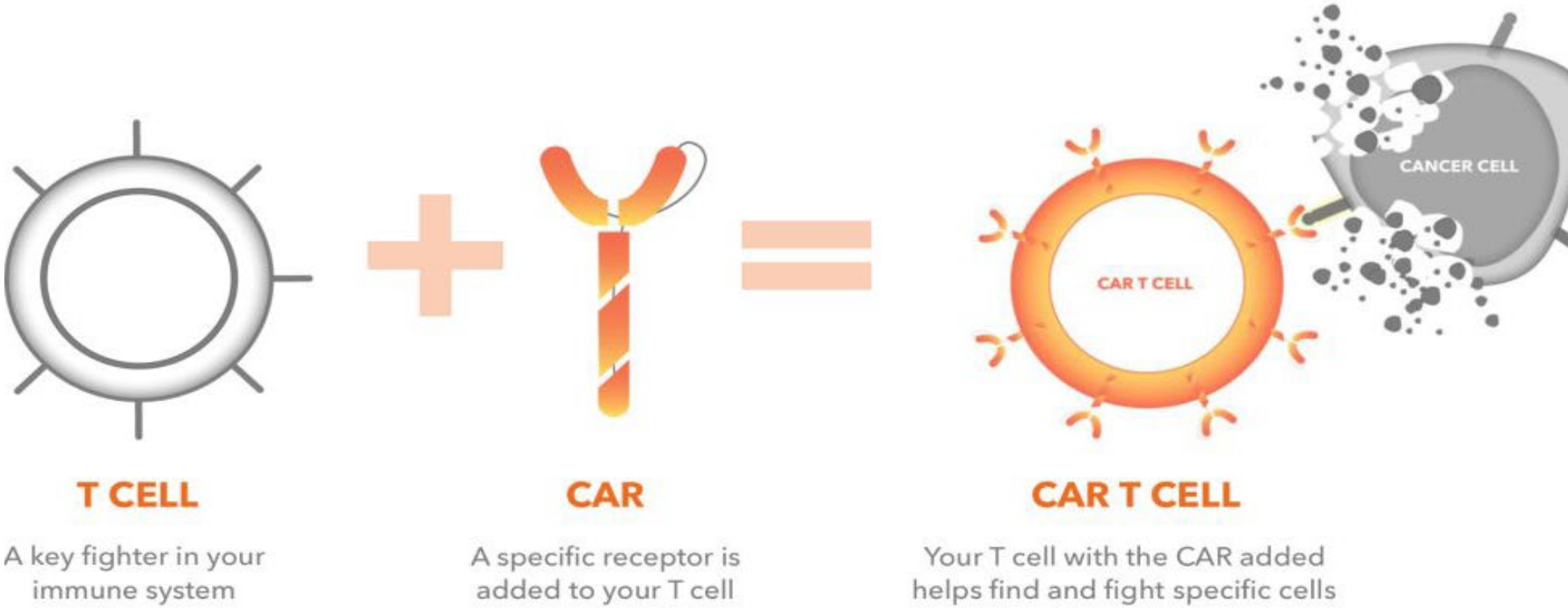
L'immunothérapie innovante en hématologie

Les cellules CAR - T

ISABELLE MADELAINE – CHAMBRIN

PHARMACIE

HÔPITAL SAINT-LOUIS



CELLULES CAR - T = CELLULES GENETIQUEMENT MODIFIEES (*CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR*)

THERAPIE GENIQUE ➔ Médicament de thérapie innovante (MTI)

Thérapie génique = OGM

Sa substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique

ET

Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend de l'acide nucléique ou de l'expression génétique de la séquence

➔ Le transfert du gène peut impliquer un **vecteur** (origine virale ou non)

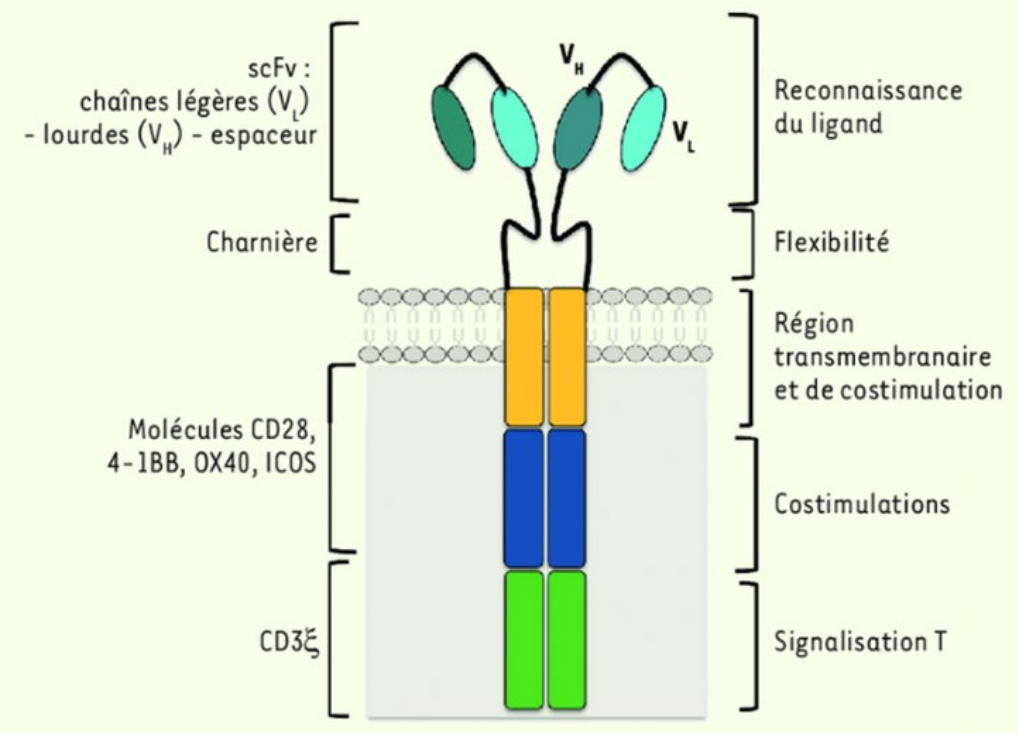
Pas un mais des CARs = construction

Antigène spécifique à fragment de chaine variable (single chain)

CD19 ➔ Lymphoïdes
BCMA ➔ Myélome

Co-stimulateur

CD3 domain

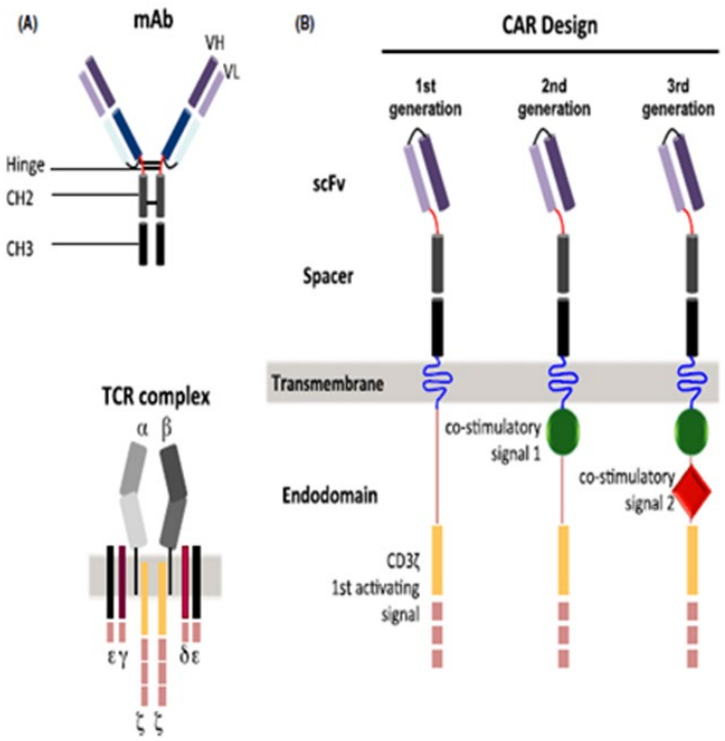


Hinge = CD8

Récepteur chimérique ➔ Multiple combinaison

Reconnaissance non dépendante du système HLA

Autologue ou allogénique



Utilisation de différents facteurs de co-stimulation pour améliorer l'efficacité et la persistance

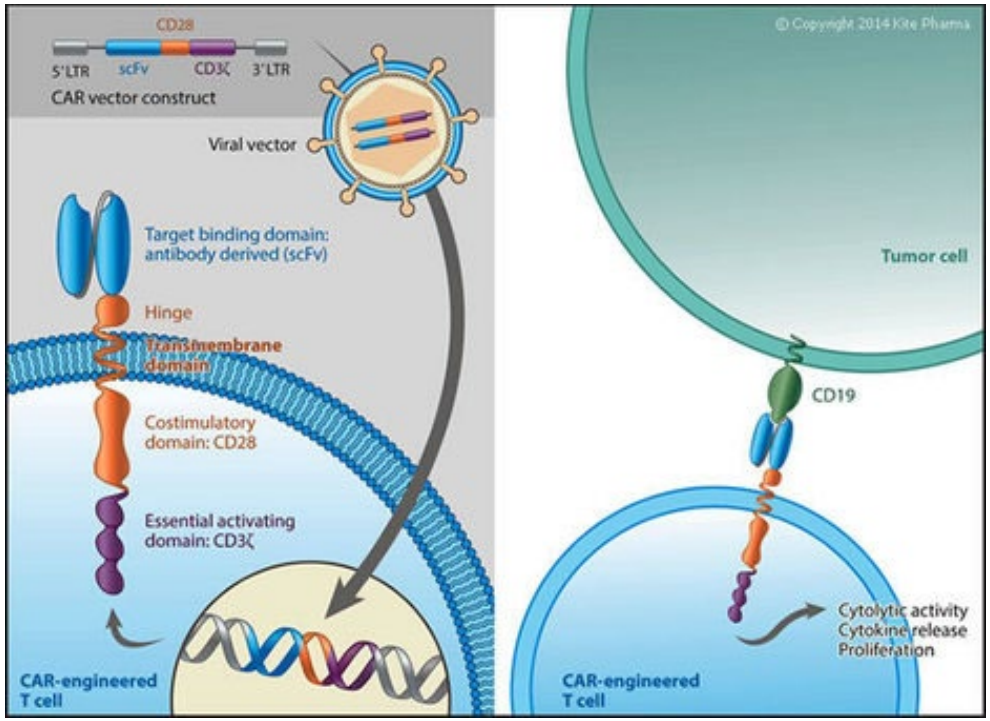
Mais hétérogénéité des populations cellulaires réinjectées :
cellules NK, monocytes, cellules B

Une fois la construction génique décidée

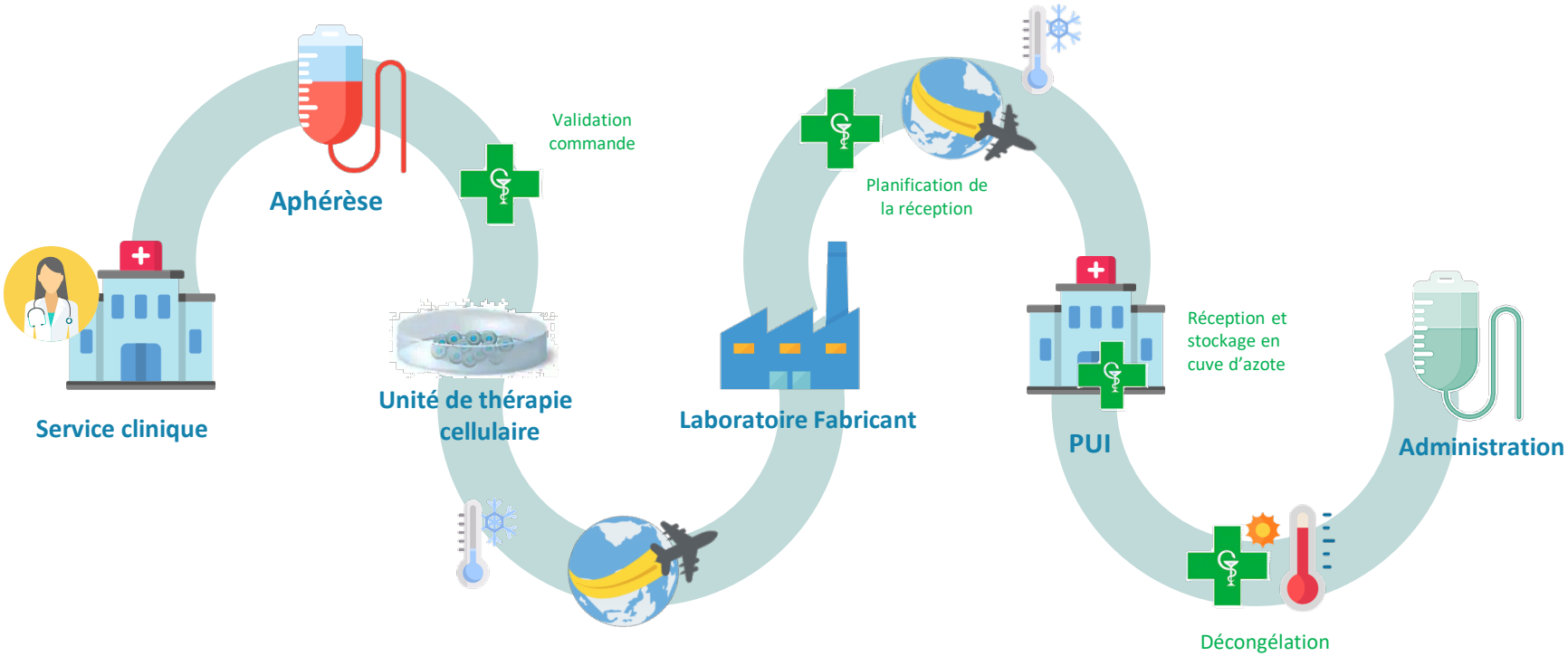
- Introduction dans le vecteur viral
  - Lentivirus
  - Rétrovirus

- Transduction dans les LT

- Expansion de cellules CAR - T



Un parcours très spécifique et innovant



EXPÉRIENCES CLINIQUES

Deux premières spécialités : Yescarta® et Kymriah®

Yescarta®	Kymriah®
• axicabtagene ciloleucel • Laboratoire : Kite/Gilead • <u>Indications</u> ➢ LDGCB ou de LMPGCB après au moins 2 lignes de traitement chez l'adulte • ATU : Juillet 2018	• Tisagen lecleucel • Laboratoire : Novartis • <u>Indications</u> ➢ LAL chez l'enfant ➢ LDGCB de l'adulte en R/R après au moins 2 lignes de traitement • ATU : Juillet 2018

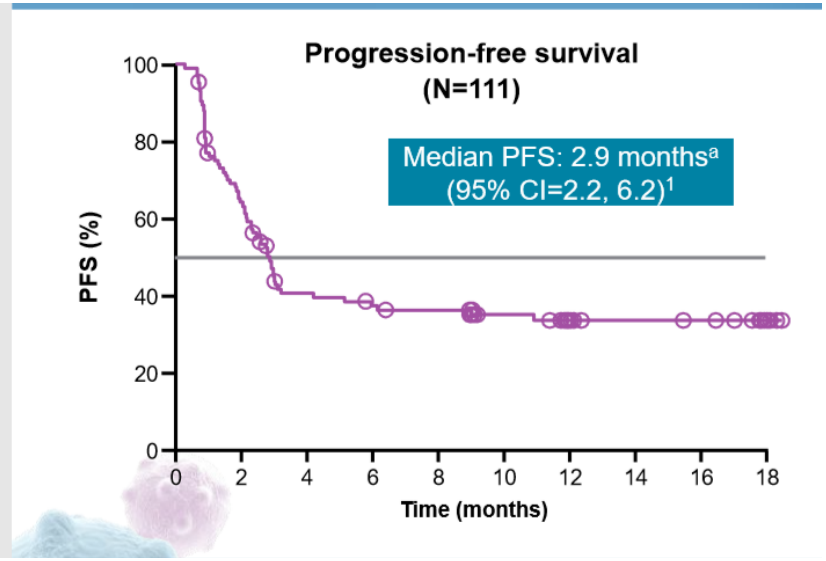
Kite A GILEAD Company GILEAD NOVARTIS

CTL019 (Novartis/UPenn) = tisagen lecleucel-T = Tcell **KYMRIAH ®**

KYMRIAH™ (tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion

- Essai ELIANA (LAL enfant et AJA)
  - Phase II – 25 centres – 93 patients (79 inclus)
  - RO = 82 % avec MRD négative
  - OS = 79 % à 12 mois et 70 % à 18 mois
  - Rechute : 19 dont 13 DCD
  - SSE : 60 % à 18 mois et 53 % à 24 mois

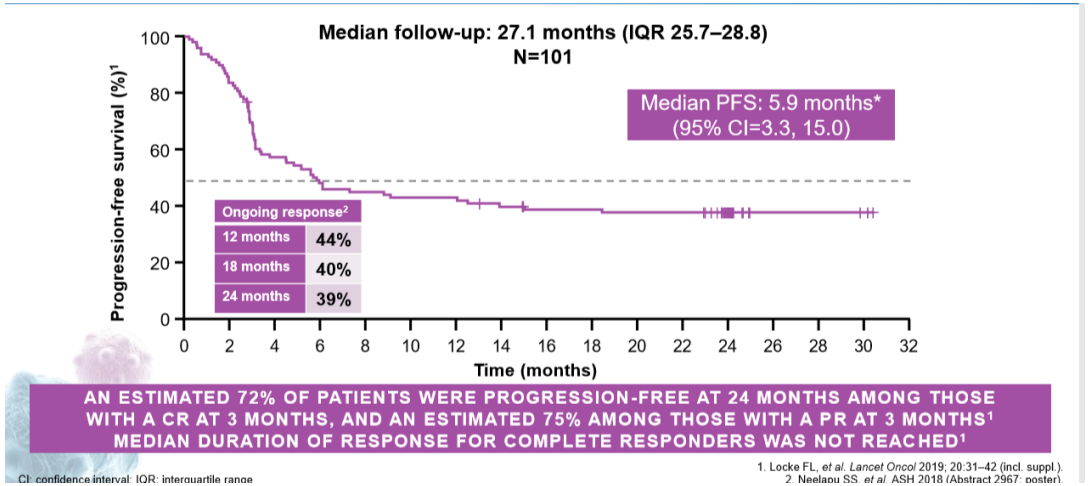
- Essai JULIET (LNH)
  - Phase II – 165 patients (115 inclus)
  - RO = 52 % avec 40 % de RC
  - Médiane : SSP = 3 mois et SG = 12 mois



Maude NEJM 2018, Schuster NEJM 2019

KTE019 (GILEAD / Kite) = axicablagen ciloleucel = Axi-cel **YESCARTA®**

- Essai Zuma 1
  - Phase II sur 111 patients (101 traités)
  - RO = 83 % avec 58 % de CR
  - PFS à 2 ans = 39 %



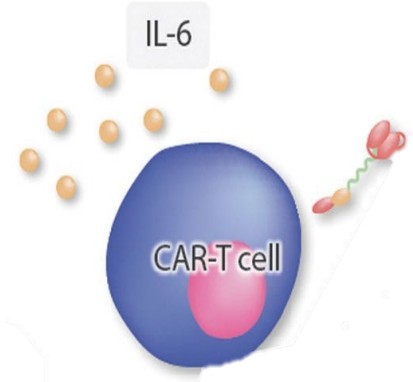
Neepalu, NEJM 2017, Locke Lancet Oncol 2019

D'autres sont déjà utilisés …

Spécialité (année)	DCI	Laboratoire	Indication thérapeutique
Kymriah® (2018)	Tisagenlecleucel	Novartis	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Lymphome diffus à grandes cellules B, en rechute ou réfractaire
Yescarta® (2019)	Axicabtagene ciloleucel	Kite / Gilead	Lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome folliculaire transformé, lymphome médiastinal primitif à grades cellules B, en rechute ou réfractaire
Tecartus® (KTE-X19) (2020)	Brexucabtagene autoleucel	Gilead	Lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton
Abecma® (2021)	Idecabtagen Vicleucel	Celgene / BMS	Myélome multiple et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement

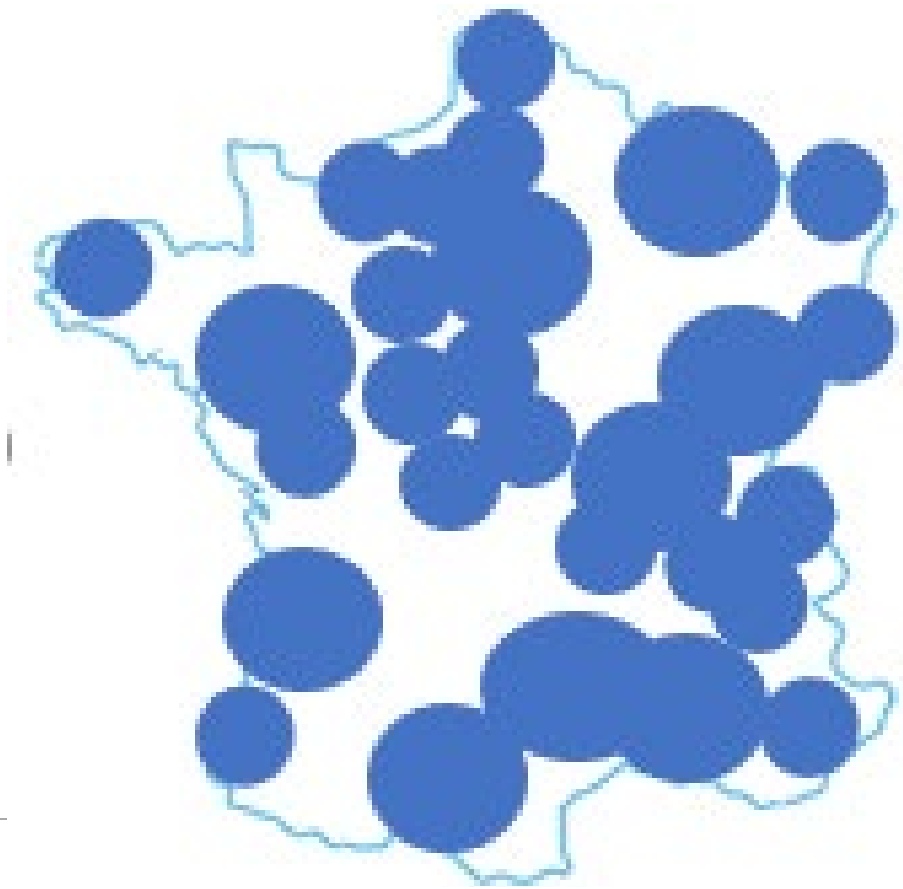
Toxicités initialement décrites

- Syndrome de relargage des cytokines (CRS)
  - Fièvre, hypotension, fatigue … 4 grades
  - Relargage cytokines : TNF, IL6, IL10
  - Apparition dans 78 % avec 49 % de G3-G4
  - avec 50 % d'Anti IL6
  - Plus fréquent LA



- Neurotoxicité dans 40 % avec 15 - 20 % de G3
- Hypoplasie gamma ➔ Traitement substitutif par IgIV
- Syndrome de lyse tumorale : dans les 20 à 50 jours

Neepalu, Nat Rev Clin Oncol 2018



ENJEUX ACTUELS

Ce qui a été mis en place : 26 centres autorisés

Circuits patient bien coordonnés

- les centres adresseurs
- les centres qui traitent

Logistique industrielle sur le circuit du médicament malgré la

- Multiplicité des flux
- Multiplicité des demandes

Organisation pharmaceutique

Indications cliniques et éligibilité des patients

Prise en charge des toxicités

Autorisation pour les spécialités commercialisées (hors EC et ATU)

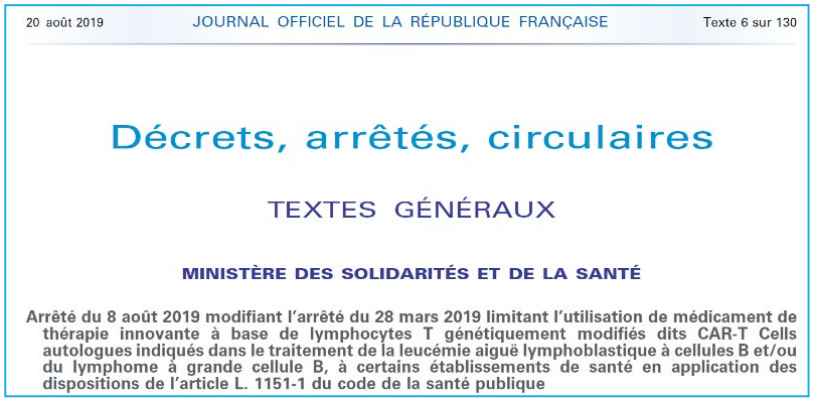
Etablissement autorisés à prélever des cellules à des fins thérapeutiques

Service clinique avec médecins expérimentés

- RCP
- Garde
- Greffe = Allogreffe = USI avec secteur protégé

UTC

Aphérèse


20 août 2019 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 6 sur 130

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique

PUI : liée à une autorisation spécifique de « produit à risque »

- Seule
- Par convention

Réanimation

Neurologue

IRM

TOUS LES CRITERES DOIVENT ETRE REMPLIS au 31.12.2021 !

Arrêtés du 28 mars 2019 modifié le 8 août 2019 et 19 mai 2021

Autorisation des PUI

Décret d'autorisation des PUI du 23 mai 2019

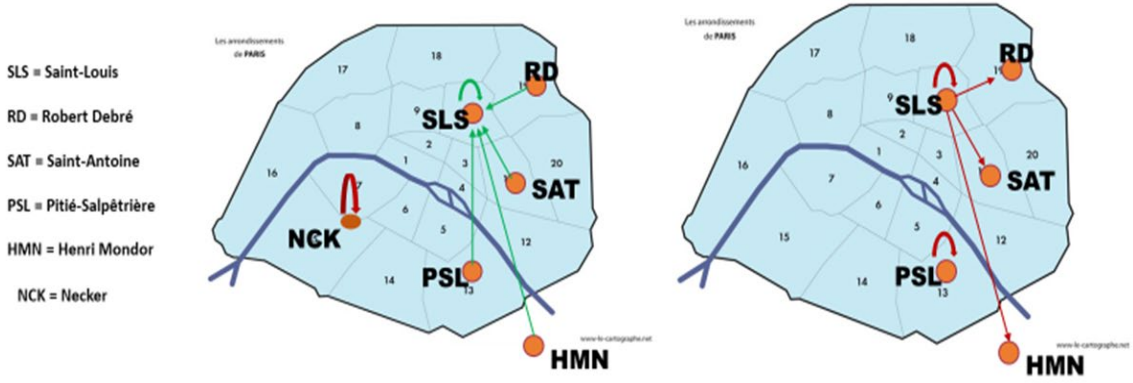
Activité MTI soumise à autorisation

« Médicaments à risque »

- Médicaments commercialisés
- Recherche Clinique
- Avant 2022

Nouvelles organisations

Le “HUB ” AP-HP : prise en charge des aphérèses et des CAR-T cells



A permis la prise en charge des patients des autres sites de l’APHP

- rapidement et réglementairement
- en répondant aux besoins exprimés par chaque site (RC, ATU, AMM)
- à moyen constant jusqu’à aujourd’hui

Le HUB :

Solution de sous-traitance partielle

Limite les investissements

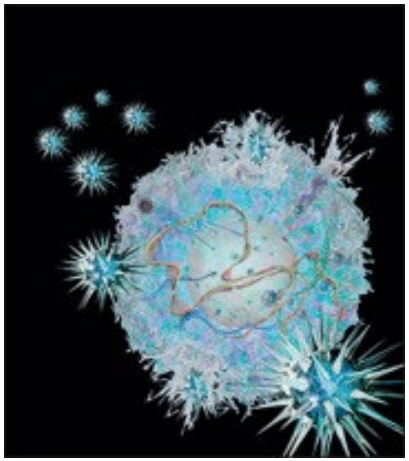
Nécessite des moyens humains

Applicable en GHT

Applicable en région

CAR – T cells en oncologie = Identification d'antigènes cibles

- Spécifiques de la tumeur ➔ hétérogénéité des tumeurs solides
- Expression sur les cellules normales ➔ Conséquences cliniques
  - Cardiotoxicité
  - Neurotoxicité
- Cytotoxicité *in vivo* et activation robuste
- Administration ??
  - Conditionnement : nécessité ou non
  - Injection intratumorale



- Accès et prolifération ➔ peu d'expansion et de persistance
  - Seconde modification pour incorporation d'un récepteur de chimiokine
- Microenvironnement complexe et dynamique / vascularisation

Dernier enjeu : conséquences économiques

Niveau de prix jamais atteint mais déjà dépassé

➔ innovation de rupture

- Financement de l'innovation
- Circuit de commande / facturation seniorisé

Trésorerie

- Délai entre commande / facturation / remboursement
- Pharmacien comptable matière et financier

Recueil des données

- Cout du séjour
- Forfait
- Activité pharmaceutique incluse dans le GHS ou dans le forfait

Survie mais pas de guérison

Remerciements

PUI

R. de Jorna et Rémy Tordjemann

Des assistants et internes enthousiastes

UTC

Pr Jérôme Larghero, M. Mebarki et des internes enthousiastes

Cliniciens enthousiates

C. Thieblemont, R. Di Blasi, F. Rabian, N Boissel, A. Baruchel, B. Arnulf et leurs équipes