



HAL
open science

Les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ?

Camille Le Guen

► To cite this version:

Camille Le Guen. Les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ?. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04414253

HAL Id: dumas-04414253

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04414253>

Submitted on 24 Jan 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

(complété par la scolarité)

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

CAMILLE LE GUEN

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2023

**Les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules
une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ?**

Président : Mr Johann Clouet, Professeur de Galénique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice : Mme Marion Eveillard, Professeur d'hématologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Co-directrice : Mme Mina Benjelloun Zahar, Pharmacien, CHU de Nantes

Membres du jury : Mme Audrey Grain, Onco-pédiatre, CHU de Nantes, Mme Béatrice Clémenceau, Ingénieur de Recherche hospitalier, CRCI²NA

Remerciements

Aux membres du jury,

A Mina, de m'avoir fait découvrir avec passion les médicaments de thérapie innovante, de m'avoir accompagné dans l'écriture de ma thèse et dans la construction de mon projet professionnel. Je suis fière d'avoir pu croiser ta route.

A Marion, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre disponibilité.

A Béatrice et Audrey, de m'avoir accompagné sur ma thèse sur le plan scientifique. Merci pour votre bonne humeur.

A Johann, d'avoir accepté de présider ma thèse. Merci pour votre soutien et pour les bons moments au sein de la Pharmacie Saint-Jacques.

A mes rencontres professionnelles,

A toute l'équipe de l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique du CHU de Nantes, pour m'avoir accueilli pendant une année dans vos locaux. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir pris le temps de me transmettre votre passion. Je n'oublierai pas votre excellence opérationnelle et vos belles attentions culinaires.

Aux bafistes et footballeurs de la Pharmacie Saint-Jacques, merci pour votre chaleureuse accueil au sein du service.

A mes amis proches,

A Julie, mon binôme d'amimour depuis plus de dix ans, pour tes encouragements sans faille, nos défis sportifs accomplis ensemble et tes florentins.

A Clémentine, pour nos premiers paniers ensemble au basket, nos deux années de colocation et notre challenge sportif aux Canaries. Merci pour ton soutien et ta joie de vivre.

A Silvia, pour nos années de basket ensemble et ta paella dominicale avant le concours de l'internat. Merci pour ton optimisme, ton soutien et tes tortillas.

A Anne-Louise, pour ta culture musicale, tes bourdes et tes rires. Merci de m'avoir emmené à mon premier Hellfest.

A Clémentine, pour ces années pétillantes à la fac. Merci pour ton panel d'expressions françaises et ta force au quotidien.

A Wala, Charlotte et Clémence pour ce quatuor infernal. L'internat aurait pris une toute autre tournure sans vous.

A Morgane et Lucie, pour cette belle rencontre au Mans. A nos deux grands voyages ensemble et aux prochains...

A Jonathan, Jean-Baptiste et Augustin pour ces concurrences de rendement en TP. Merci pour ces années délurées.

A ma famille,

A mes grands-parents, pour avoir été à mes côtés malgré la distance. Mention spéciale à mon papy de Port-Navalo pour m'avoir fait connaître le monde de la santé.

A mes parents, vous avez tout donné pour que j'en sois là. Merci pour votre amour infailible, votre générosité et votre soutien inconditionnel.

A ma sœur, l'unique. Merci pour tes fous rires et tes encouragements durant toutes ces années. Je suis fière du clown que tu es.

A ma marraine, Anne, et à mon parrain, Benoit, pour avoir (plus que) rempli votre rôle. Je n'aurai pas choisi mieux !

A mes jolis parents, Florence et René, pour m'avoir accueilli comme il se doit dans vos familles.

A mes jolies sœurs, Mathilde et Elsa, pour tous les moments gustatifs passés ensemble.

A mon mari, Victor,

Je te remercie de me soutenir dans tous les défis personnels et professionnels que j'entreprends. Merci de m'avoir donné le goût de l'aventure. A tous nos futurs souvenirs ensemble et à notre nouvelle vie de jeunes mariés qui commence.

Contexte du travail de recherche

Stimulée par la médecine personnalisée, j'ai orienté ma troisième année d'internat au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique du CHU de Nantes. En m'intéressant aux médicaments biologiques, j'ai ainsi pu découvrir les médicaments de thérapie innovante (MTI) dont la gestion pharmaceutique de cette nouvelle classe thérapeutique m'a été confiée.

Le règlement (CE) 1394/2007 a créé le statut MTI (ATMP) et a défini quatre classes de MTI en tant que médicaments biologiques :

- Les médicaments de thérapie génique *in vivo* ou *ex vivo*
- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique
- Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire
- Les médicaments combinés de thérapie innovante

Ces MTI sont déjà autorisés dans le traitement de leucémies de l'enfant et dans le traitement de neuropathies, fistules périanales, lymphomes et myélomes de l'adulte. Le nombre d'essais cliniques en cours de MTI et les extensions d'indications de MTI en AMM confèrent à ces médicaments un avenir prometteur. A ce jour, il existe 18 MTI disposant d'une AMM en Europe dont 15 médicaments de thérapie génique. Parmi ces derniers, 6 médicaments de thérapie génique *ex-vivo* communément appelés CAR-T cells sont disponibles en 2023.

En France, à ce jour, aucune Unité de Thérapie Cellulaire hospitalière ou Établissement français du sang n'est autorisée à produire des CAR-T cells en routine qui seraient alors qualifiés de CAR-T cells académiques. Dans l'article soumis dans la revue *Bulletin du cancer* que vous allez parcourir, je m'interroge sur la faisabilité d'une production de CAR-T cells par une structure académique et à quels écueils une structure telle que le CHU de Nantes est confrontée si elle veut produire des CAR-T cells académiques.

Les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ?

Can academic structures alone improve access to CAR-T cells?

Camille Le Guen¹, Audrey Grain^{2,3}, Baptiste Le Calvez⁴, Soraya Saiagh¹, Florence Vrignaud¹, Marion Eveillard⁵, Béatrice Clémenceau^{1,3}, Mina Benjelloun Zahar¹

¹CHU Nantes, Unité de Thérapie Cellulaire et Génique, 9 Quai Moncousu 44093 Nantes Cedex 1, France

²CHU Nantes, Unité d'oncologie pédiatrique, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1, France

³CRCI²NA, UMR_S 1307, Equipe 12, Manipulation de lymphocytes pour l'immunothérapie, 8 Quai Moncousu 44007 Nantes, France

⁴CHU Nantes, Unité d'hématologie clinique, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1, France

⁵CHU Nantes, Unité d'hématologie biologique, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1, France

Résumé

En France, à ce jour, les Unités de Thérapie Cellulaire hospitalière ou Établissement Français du Sang n'ont pas d'autorisation à produire en routine des lymphocytes T Chimeric antigen receptor (CAR-T cells) qui seraient alors qualifiés de CAR-T cells académiques. Les CAR-T cells sont qualifiés de médicament de thérapie innovante et correspondent à des lymphocytes T modifiés génétiquement *ex-vivo*. Le procédé de production de CAR-T cells est complexe et nécessite une expertise scientifique et technique pour répondre aux critères d'acceptation du système qualité pharmaceutique. La méthode la plus utilisée pour modifier génétiquement les lymphocytes T est la transduction virale (lentivirale ou rétrovirale) nécessitant au préalable l'accès à un lot de vecteur viral de grade Bonne Pratique de Fabrication (BPF). De par son coût, ce réactif est le principal facteur limitant pour développer des CAR-T cells. Un CAR-T cell produit par un industriel est onéreux (environ 350 000€ l'injection) et le temps de mise à disposition au clinicien par le fabricant peut aller jusqu'à 5 semaines. En répondant aux enjeux économiques et écologiques, les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ? Dans cet article, nous présentons des éléments nécessaires pour la faisabilité de la mise en place d'une production de CAR-T cells dans une structure académique.

Mots clés : thérapie génique *ex-vivo*, réglementation, accessibilité, essai clinique, développement, innovation

Introduction

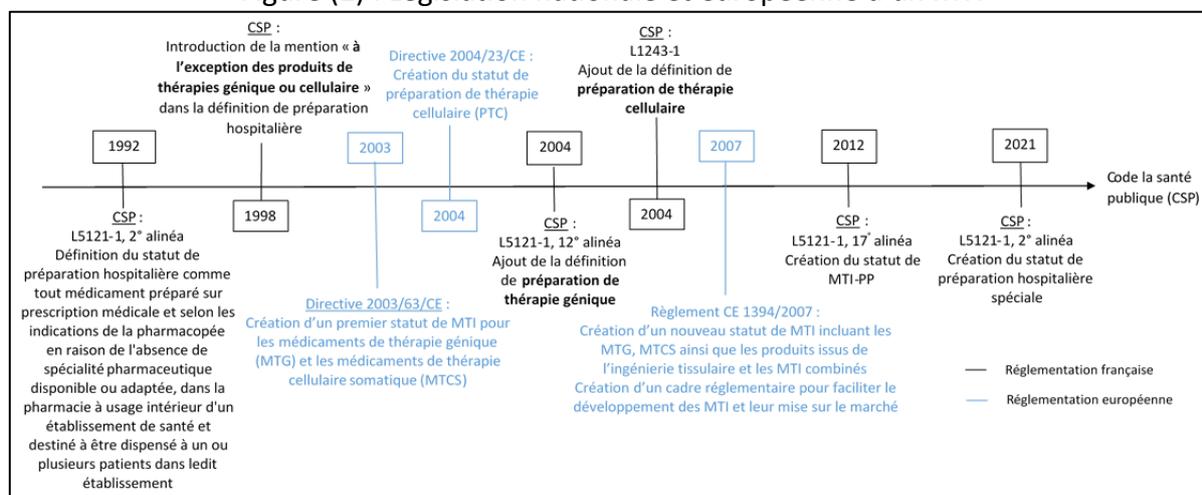
Les médicaments de thérapie innovante (MTI), et notamment les cellules CAR-T ont révolutionné la prise en charge des hémopathies malignes (leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphomes B non Hodgkiniens et myélome multiple). Les CAR-T cells font partie des médicaments de thérapie génique *ex-vivo*. En effet, ils sont obtenus après prélèvement de cellules du sang périphérique, stimulation des lymphocytes T suivi par leur modification avec le transgène codant pour le CAR puis amplifiés avant leur injection au patient. Six CAR-T cells ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe depuis 2018. L'injection de CAR-T cells produits par un industriel coûte environ 350 000 € et le temps de mise à disposition au clinicien peut aller jusqu'à 5 semaines. Pour permettre à des patients en dehors des critères d'indications des CAR-T cells autorisés de bénéficier de ces traitements ou de leur donner accès dans un délai plus court, il serait intéressant que les unités de thérapies cellulaires et géniques des établissements de soins académiques puissent être en capacité de produire des CAR-T cells.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité réglementaire et les conditions de mises en place d'une production de CAR-T cells par les unités de thérapies cellulaires et géniques des établissements de soins académiques, et enfin de discuter l'apport spécifique de ces structures pour de telles préparations.

Les structures académiques sont-elles autorisées à produire des CAR-T cells ?

Le parcours réglementaire d'un MTI est présenté en figure 1.

Figure (1) : Législation nationale et européenne d'un MTI



La directive 2001/83/CE [1] définit un médicament biologique comme tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.

Le règlement (CE) 1394/2007 [2] a créé le statut MTI (ATMP), modifié la directive 2001/83/CE et a défini quatre classes de MTI en tant que médicaments biologiques :

- Les médicaments de thérapie génique *in vivo* ou *ex vivo* (ex préparation de thérapie génique)
- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique
- Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire
- Les médicaments combinés de thérapie innovante

A ce jour, les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé sont sollicitées pour la gestion pharmaceutique des MTI en essais cliniques et sous AMM, accès précoce (AAP) ou accès compassionnel (AAC).

Le préambule du règlement CE 1394/2007 définit deux exceptions :

- L'exception éthique, dans laquelle « il importe que la réglementation des MTI au niveau communautaire ne porte pas d'atteinte aux décisions prises par les Etats membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou de cellules animales »,
- L'exemption hospitalière ayant permis de créer en France le MTI préparé ponctuellement (MTI-PP). Ces médicaments répondent à la définition d'un MTI mais doivent être « fabriqués en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisés dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé ». Les MTI-PP ne sont plus sous le monopole des pharmaciens depuis la mise en application en 2012 de l'article L4211-9-1.

Pour les PUI, la réglementation en vigueur sur les MTI est définie par le règlement CE 1394/2007 et la directive européenne 2003/63/CE [3] transposée dans le code de la santé publique (CSP). Cependant, si la place du pharmacien dans le circuit de ces nouvelles thérapies est réglementairement définie, l'implication des PUI ainsi que les moyens qui leur sont alloués restent à consolider.

Pour répondre à notre objectif de faisabilité de production de CAR-T cells académiques par des structures académiques, nous avons dans un premier temps interrogé l'ANSM sur la faisabilité réglementaire de proposer des préparations hospitalières de thérapie génique pour des patients en impasse thérapeutique au CHU de Nantes. Cette ouverture d'activité permettrait :

- De traiter des patients ne pouvant prétendre aux CAR-T cells industriels (en dehors de l'indication sous AMM, autre cible thérapeutique que celles actuellement utilisées, pathologie à évolution très rapide, âge avancé...) ;
- D'augmenter le périmètre des activités pharmaceutiques hospitalières en lien avec la production des MTI ;
- D'impliquer les PUI dans la production des MTI académiques.

Cependant, cette possibilité ne semble réglementairement pas possible au vu de l'article L5121-1 du CSP qui exclut les produits de thérapies géniques ou cellulaires des préparations hospitalières depuis 1998.

Un échange avec l'ANSM a été initié afin de donner un sens à ces termes devenus caduques avec la parution du règlement européen de 2007. Suite à nos interrogations, l'ANSM a confirmé que les définitions des différents médicaments à usage humain dont les préparations devraient évoluer au vu du règlement sur les MTI, du projet de règlement européen pour les substances d'origine humaine [4] et de la réglementation en vigueur pour les PUI.

L'ANSM a aussi communiqué lors du comité d'interface dédié aux MTI du 31 mars 2023 que l'utilisation des termes « produits de thérapie génique ou cellulaire » répond à la définition d'un MTI [5].

Les préparations hospitalières de MTI ne sont donc pas envisageables aujourd'hui. Par conséquent, seul le statut de MTI-PP permet de fabriquer des MTI au sein d'une structure

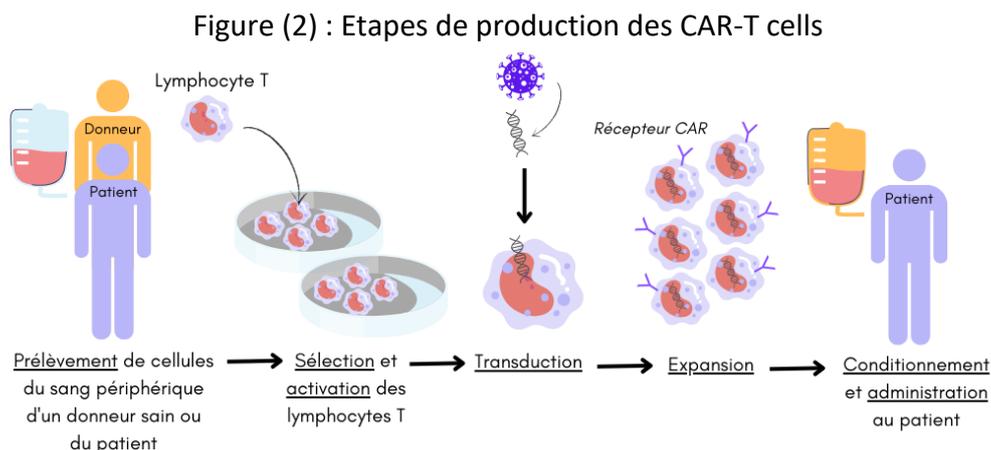
académique. Le pharmacien hospitalier, en fonction de son parcours et de son lieu d'exercice, pourrait être impliqué dans cette activité.

Les structures académiques autorisées à produire des MTI-PP pourraient donc produire des CAR-T cells en faisant la demande sur la base d'un dossier réglementaire du médicament expérimental comprenant notamment des données de qualité, de sécurité et d'efficacité du CAR T-cells concerné.

Comment les structures académiques peuvent-elles mettre en place une production de CAR-T cells ?

En France, à ce jour, aucune Unité de Thérapie Cellulaire hospitalière ou Établissement français du sang n'est autorisée à produire des CAR-T cells en routine qui seraient alors qualifiés de CAR-T cells académiques. Ces nouvelles thérapies sont limitées aux patients présentant des indications thérapeutiques développées par des industriels et conformes à l'AMM, l'AAP ou à l'AAC. Plusieurs projets précliniques sont développés dans des unités de recherche mais aucun n'a encore atteint une phase clinique [6].

La production de CAR-T cells débute par une leucaphérèse pour isoler les lymphocytes T. Les lymphocytes T sont ensuite stimulés et modifiés génétiquement à l'aide d'un vecteur viral codant pour le récepteur CAR puis amplifiés et injectés au patient (figure 2).



Actuellement, les six CAR-T cells ayant obtenu l'AMM européenne sont produits à partir des lymphocytes du patient et sont qualifiés de CAR-T cells autologues. Les CAR-T cells allogéniques issus du donneur de cellules souches hématopoïétiques ou issus de donneurs sains apparaissent comme des options thérapeutiques émergentes. Cette deuxième option facilite la mise à disposition de traitement mais présente des complexités immunologiques non résolues [7].

Dans le cas le plus fréquent des préparations de CAR-T cells autologues, la durée totale de fabrication varie en fonction de la quantité et de la qualité du matériel de départ que sont les lymphocytes du patient. La qualité fonctionnelle des lymphocytes, qui peut être très différente entre les patients selon leur maladie et leurs traitements précédents, a pour conséquence d'induire des produits aux caractéristiques biologiques variables d'un patient à un autre rendant délicate l'attribution.

A cette variabilité de la matière de départ, s'ajoute celui d'un procédé de fabrication avec de multiples étapes et donc complexe devant répondre à des critères d'acceptation du système qualité pharmaceutique (robustesse, répétabilité, spécificité...).

La production de CAR-T cells au sein d'une structure académique peut être envisagée selon trois types de procédés : manuel, semi-automatisé et automatisé et qui présentent chacun des avantages et inconvénients.

1) Procédé manuel

Les lymphocytes T sont encore fréquemment amplifiés en totalité ou partiellement dans des flacons de culture conventionnels ou des poches dans un mode statique. Cela s'explique par le fait que ces méthodes sont simples et peu onéreuses et ne nécessitent pas d'équipements spécifiques, mais aussi parce que ces méthodes sont généralement performantes et que dans certains cas elles se révèlent encore plus performantes que les bioréacteurs. Les deux limites majeurs d'un procédé manuel sont la difficulté pour une monter en échelle de la production et le risque de contamination.

Entre 2011 et 2015, l'UTCG du CHU de Nantes était le premier centre en France à produire des CAR-T cells anti-CD19 dans le cadre du protocole clinique Childhope pour le traitement d'enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique. Le procédé de production qui avait été choisi était celui initialement décrit par l'équipe américaine de M. Brenner [8,9] qui consistait dans un premier temps à sélectionner des lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV puis à les transduire avec un vecteur rétroviral CAR anti-CD19 de première génération [10]. Malgré un procédé complexe et long, toutes les productions ont pu être réalisées avec succès et répondant aux spécifications quantitatives et fonctionnels fixées.

2) Procédé automatisé

Deux équipements sont commercialisés en 2023 et permettent de réaliser une production automatisée de CAR-T cells en système clos : CliniMACS Prodigy™ développé par la société allemande Miltenyi et Cocoon™ développé par la société suisse Lonza. La comparaison des caractéristiques techniques de chaque équipement est présentée dans le tableau (1).

Tableau (1) : Comparaison des caractéristiques techniques de deux automates

	CliniMACS Prodigy™	Cocoon™
Fabricant	Miltenyi 	Lonza 
Classification	Equipement de fabrication	Equipement de fabrication
Dimensions	<u>Largeur</u> : 73,2 cm (+ environ 20 cm pour le support de la soudeuse et le lecteur code-barres) <u>Profondeur</u> : 40 cm <u>Hauteur</u> : 48 cm (+ 42 à 60 cm pour les supports de poche)	<u>Largeur</u> : 85,6 cm <u>Profondeur</u> : 52,9 cm <u>Hauteur</u> : 51,2 cm
Poids	70 kg	60 kg
Conditions de fonctionnement	<u>Température</u> : +15 °C à +25 °C <u>Humidité</u> : 10% à 75% d'humidité relative sans condensation	<u>Température</u> : +19 °C à +22 °C <u>Humidité</u> : pas de spécifications exigées par l'industriel
Qualification	MTI en essai clinique et sous AMM	MTI en essai clinique
Certification	CE	CE
Vitesse de la pompe	2 à 400 ml/min	0,7 à 70 ml/min
Maintenance	Annuelle	Biannuelle
Coût (2023)	<u>Automate</u> : 235 000 euros <u>Kit</u> (usage unique) : 2363 euros	<u>Automate</u> : 182 700 euros <u>Kit</u> (usage unique) : 3655 euros Validation et traduction du process par l'équipe Process Development sur 9 mois : en supplément

Associées aux données techniques, chaque équipement possède son propre fonctionnement pour piloter une production de CAR-T cells (tableau 2).

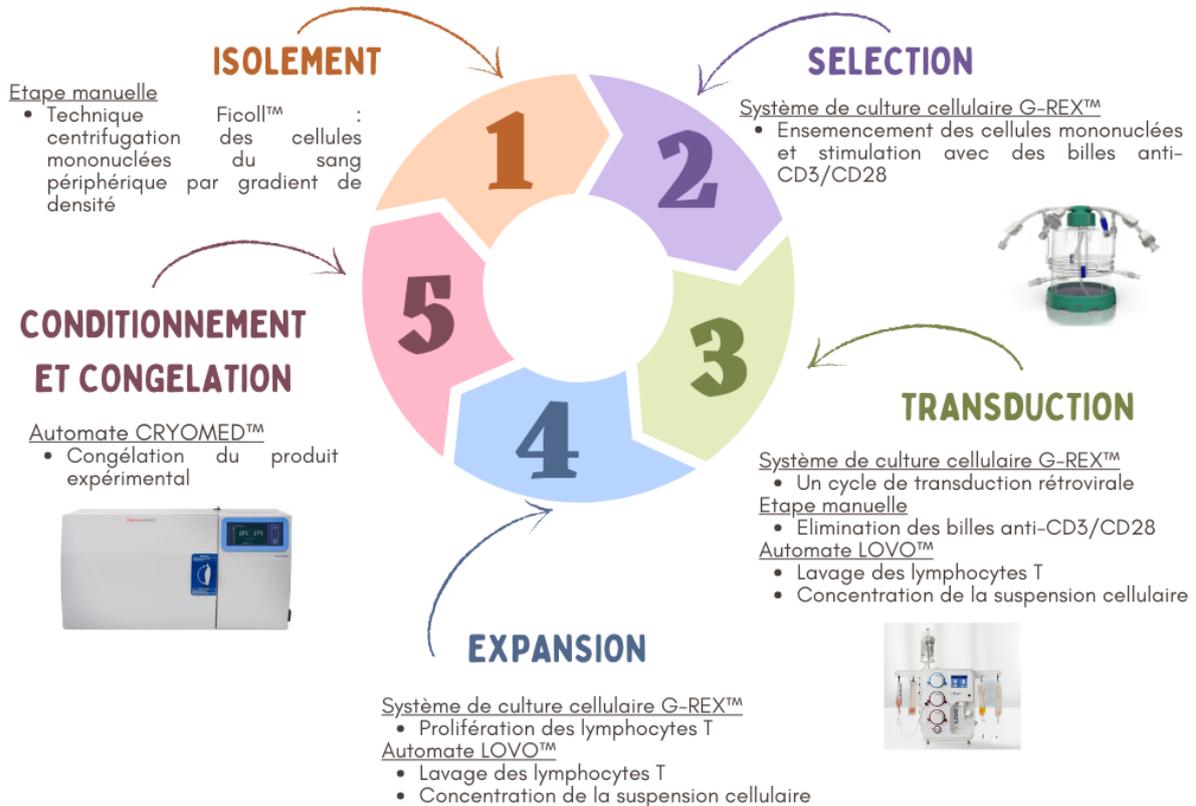
Tableau (2) : Caractéristiques fonctionnelles de deux automates

	CliniMACS Prodigy™	Cocoon™
Type de production	Système clos, pas d'environnement particulière exigé Cellules en suspension/adhérentes	Système clos, pas d'environnement particulière exigé Cellules en suspension
Activité de production	Préparation de l'échantillon, lavage et séparation des cellules, sélection positive magnétique CD4/CD8, activation, transduction, expansion (culture), lavage et réduction de volume pour conditionnement sous forme appropriée	Sélection magnétique positive CD3, activation, transduction, expansion et conditionnement sous forme appropriée
Consommables captifs	<u>Sélection</u> : -Réactifs Clinimacs CD4/CD8 couplé à des billes ferro magnétiques injectables -Tampon Clinimacs PBS/EDTA Buffer -Kit de tubulures et colonne de sélection Miltenyi à usage unique <u>Activation</u> : MACS® GMP T Cell TransAct™ (polymère avec anticorps anti-CD3) éliminé via un lavage <u>Transduction</u> : -Vecteur lentiviral aCD19 CAR SF de Miltenyi <u>Expansion</u> : -Milieu de culture TexMACS GMP medium + MACS GMC IL-7 et IL-15	<u>Sélection et activation</u> : billes magnétiques Invitrogen Dynabeads™ (CD3/CD28) Nécessite d'éliminer les billes magnétiques au moment du procédé (non injectable) <u>Kit</u> : ensemble de tubulures à usage unique
Agents de nettoyage compatibles	Ethanol (jusqu'à 80%) Aldéhyde (jusqu'à 3%) Sécurité et performance compromises avec le peroxyde d'hydrogène : couvrir l'équipement d'un sac plastique pendant la désinfection des surfaces par voie aérienne	Ethanol Compatibilité non testée avec le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique et l'acide acétique : couvrir l'équipement d'un sac plastique pendant la désinfection des surfaces par voie aérienne
Durée de production	8-12 jours	6-12 jours
Produit fini	Volume maximal : 250 ml Dose maximale : 5 milliards de cellules T totales	Volume maximal : 460 ml Dose maximale : 3 milliards de cellules T totales

3) Procédé semi-automatisé

Le choix d'un procédé de production semi-automatisé d'un CAR-T cells académique peut aussi être envisagé. Les étapes, non spécifiques de ce type de procédé, sont résumées dans la figure (3).

Figure (3) : Exemple d'un procédé de production semi-automatisé



En comparant ces trois méthodes de développement, chaque procédé de production présente des avantages et des limites qui sont répertoriés dans le tableau (3).

Tableau (3) : Avantages et limites des types de procédés

	Procédé manuel	Procédé automatisé	Procédé semi-automatisé
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> + Expertise technique + Coût d'investissement faible + Flexibilité 	<ul style="list-style-type: none"> + Système clos (conditions aseptiques) + Robustesse + Fiabilité + Reproductibilité 	<ul style="list-style-type: none"> + Expertise technique + Reproductibilité + Flexibilité
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Reproductibilité - Système ouvert (risque de contamination plus important) 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût d'investissement - Flexibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût d'investissement - Système semi-ouvert

Suite à cette analyse, le procédé qui pourrait être mis en place à l'UCTG du CHU de Nantes est le procédé semi-automatisé afin de conserver l'expertise et la flexibilité opérationnelle des manipulateurs tout en limitant le risque septique introduit par l'utilisation d'un système ouvert.

Pourquoi les structures académiques pourraient améliorer l'accessibilité aux CAR-T cells ?

Les structures académiques autorisées sont hébergées par des établissements de santé référencés pour la prise en charge de patients pouvant bénéficier d'une thérapie par CAR-T cells. Cette proximité logistique entre le lieu de production et les services de soins est un paramètre important à prendre en compte afin que le patient bénéficie d'une prise en charge optimale.

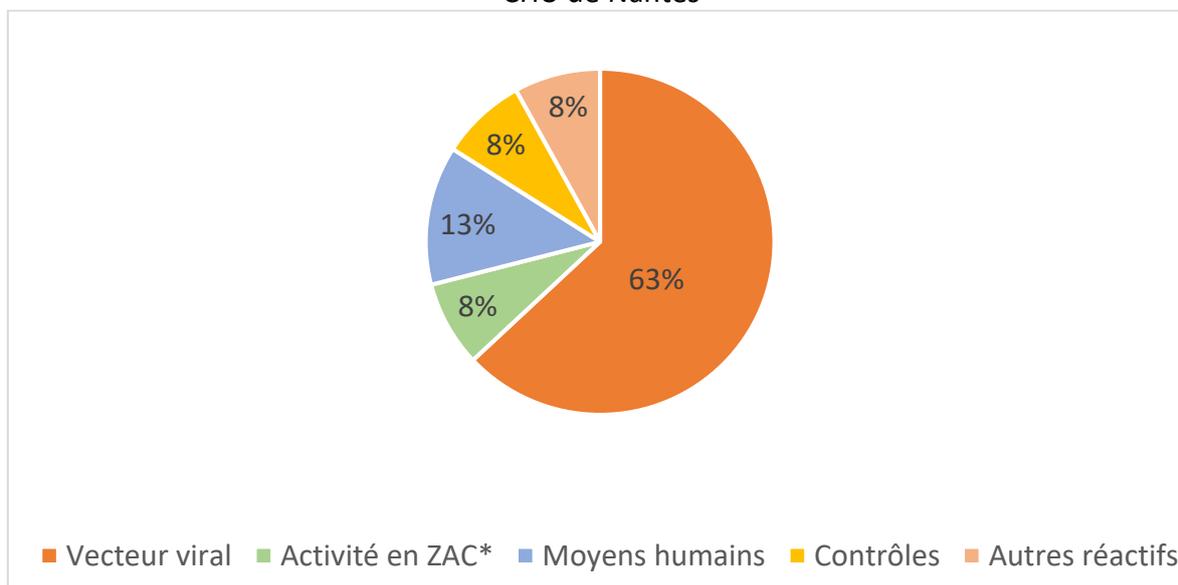
Le temps de mise à disposition d'un CAR-T cells par un industriel, comprenant le temps de fabrication, peut aller jusqu'à 5 semaines [11]. Ce délai de mise à disposition est en grande partie liée au transport. En effet, toutes les productions de CAR-T cells sont réalisées aux Etats-Unis, en Suisse ou aux Pays-Bas soit de 900 à 8000 kilomètres des services de soins français. Une production par une structure académique permettrait de supprimer les transports aériens ou routiers et ainsi réduire le délai de mise à disposition du CAR-T cells.

Cette optimisation des flux répondrait aux préoccupations sociales et environnementales et entraînerait une diminution de coordination des acteurs et interfaces dans le circuit de prise en charge du patient.

L'évaluation de la prise en charge globale est à distinguer du coût du produit et est dépendante de la maturité de chaque établissement de santé.

Les CAR-T cells produit par un industriel sont remboursés par l'assurance maladie à hauteur d'environ 350 000 €, prix fixé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) [12] tandis que le coût d'une production académique de CAR-T cells est estimé à 100 000 euros par patient. Une estimation de la répartition des postes de dépense est indiquée dans la figure 4.

Figure (4) : Répartition des coûts d'une production académique de CAR-T cells à l'UTCG du CHU de Nantes



*ZAC : zone à atmosphère contrôlée

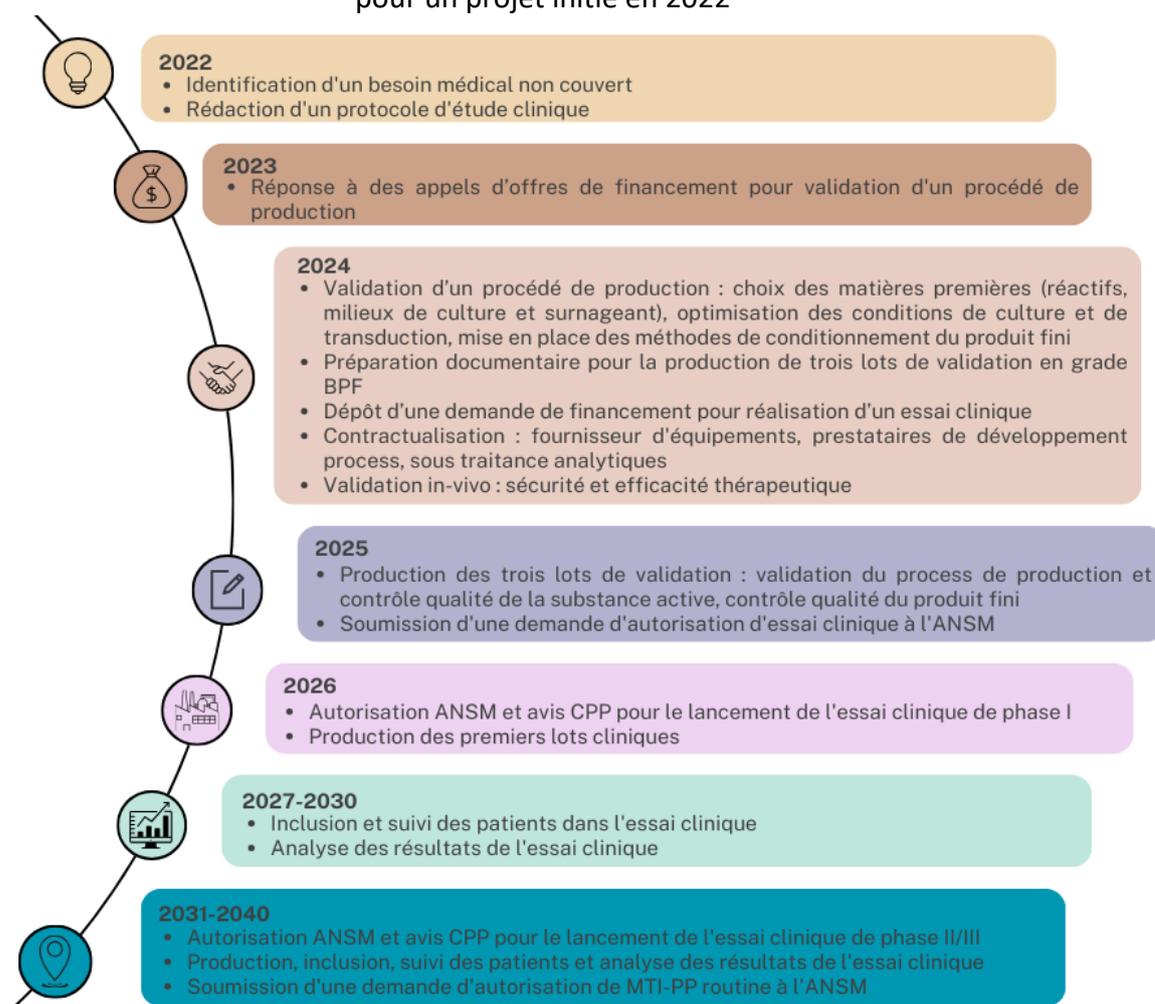
Dans la mise en place d'une production académique de CAR-T cells, le vecteur viral a été identifié comme le principal facteur limitant par son coût et sa difficulté d'approvisionnement auprès d'un fabricant. La mise à disposition d'un vecteur par le fabricant peut être possible par un simple achat ou par la mise en place d'un projet collaboratif entre l'unité et le fabricant.

Avec ses nombreux avantages, une structure académique serait capable d'améliorer l'accessibilité aux CAR-T cells. Cependant, les capacités de production doivent être communiquées aux cliniciens afin que l'établissement puisse répondre aux patients dont elle a la charge. De plus, les locaux de production doivent être situés dans un environnement qui ne présente qu'un risque minimal de contamination des matières et produits [13]. Il convient d'assurer une formation spécifique à la fabrication aseptique pour le personnel travaillant dans des zones d'atmosphère contrôlée. Cette activité est exigeante à maintenir pour des unités de production académiques. Une coordination entre les laboratoires de biologie médicale, les laboratoires de recherche et les unités académiques est aussi indispensable afin que les contrôles microbiologiques et analytiques soient en grande partie internalisés. Les directions générales des structures académiques investissent dans les moyens humains et matériels nécessaires à ces unités de production de MTI-PP. Cela implique donc la recherche d'appels à projets et de nouveaux financements afin de pouvoir proposer cette production de CAR-T cells.

Discussion

Nous avons fait une projection pour déterminer dans quel délai une production de CAR-T cells académiques pourrait être autorisée par l'ANSM en routine. Cette découpe du projet est présentée dans la figure 5.

Figure (5) : Principales étapes de développement d'un MTI-PP expérimental et calendrier pour un projet initié en 2022



Une structure académique ne peut pas répondre, de par ses capacités de production, à une mise à disposition de CAR-T cells à grande échelle. En effet, une production de CAR-T cells académiques ne peut répondre qu'à un besoin médical rare non couvert par les indications thérapeutiques développées actuellement. Les institutions publiques doivent donc encourager les unités de thérapies cellulaires et géniques hospitalières à produire des CAR-T cells pour des patients en impasse thérapeutique afin qu'ils bénéficient d'une médecine personnalisée. L'appui de ces institutions est primordial pour compléter l'arsenal thérapeutique mis à disposition par les industriels.

En complément du soutien de l'établissement, la structure académique doit passer par l'obtention d'un financement à hauteur de l'investissement nécessaire pour valider le procédé de production et financer les productions pour les patients. Ainsi, ce projet pourrait être valorisé dans le cadre de la stratégie nationale d'accélération « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » et en lien avec le plan d'investissement « France 2030 ». En effet, la moitié des thérapies innovantes en développement sont des biothérapies [14].

Conclusion

Le règlement européen de 2007 a créé le statut de MTI-PP pour que les structures académiques soient autorisées à produire des MTI sous certaines conditions. Sous réserve d'obtenir une autorisation de l'ANSM, les structures académiques pourraient mettre en place une production de CAR-T cells en choisissant un procédé de fabrication en adéquation avec les locaux et les ressources humaines de la structure.

En effet, une production académique pourrait permettre d'élargir l'accès aux thérapies cellulaires et géniques en optimisant les procédés de production déjà déployés dans l'industrie. Cette évolution technique, avec une efficacité équivalente, pourrait se traduire par une diminution des temps de culture des CAR-T cells et une diminution du nombre de cellules injectées afin de réduire les coûts indirects liés au process.

De plus, le prélèvement, la préparation et l'administration au patient sur le même site présenteraient de nombreux bénéfices :

- Réactivité, avec une réduction du délai de mise à disposition
- Environnemental, avec une diminution des transports aériens ou routiers
- Fluidité, avec une diminution des acteurs impliqués dans la prise en charge du patient
- Economique, avec une diminution des coûts directs de production

Cependant, cette accessibilité ne peut pas reposer seulement sur une structure académique. Toutes les unités devront mutualiser leurs ressources et partager leurs procédés de production afin d'arriver à développer des CAR-T cells académiques en appui des instances publiques et des législations nationales et européennes [15].

Bibliographie

1. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. OJ L nov 6, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
2. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L nov 13, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
3. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juin 25, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>
4. Sénat [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine. Disponible sur: <https://www.senat.fr/ue/pac/EUR000008238.html>
5. ANSM [Internet]. [cité 8 août 2023]. Évènement - Comité d'interface avec les représentants des industries du médicament - Médicaments de thérapie innovante. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-dinterface-avec-les-representants-des-industries-du-medicament-medicaments-de-therapie-innovante-7>
6. Nicod C, da Rocha MN, Warda W, Roussel X, Haderbache R, Seffar E, et al. CAR-T cells targeting IL-1RAP produced in a closed semiautomatic system are ready for the first phase I clinical investigation in humans. *Current Research in Translational Medicine* [Internet]. 1 avr 2023 [cité 12 juill 2023];71(2):103385. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452318623000090>
7. Luginbuehl V, Abraham E, Kovar K, Flaaten R, Müller AMS. Better by design: What to expect from novel CAR-engineered cell therapies? *Biotechnology Advances* [Internet]. 1 sept 2022 [cité 12 juill 2023];58:107917. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975022000131>
8. Pule MA, Savoldo B, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Dotti G, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med* [Internet]. nov 2008 [cité 19 mai 2023];14(11):1264-70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749734/>
9. Rooney CM, Ng CYC, Loftin S, Smith CA, Li C, Krance RA, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *The Lancet* [Internet]. 7 janv 1995 [cité 19 mai 2023];345(8941):9-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695911502>
10. Rossig C, Pule M, Altvater B, Saiagh S, Wright G, Ghorashian S, et al. Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. mai 2017;31(5):1087-95.

11. abecma-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_fr.pdf
12. Huguet M, Raimond V, Kaltenbach E, Augusto V, Perrier L. How much does the hospital stay for infusion of anti-CD19 CAR-T cells cost to the French National Health Insurance? Bulletin du Cancer [Internet]. 1 déc 2021 [cité 11 juill 2023];108(12):1170-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455121002599>
13. 20230201-guide-bpf-2022.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
14. dossier-de-presse---biothérapies-15877.pdf [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/dossier-de-presse---bioth-erapies-15877.pdf>
15. Politique de santé — La place des médicaments préparés ponctuellement-HOSPIMEDIA [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: https://abonnes.hospimedia.fr/articles/20230828-politique-de-sante-la-place-des-medicaments-prepares?utm_source=https://www.hospimedia.fr/actualite/articles/20230828-politique-de-sante-la-place-des-medicaments-prepares

Discussion personnelle

De par le travail réalisé, il semble tout à fait possible que les unités de thérapies cellulaires et géniques des établissements de soins proposent ou mettent en œuvre des préparations de CAR-T cells pour des indications particulières hors AMM. Cette nouvelle activité présenterait de nombreux avantages pour un établissement de santé. Cependant, l'obtention d'un financement est une étape cruciale pour pérenniser ce type de projet. Le dépôt d'un dossier de réponse à un appel à projets adapté à la production de CAR-T cells académiques permettrait de s'approvisionner en vecteur viral, d'avancer sur le développement pré clinique du CAR-T cells expérimental et de produire 3 lots de validation.

Ce travail préliminaire mené avec une équipe de chercheurs, ingénieurs en cell processing et pharmaciens m'a permis de comprendre les enjeux d'une production académique de CAR-T cells et à quels écueils une structure telle que le CHU de Nantes est confrontée si elle veut produire des CAR-T cells académiques. Cet exercice m'a également apporté des connaissances sur la réglementation des MTI, la gestion de projet et la compréhension des bioprocédés nécessaires pour m'orienter vers une spécialisation en bioproduction.

Seuls les caractères en gras doivent être reproduits, les autres éléments sont des précisions

Vu, le Président du jury,

Johann Clouet

Signature ➡

Vu, le Directeur de thèse,

Marion Eveillard

Signature ➡

Vu, le Directeur de l'UFR

La scolarité apposera un cachet

Prénom étudiant : Camille

Nom étudiant : Le Guen

Nom – Prénoms : Le Guen Camille, Anne

Titre de la thèse : Les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ?

Résumé de la thèse :

En France, à ce jour, les Unités de Thérapie Cellulaire hospitalière ou Établissement Français du Sang n'ont pas d'autorisation à produire en routine des lymphocytes T Chimeric antigen receptor (CAR-T cells) qui seraient alors qualifiés de CAR-T cells académiques. Les CAR-T cells sont qualifiés de médicament de thérapie innovante et correspondent à des lymphocytes T modifiés génétiquement ex-vivo. Le procédé de production de CAR-T cells est complexe et nécessite une expertise scientifique et technique pour répondre aux critères d'acceptation du système qualité pharmaceutique. La méthode la plus utilisée pour modifier génétiquement les lymphocytes T est la transduction virale (lentivirale ou rétrovirale) nécessitant au préalable l'accès à un lot de vecteur viral de grade Bonne Pratique de Fabrication (BPF). De par son coût, ce réactif est le principal facteur limitant pour développer des CAR-T cells. Un CAR-T cell produit par un industriel est onéreux (environ 350 000€ l'injection) et le temps de mise à disposition au clinicien par le fabricant peut aller jusqu'à 5 semaines. En répondant aux enjeux économiques et écologiques, les structures académiques peuvent-elles permettre à elles seules une amélioration de l'accessibilité aux CAR-T cells ? Dans cet article, nous présentons des éléments nécessaires pour la faisabilité de la mise en place d'une production de CAR-T cells dans une structure académique.

Mots clés : CAR-T CELLS – ACCESSIBILITE – PRODUCTION – ACADEMIQUE

Président : Mr Johann Clouet, Professeur de Galénique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice : Mme Marion Eveillard, Professeur d'hématologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Co-directrice : Mme Mina Benjelloun Zahar, Pharmacien, CHU de Nantes

Membres du jury : Mme Audrey Grain, Onco-pédiatre, CHU de Nantes ; Mme Béatrice Clémenceau, Ingénieur de Recherche hospitalier, CRCI²NA