up such an activity.

The number of patients identified and their characteristics, but also the potential future indications for CAR-T Cells, are arguments in favour of setting up this circuit. This would facilitate patient access to this treatment in the region.

In addition, our institution has the basis for the regulatory and logistical requirements necessary for its implementation. The discussion of the initiation of such a project in the coming years seems to have all its interest and would allow an optimal care of the patients.

**KEY-WORDS** : CAR-T Cells, Cell therapy, Immunotherapy, Onco-Haematology, Lymphoma

---

**DISCIPLINE** : Pharmacie