

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2017

par

FAVIER Romain

né(e) le 16 juillet 1990 , à Clermont-Ferrand

Traitement des cancers par les cellules CAR-T : une révolution médicale face aux défis de l'accès au marché

**Mémoire pour le diplôme d'études spécialisées
De Pharmacie Industrielle et Biomédicale**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux

M^{me} le Docteur Léa Kauffmann

M^{me} le Docteur Voa Ratsimbazafy

M. le Docteur Fabien Xuereb

Président

Directrice de thèse et Juge

Juge

Juge



Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2017

par

FAVIER Romain

Né le 16 juillet 1990, à Clermont-Ferrand

**Traitement des cancers par les cellules CAR-T : une
révolution médicale face aux défis de l'accès au
marché**

**Mémoire pour le diplôme d'études spécialisées
De Pharmacie Industrielle et Biomédicale**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux

M^{me} le Docteur Léa Kauffmann

M^{me} le Docteur Voa Ratsimbazafy

M. le Docteur Fabien Xuereb

Président

Directrice de thèse et Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE



CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
--------------------	--



LAVERDET Betty

(1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PHAM Thanh Nhat

(1.09.2016 au 31.08.2017)
CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



Remerciements

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

A Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je garde un très bon souvenir de mon semestre au labo, de vos conseils et de votre pédagogie. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Léa Kauffmann

Je te remercie d'avoir accepté spontanément de diriger ma thèse, merci pour ta disponibilité et la confiance que tu m'as accordée pour ce projet. J'ai été très heureux de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Voa Ratsimbazafy

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Nos échanges et votre soutien dans les diverses démarches que j'ai pu entreprendre pour réaliser mon projet professionnel m'ont été très précieux. Je vous en suis entièrement reconnaissant.

A Monsieur le Docteur Fabien Xuereb

Je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de juger de la qualité de ce travail en étant membre de mon jury de thèse. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Patrick Sales

Je vous remercie pour vos conseils et pour la relecture de ce travail, merci également d'avoir rendu possible mon dernier semestre, très enrichissant, au sein du CEPS. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et ma plus vive reconnaissance.

Je souhaite ensuite remercier tous ceux qui ont compté pendant ces années d'études, des bancs de la fac à la fin de l'internat.

A ma famille, vous m'avez donné depuis toujours l'envie et la force de réussir. Je vous en serai toujours reconnaissant.

A Robin, Patrick et Anne, merci pour notre amitié et votre bienveillance depuis toutes ces années.

Aux amis de la promo :

A Charlotte, une première année sans toi n'aurait pas été possible.

A Ann-Lise, toutes ces interrogations nous auront finalement menés loin !



A Alexis, pour ta confiance et tes conseils en toutes circonstances.

A Antho, pour nos vendredis RU mémorables.

A Laura, pour ma belle histoire avec moustache.

A Clémentine, Pradou, Aude, les Marine, Audrey, Benji, Tassin, Teuteu, Max, Chloé...Pour tous ces souvenirs et ces belles années d'études que je n'oublierai jamais.

A mes chers colocataires internes de Limoges : *Kilian, Bertrand, Romain, Armand&Corinne, c'est bien au fin fond du Limousin qu'on se fait les meilleurs souvenirs, merci pour toutes ces folies et celles à venir !*

A Baptiste, *fidèle compagnon de déménagement dans cette aventure qu'est l'internat, nous avons tant partagé depuis les premières gardes de pharmaco !*

A Sylvain, *merci pour tes conseils précieux d'ancien interne, pour ton aide et ta disponibilité quand j'en avais besoin.*

Aux co-internes de Novartis : *Eléonore, Astrid et Lotfi, globalement, merci pour cette année à vos côtés.*

A Barbara *bien sûr, une si belle rencontre.*



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	18
I. Partie 1 : les cellules CAR-T ingénierées : une thérapie innovante et prometteuse	20
I.1. Principes et objectifs de cette nouvelle approche.....	20
I.1.1. L'immunothérapie anti-tumorale	20
I.1.2. Principe des cellules CAR-T	21
I.1.3. Mécanisme immunologique	23
I.1.3.1 Les lymphocytes T cytotoxiques.....	23
I.1.3.1.1. Les objectifs de la reprogrammation génique	24
I.1.3.1.2. Structure et fonctionnement du récepteur antigénique chimérique.....	25
I.1.4. Les différentes générations de CARs	26
I.1.4.1 Première génération.....	26
I.1.4.2 Seconde génération	27
I.1.4.3 Troisième génération	27
I.1.4.4 Quatrième génération : les TRUCKS ou « armored CARs »	27
I.1.5. Processus de fabrication et de traitement.....	27
I.1.5.1 Approche Autologue.....	27
I.1.5.2 Approche allogénique	29
I.1.6. Rôle des vecteurs dans la transduction	30
I.1.6.1 Utilisation principalement de vecteurs viraux.....	30
I.1.6.2 Exigences de qualité et de suivi	31
I.1.7. Les principaux acteurs.....	31
I.2. Utilisation clinique des CAR-T	32
I.2.1. CD19 : une cible de choix dans les hémopathies malignes à cellules B	32
I.2.1.1 La définition d'une cible.....	32
I.2.1.2 CD19 sélectionné pour les pathologies à cellules B	32
I.2.1.3 Aucune cible pour les pathologies à cellules T	33
I.2.2. Exemple le plus prometteur des Leucémies aiguës Lymphoblastiques.....	33
I.2.2.1 Pathologie.....	33
I.2.2.2 Prise en charge actuelle et place des cellules CAR-T dans la stratégie thérapeutique.....	33
I.2.2.3 Efficacité/tolérance: principaux résultats des essais cliniques en cours.....	36
I.2.2.4 Population cible.....	37
I.2.3. Autre indication majeure en développement: Les lymphomes non hodgkiniens....	38
I.2.3.1 Pathologie.....	38
I.2.3.2 Stratégie thérapeutique actuelle/besoin médical	39
I.2.3.3 Efficacité/tolérance: principaux résultats des essais cliniques en cours.....	42
I.2.3.4 Population cible.....	44
I.2.4. Autres résultats cliniques.....	44
I.2.5. Tolérance	45
I.2.5.1 Syndrome de relargage des cytokines	45
I.2.5.2 Toxicité neurologique	46
I.2.5.3 Autres toxicités.....	46
I.2.5.4 Tolérance rapportée dans les essais cliniques	47
I.2.6. Autres indications en développement	48
I.2.7. Perspectives d'amélioration.....	48

I.3. Conclusion : vers une nouvelle ère dans le traitement des cancers ?	50
II. Partie 2 : Les défis majeurs de l'accès au marché de cette innovation	51
II.1. Introduction :	51
II.1.1.1 Particularité des médicaments de thérapie innovante (MTI)	51
II.1.1.1.1. Définition	51
II.2. Développement clinique	53
II.2.1. Circuit d'approbation des essais cliniques en France	53
II.2.1.1 Essais cliniques impliquant des MTI en France	53
II.2.2. Pré-requis à l'approbation d'un centre investigateur	54
II.2.2.1 Conclusion : une réglementation lourde et des exigences spécifiques pour la réalisation des essais cliniques	55
II.3. Autorisation temporaire d'utilisation	56
II.4. Autorisation de mise sur le marché	57
II.4.1. Aide au développement :	57
II.4.1.1 Les avis scientifiques	57
II.4.1.2 Le statut de médicament orphelin	57
II.4.1.3 Programme PRIME (PRiority MEdicines) de l'EMA	58
II.4.2. Spécificité de l'enregistrement : Rôle du Committee for Advanced Therapies CAT	59
II.5. Accès au marché : comment évaluer cette technologie ?	60
II.5.1. L'accès au marché des médicaments : une compétence nationale	60
II.5.1.1 Processus d'évaluation et d'accès au remboursement en France	60
II.5.1.1.1. Evaluation médico-technique et médico-économique par la HAS	60
II.5.1.1.2. Fixation et régulation du prix des médicaments en France	62
II.5.1.2 Etat des lieux de l'accès au remboursement des MTI en France	64
II.5.1.3 Exemple réussi d'accès au marché en Europe : Strimvelis en Italie	68
II.5.2. Obstacles et particularité de l'évaluation médico-technique des cellules CAR-T	69
II.5.2.1 Données satisfaisantes et évaluation cliniques : le premier défi pour l'accès au marché de cellules CAR-T	70
II.5.2.2 Impact de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des MTI	72
II.5.3. Pistes de réflexions sur le prix et remboursement des cellules CAR-T en France	73
II.5.3.1 Que valoriser dans le processus de traitement ?	73
II.5.4. La problématique majeure du prix des cellules CAR-T	75
II.5.5. Schémas innovants pour l'accès au marché des cellules CAR-T	77
II.5.5.1 Dispositif d'accès précoce : les ATU	77
II.5.5.2 Stratégie de dialogue précoce avec les décisionnaires	78
II.5.5.3 L'utilisation des contrats d'accès au marché	79
II.5.5.3.1. Définitions et théorie	80
II.5.5.3.2. Types de contrats utilisés par le CEPS en France	81
II.5.5.4 Envisager un mécanisme de remboursement temporaire ?	89
II.5.5.5 Conclusion : combiner paiement à la performance et échelonnement ?	90
II.5.5.6 Hypothèses de financement des cellules CAR-T	90
II.5.5.6.1. Inscription sur la liste en sus	91
II.5.5.6.2. Hypothèse de la création d'un GHS spécifique	92
II.5.5.6.3. Le fond pour le financement de l'innovation pharmaceutique : article 95 de la LFSS 2017	94
II.5.5.6.4. Hypothèse de financement par le forfait annuel greffe	95
II.5.5.6.5. Hypothèse de prise en charge dans les MERRI	96
II.5.5.6.6. Conclusions sur le financement :	97



II.6. Conclusion : des solutions en France pour un accès au marché en minimisant les risques	98
Conclusion	100
Références bibliographiques	102
Serment de Galien	109



Table des illustrations

Figure 1 : Principe des cellules CAR-T	22
Figure 2 : Activation du lymphocyte T.....	23
Figure 3 : Rôle des Lymphocytes T cytotoxiques.....	24
Figure 4 : Structure du CAR	25
Figure 5 : Fonctionnement d'une cellule CAR-T	26
Figure 6 : Les différentes générations de CAR.	27
Figure 7 : Processus de fabrication des cellules CAR-T autologues.....	29
Figure 8 : Prédominance du marqueur CD19 sur les cellules de la lignée B.....	33
Figure 9 : Evolution schématique de la masse tumorale en fonction de la réponse au traitement dans les leucémies aiguës.....	35
Figure 10 : Algorithme de traitement des syndromes de relargage des cytokines.....	46
Figure 11: Evaluation d'un dossier MTI en Europe	59
Figure 12 : critères de fixation du prix en France	63
Figure 13: Ensemble du processus de traitement.....	74
Figure 14 : Estimation du coût annuel par patient en fonction de la population cible	76
Figure 15 : Place de contrats dans l'accès au marché du médicament.....	80
Figure 16 : Les différents types de contrats d'accès au marché remboursé en France	82
Figure 17 : Un prix net conditionnel pouvant être réévalué	87
Figure 18 : Dotation, dépenses et recettes du fond pour le financement de l'innovation pharmaceutique.....	95



Table des tableaux

Tableau 1 : Les principales sociétés développant des cellules CAR-T.	32
Tableau 2 : Résultats cliniques préliminaires des CAR-T développés par d'autres sociétés.	44
Tableau 3 : Cellules CAR-T bénéficiant d'un programme PRIME.	58
Tableau 4: Niveaux de SMR et taux de remboursement fixé	61
Tableau 5 : De nombreux échecs dans l'accès au marché des MTI en Europe et en France.	65
Tableau 6 : principaux résultats disponibles des études de phase II de Novartis et Kite Pharma	70
Tableau 7 : Exemple de traitements anti-cancéreux ayant obtenus une AMM conditionnelle	71
Tableau 8 : Traitement par cellules CAR-T : hypothèse de financement en sus des GHS.	75
Tableau 9 : Différents types de contrats d'accès au marché en Europe.	81
Tableau 10 - Montant des remises 2015 par type de clause médicament.	82
Tableau 11 : Tarifs de GHS les plus élevés.	93
Tableau 12 : Scénarii possible d'accès au marché des cellules CAR-T en France.	97



Table des abréviations

AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC: Bonnes pratiques cliniques

BPF: Bonnes pratiques de fabrication

CAR : *Chimeric antigen receptor*

CAT: Committee for Advanced Therapies

CD: *Cluster of differentiation*

CE: Commission Européenne

CED: Coverage with Evidence Development

CEESP : Commission Evaluation Economique et Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

COMP : Comité des médicaments orphelins

CPIM : Comité de prospective des innovations médicamenteuses

CPP : Comité de protection des personnes

CR : *Complete Remission*

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de la Transparence

CTJ : Coût de Traitement Journalier

DCSL : Déficience en cellules souches limbiques

DEMESP : Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DICS-ADA : Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase

EHA : *European Hematology Association*



EI : Évènement indésirable

EMA: *European Medicines Agency*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

EUnetHTA: European network for Health Technology Assessment

FAG: Forfait annuel greffe

FDA: *Food and Drug Administration*

FDG : Fluoro-désoxy-glucose

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

GSCH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

GVHD : Réaction du greffon contre l'hôte

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA: Health Technology Assessment

ICML : International Conference on Malignant Lymphoma

IL: Interleukine

ISP : Intérêt de Santé Publique

JACIE: Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique

LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B

LEEM: Les Entreprises du Médicament

LF : Lymphome Folliculaire

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LLC : Leucémie Lymphoïdes Chroniques

LNH : Lymphomes non hodgkiniens

MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie

MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

MESRI : Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation

MIG : Mission d'intérêt général

MIGAC : Mission d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

MRD: *Minimal Residual Disease*

MTI: Médicament(s) de Thérapie Innovante

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NK : Natural Killer



OGM : Organisme Génétiquement Modifié

ONDAM: European network for Health Technology Assessment

ORR: *Overall Remission Rate*

PBMC: *Peripheral blood mononuclear cell*

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PRIME: PRiority Medicines

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PUT: Protocole d'utilisation thérapeutique

QALY: *Quality Adjusted Life Year*

RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat

RFGM : Registre France Greffe de Moelle

RFS : Taux sans rechute

RSS : Résumé de sortie standardisé

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

RUM : Résumés d'unité médicale

SEESP : Service Evaluation Economique et Santé Publique

SFH : Société française d'hématologie

SLT : Syndrome de Lyse Tumorale

SRC : Syndromes de relargage des cytokines

T2A : Tarification A l'Activité

TCR : *T cell receptor*

TEP : Tomographie par émission de positons

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

TRUCKS: *T cells redirected for universal cytokine-mediated killing*

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UTCg: Unité de thérapie cellulaire et génique



Introduction

Le traitement du cancer a connu plusieurs étapes importantes suivant les découvertes scientifiques et le progrès médical. C'est dans les années 1950-1960 qu'émergea le concept et l'utilisation de la chimiothérapie avec la découverte des effets cytotoxiques de certaines molécules. La recherche a alors permis d'extraire des composés anticancéreux du monde végétal comme les taxanes ou les alcaloïdes de la pervenche. Néanmoins, le principe non sélectif des chimiothérapies reste associé à une toxicité importante pour une efficacité relative. Les progrès suivants vinrent des approches de la biologie moléculaire et de la génétique, qui permirent à partir des années 1990 de découvrir et mieux comprendre les réseaux de communication qui régulent l'activité cellulaire, on découvre alors qu'il n'existe pas un cancer par organe mais bien une multitude d'anomalies génomiques à l'origine de centaines de pathologies différentes. Ces avancées scientifiques menèrent à la découverte dans les années 2000 des nouveaux médicaments dont l'action est dirigée spécifiquement contre les cellules tumorales.

On parle alors de médecine de précision, l'objectif étant de proposer au patient un traitement adapté aux anomalies de sa tumeur. Cette médecine repose actuellement sur deux types de traitements, les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique.

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des molécules qui visent à bloquer la croissance et la propagation des cellules cancéreuses en s'attaquant à certaines de leurs anomalies. Leur principal mode d'action repose sur une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Certaines molécules comme l'imatinib ont permis de changer totalement le pronostic de pathologies incurables jusqu'alors.

L'autre approche, encore plus récente, est celle de l'immunothérapie spécifique : sans viser directement la tumeur, elle agit principalement sur le système immunitaire du patient afin de lui permettre d'attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie spécifique consiste à stimuler des cellules immunitaires afin de les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules cancéreuses plus visibles par le système immunitaire. Elle repose sur les anticorps monoclonaux, notamment les inhibiteurs de points de contrôle (pembrolizumab, nivolumab...), les anticorps bispécifiques, et dernièrement sur le transfert adoptif de cellules dans le but de transférer des fonctions immunitaires au patients : c'est cette nouvelle classe thérapeutique que représentent les cellules CAR-T.

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement reprogrammées ex vivo afin de cibler spécifiquement les cellules tumorales du patient : il s'agit par conséquent de thérapies cellulaires et géniques produites selon un processus complexe. De récents résultats cliniques spectaculaires dans des essais évaluant l'efficacité de ces nouveaux traitements dans des hémopathies malignes à cellules B ont suscité beaucoup d'enthousiasme. Ces thérapies pourraient ouvrir la voie à un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers réfractaires ou récidivants.

Mais de par ses spécificités technologiques, ce traitement, bien que révolutionnaire, a un coût très élevé et se heurtera aux problématiques actuelles de financement de l'innovation.

Dans ce travail nous analyserons dans une première partie la nature de ce nouveau type de traitement, du concept immunologique initial au processus de fabrication et de traitement des

patients. Nous nous nous intéresserons ensuite particulièrement à son utilisation clinique en détaillant les résultats des essais thérapeutiques les plus avancés.

Dans une seconde partie nous aborderons les défis de la mise sur le marché. Nous explorerons dans un premier temps les spécificités du développement clinique et de l'enregistrement de ces traitements innovants puis dans un second temps et, en se concentrant sur le cas français, les enjeux de l'évaluation clinique et son impact attendu sur le processus d'accès au marché. Nous proposerons des pistes de réflexions sur les contrats d'accès au marché pouvant être utilisés en France pour définir un prix et des modalités de financement équitables pour les payeurs et les industriels, afin de garantir aux patients un accès à cette innovation.



I. Partie 1 : les cellules CAR-T ingénierées : une thérapie innovante et prometteuse

I.1. Principes et objectifs de cette nouvelle approche

I.1.1. L'immunothérapie anti-tumorale

Le traitement des cancers par des cellules CAR-T s'inscrit dans le large concept de l'immunothérapie

Le principe général de l'immunothérapie est de mobiliser des composants du système immunitaire du patient afin de lutter contre son propre cancer. L'immunothérapie consiste alors à modifier, améliorer, « booster » les défenses immunitaires naturelles du patients et ce, via plusieurs stratégies.

On distingue notamment l'immunothérapie active et passive :

Immunothérapie passive :

Elle constitue la majorité de ce qu'on appelle les thérapies ciblées. L'immunothérapie passive consiste en effet à administrer au patient des anticorps monoclonaux issus de biotechnologie. Ils sont destinés à viser une cible moléculaire précise présente de façon plus ou moins spécifique à la surface des cellules tumorales. Ainsi, ces anticorps peuvent cibler des facteurs nécessaires à la multiplication des cellules malignes et bloquer ainsi leur prolifération. Ce type de thérapie a l'avantage de ne pas dépendre du système immunitaire du patient, d'où l'appellation « immunothérapie passive ».

Immunothérapie active :

Son objectif est de moduler la réponse immunitaire afin que celle-ci puisse contrecarrer les mécanismes d'échappement mis en œuvre par les cellules tumorales. Cette stimulation peut être non spécifique ou spécifique.

- Immunothérapie non spécifique : Les traitements d'immunothérapie non spécifique visent à stimuler le système immunitaire, sans cibler uniquement les cellules tumorales. Il s'agit de l'administration de cytokines, telles que les interférons ou interleukines qui vont stimuler l'activité globale du système immunitaire sans cibler spécifiquement les tumeurs.
- Immunothérapie spécifique : Son objectif est de rétablir une réponse immunitaire efficace qui permet au système immunitaire de s'attaquer aux cellules cancéreuses. En effet les tumeurs sont capables par un phénomène d'échappement d'inactiver (état d'anergie) les cellules immunitaires et particulièrement les lymphocytes T. Les éléments clés de ces mécanismes sont les points de contrôle (CTLA-A, PD-1, PD-L1) qui sont ciblés par des traitements « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors les lymphocytes T et leur permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.(1)

Les progrès scientifiques des dernières années ont ainsi démontré le rôle important du système immunitaire de l'hôte dans la lutte contre les tumeurs. L'immunothérapie anti-

tumorale a ainsi pour but de générer une réponse lymphocytaire contre certains antigènes du cancer du patient.

De nouvelles stratégies d'immunothérapie ont été développées suite à la découverte des voies de signalisation. Les anticorps immunomodulateurs (anti-PD1/PDL1, anti-CTLA4...) ont récemment démontré des résultats très prometteurs dans les mélanomes et sont développés dans de nombreux cancers.

Immunothérapie adoptive cellulaire

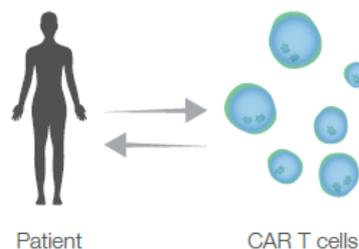
Une autre approche est de reprogrammer ex vivo le système immunitaire du patient en restaurant la capacité des lymphocytes T à reconnaître et à cibler les cellules cancéreuses. On parle alors de thérapie cellulaire adoptive, basée sur l'utilisation des fonctions cytotoxiques des cellules effectrices de l'immunité du patient. (2) Ce concept de reprogrammation génique des lymphocytes T donne naissance aux lymphocytes T exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) spécifiques des cellules tumorales (chimeric antigen receptor). (1)

Ces lymphocytes T modifiés génétiquement, que nous appellerons « cellules CAR-T » se situent à la croisée des concepts d'immunothérapie précédents mais aussi dans le champ de la thérapie génique et cellulaire et plus largement de la médecine régénérative.

I.1.2. Principe des cellules CAR-T

A l'instar des greffes de cellules souches hématopoïétiques, il existe deux types d'approche pour le traitement par les cellules CAR-T, la majorité sont des CAR-T autologues mais il existe également des CAR-T dont la production est allogénique.

Les cellules CAR-T autologues

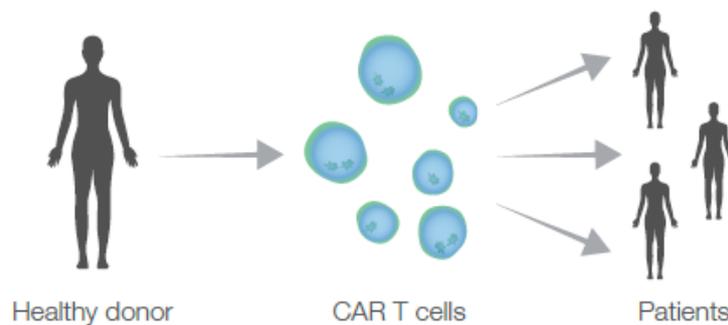


Le principe général de cette nouvelle stratégie thérapeutique est de modifier les lymphocytes T du patient afin qu'ils expriment des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) reconnaissant des antigènes spécifiques des cellules tumorales. Ces lymphocytes T modifiés auront alors la capacité de reconnaître et de tuer les cellules tumorales qui autrement échapperaient à la détection immunitaire. Le procédé (voir figure 1) consiste globalement à extraire les lymphocytes T d'un patient, les transfecter à l'aide d'un vecteur viral avec du matériel génétique codant pour un CAR spécifique de l'antigène tumoral, puis à réinjecter les cellules transfectées dans le patient. (Cf chapitre I.1.5. Processus de fabrication et de traitement)

Ces lymphocytes T modifiés ex-vivo vont alors reconnaître spécifiquement et détruire les cellules tumorales possédant l'antigène cible en exerçant leurs fonctions cytotoxiques.

Les récepteurs antigéniques chimériques (CAR) ingénierés sont donc des molécules artificielles, issues de modifications génétiques, fournissant ainsi aux lymphocytes T un mécanisme de ciblage spécifique qui améliore leur faculté de recherche, d'identification et de destruction des cellules tumorales porteuses d'un antigène particulier.

Les CAR-T allogéniques



Le principe des CAR-T allogénique est similaire si ce n'est que les lymphocytes T modifiés ne proviennent pas du patient lui-même mais d'un donneur sain voir d'un pool de donneurs. Les modifications génétiques effectuées sur ces lymphocytes vont permettre, en plus de l'expression d'un récepteur antigénique chimérique, d'éviter une alloimmunisation du patient contre ces cellules une fois injectées ainsi qu'un contrôle de leur activité.(3)

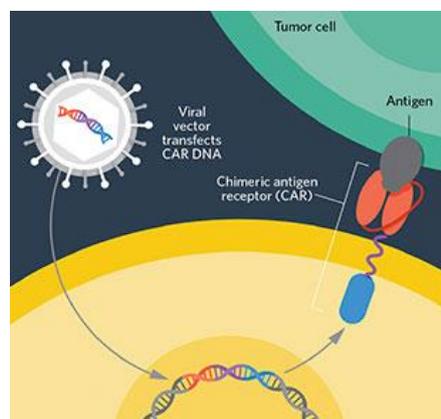


Figure 1 : Principe des cellules CAR-T

Ainsi le traitement par les cellules CAR-T correspond aux définitions à la fois de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique. Ces particularités que nous détaillerons auront des répercussions dans leur développement, notamment d'un point de vue réglementaire.



I.1.3. Mécanisme immunologique

I.1.3.1 Les lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T, également appelés cellules T sont des leucocytes jouant un rôle dans la réponse immunitaire cellulaire spécifique visant à détruire les cellules pathogènes. Leur maturation a lieu dans le thymus, on distingue plusieurs types de lymphocytes T dont les lymphocytes T cytotoxiques (TCD8 ou T Killer), les T auxiliaires (TCD4 ou T Helper)...

Nous nous intéresserons aux lymphocytes T cytotoxiques qui servent de base à la production des cellules CAR-T.

Tous présentent le TCR (récepteurs membranaires caractéristiques des lymphocytes T), accompagné du cluster de différenciation CD3. Le TCR donne aux lymphocytes T la propriété de reconnaître des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH de manière spécifique. Le complexe CD3 a alors pour rôle de transmettre le signal d'activation du TCR lorsque celui-ci rentre en contact avec les peptides antigéniques présentés sur le CMH.(4)

Les lymphocytes T cytotoxiques expriment en plus le corécepteur CD8 permettant de reconnaître les peptides associées aux molécules du CMH-I présentes à la surface de cellules cibles.

L'activation des lymphocytes T-CD8 nécessite deux signaux (voir figure 2): le premier signal (signal d'activation) est induit par la fixation du complexe TCR au peptide antigénique présenté par le CMH de la cellule présentatrice de l'antigène.(5) Le deuxième signal (signal de co-stimulation) est antigène indépendant et est délivré par l'interaction entre le cluster de différenciation CD28 présent à la surface du lymphocyte T-CD8 et le récepteur B7 (CD86).

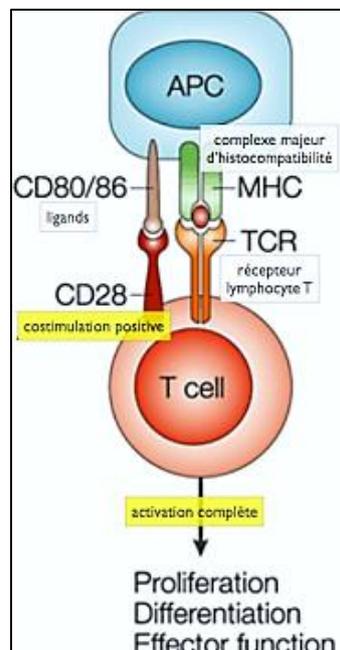


Figure 2 : Activation du lymphocyte T
Nature Reviews Immunology 1, 220-228 (2001)



La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T cytotoxiques effecteurs entraîne l'activation de voies de transduction qui conduisent à l'exocytose de protéines déclenchant l'apoptose de la cellule visée (granzymes et perforines). (Voir figure 3).

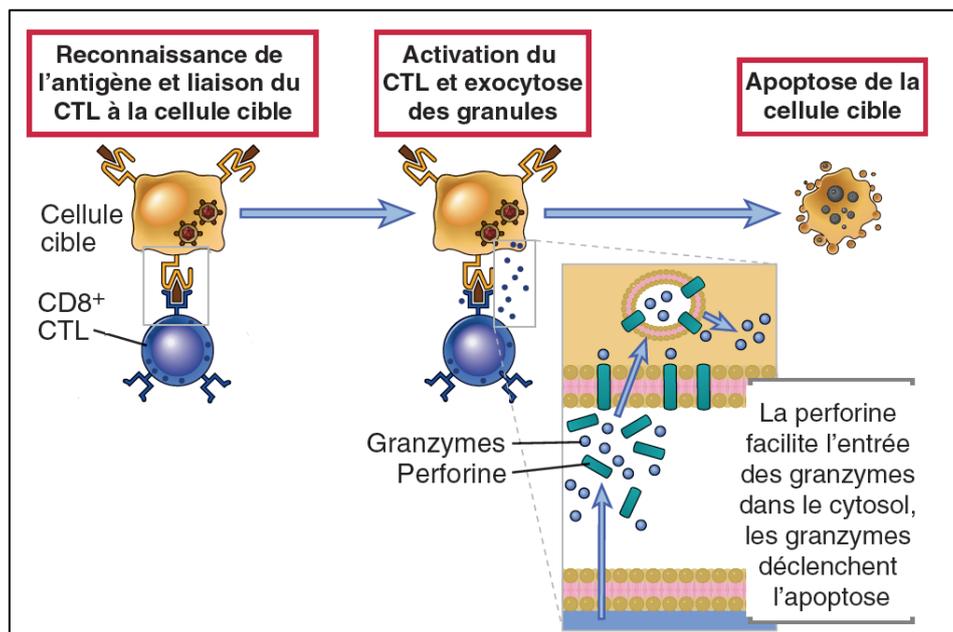


Figure 3 : Rôle des Lymphocytes T cytotoxiques

Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman

I.1.3.1.1. Les objectifs de la reprogrammation génique

Le recours à la reprogrammation génique des lymphocytes T dans le cadre de l'immunothérapie adoptive permet de produire des lymphocytes T ciblant rapidement et efficacement les antigènes tumoraux. Ces modifications ont pour but de déjouer les obstacles empêchant l'induction et l'exécution des réponses immunitaires.

L'expression des CAR à la surface des lymphocytes T du patient permet ainsi de rediriger les fonctions des lymphocytes T vers les cellules tumorales ou leucémiques. Les CAR reconnaissent des antigènes membranaires spécifiques de tissu (ex : CD19) ou des antigènes tumoraux membranaires (ex : GD2).

Un des intérêts majeurs de ce système transgénique est de permettre l'activation du lymphocyte T après reconnaissance de l'antigène tumoral cible et ce sans nécessiter la présentation du peptide antigénique par une cellule présentatrice d'antigène, au niveau d'une molécule du CMH.

Cette stratégie permet également d'assurer une meilleure tolérance (pas de risque de recombinaison avec les TCR endogènes) et un contrôle de l'activité des CAR via l'ingénierie de la partie intracellulaire.(6)

I.1.3.1.2. Structure et fonctionnement du récepteur antigénique chimérique

La fraction de liaison à la cible du CAR provient généralement d'un anticorps, tandis que la partie intracellulaire peut comprendre, outre le domaine entraînant l'activation cellulaire et la réponse cytotoxique, un ou plusieurs domaines provenant de protéines réceptrices de co-stimulation pouvant améliorer la capacité de prolifération et la survie des cellules CAR-T. (1)

Plus précisément le récepteur antigénique chimérique présente l'architecture suivante : (voir figures 4 et 5)

- Un domaine extracellulaire comprenant une région qui reconnaît l'antigène cible et une région intermédiaire qui la relie au domaine transmembranaire. Cette fraction provient d'un anticorps et est constituée d'une partie de chaîne légère, d'une partie de chaîne lourde et du fragment variable (Fab) d'une immunoglobuline monoclonale sous forme simple brin (scFv).(7)
- Un domaine intracellulaire est chargé de transmettre un signal d'activation dès la reconnaissance de l'antigène, provoquant une attaque du lymphocyte T modifié contre la cellule tumorale porteuse de l'antigène cible.

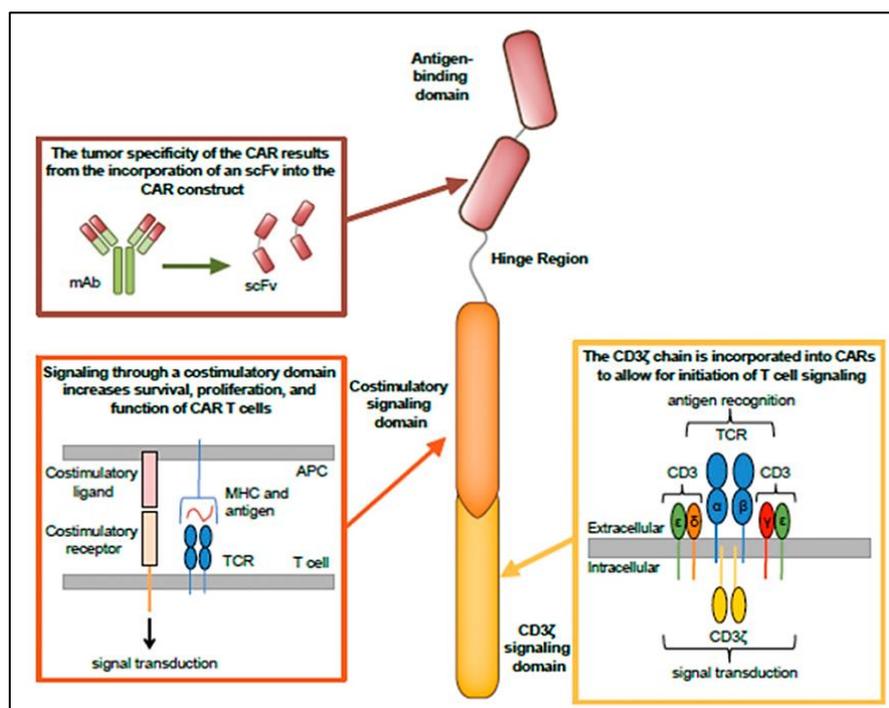


Figure 4 : Structure du CAR

APC, antigen-presenting cell; CAR, chimeric antigen receptor; mAb, monoclonal antibody; MHC, major histocompatibility complex; scFv, single-chain variable fragment; TCR, T-cell receptor.
Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist; Maus M, The Oncologist 2016

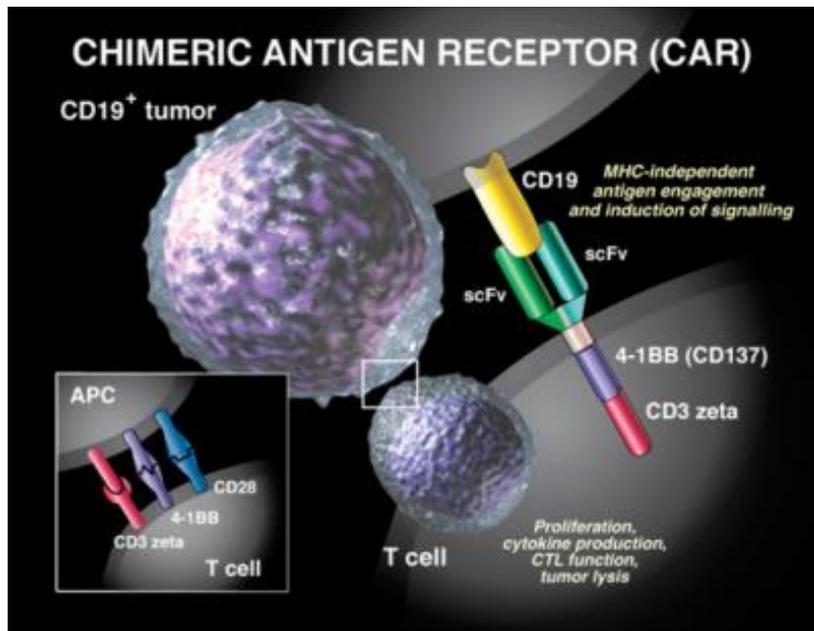


Figure 5 : Fonctionnement d'une cellule CAR-T
CTL, cytotoxic T lymphocyte; MHC, major histocompatibility complex

I.1.4. Les différentes générations de CARs

Le développement des cellules CAR-T est avant tout le fruit de la recherche et des travaux d'équipes académiques. L'équipe du Pr. Gross, en 1989, est la première à rapporter l'utilisation d'un CAR dans un lymphocyte T.

Historique :

- 1989 - Premier CAR à « double chaîne » chimérique : TCRaVH + TCRbVL par Gross et al.
- 1993 - Premier récepteur d'anticorps chimérique à chaîne unique (scFv) par Eshhar et al.
- 1993 - Premier CAR spécifique anti tumoral (cytotoxicité in vitro) Gross et al.
- 1996 - 1998 - Introduction de domaines de co-stimulation dans un CAR par Hawkins et al; Finney et al.
- 2000-2006 - Premier CAR spécifiques antitumorales chez des patients par Kershaw et al (cancer de l'ovaire); Lamers et al (carcinome rénal)
- 2008-2013 - Essais cliniques pilotes montrant une rémission complète de patients atteints de cancer par Brenner et coll.; Rosenberg et al. June et al

I.1.4.1 Première génération

Les premiers CARs étaient le produit de la fusion d'un domaine extracellulaire scFv, issu d'un anticorps murin ; d'un domaine transmembranaire (CD8, CD4, CD25 ou CD16) et d'un module de signalisation, CD3ζ. Les CARs de première génération ont eu un impact clinique limité dans le traitement du neuroblastome, du lymphome ou du cancer de la prostate. L'activation des lymphocytes T génétiquement modifiés n'était que transitoire et la production de cytokines comme l'IL-2 était insuffisante, empêchant la mise en place d'une réponse anti-tumorale forte et durable.

I.1.4.2 Seconde génération

Le domaine transmembranaire se compose désormais d'un module de co-stimulation (4-1BB ou CD28) lié au domaine de stimulation CD3 ζ cytoplasmique.(8) Ceci permet l'amélioration de la persistance des lymphocytes T génétiquement modifiés. Les essais cliniques les plus avancés à ce jour (phase II) concernent des CAR de seconde génération. Nous expliciterons leurs résultats dans un chapitre ultérieur.

I.1.4.3 Troisième génération

Les CARs de troisième génération présentent deux signaux co-stimulateurs parmi les suivants : CD28/4-1BB/OX40/CD27... en plus du module de signalisation CD3 ζ . De nombreuses configurations sont alors possibles (voir figure 6), l'ajout d'un deuxième module de stimulation induit une meilleure activation et prolifération et renforce la production de cytokine par le lymphocyte T modifié (8). Les premiers essais cliniques sur des patients souffrant d'hémopathies malignes à cellules B ont présenté des résultats encourageants.

I.1.4.4 Quatrième génération : les TRUCKS ou « armored CARs »

Ces cellules CAR, une fois activées, produisent en plus une cytokine transgénique (IL12) dans le micro-environnement des cellules tumorales cibles, ce qui va induire une réponse immunitaire innée dirigée contre ces tumeurs. Cette technologie permettrait d'éviter le phénomène d'échappement et donc de rechute due à des cellules tumorales non reconnues par les CAR. Cette nouvelle génération n'est pas encore entrée en phase d'essai clinique.(9)

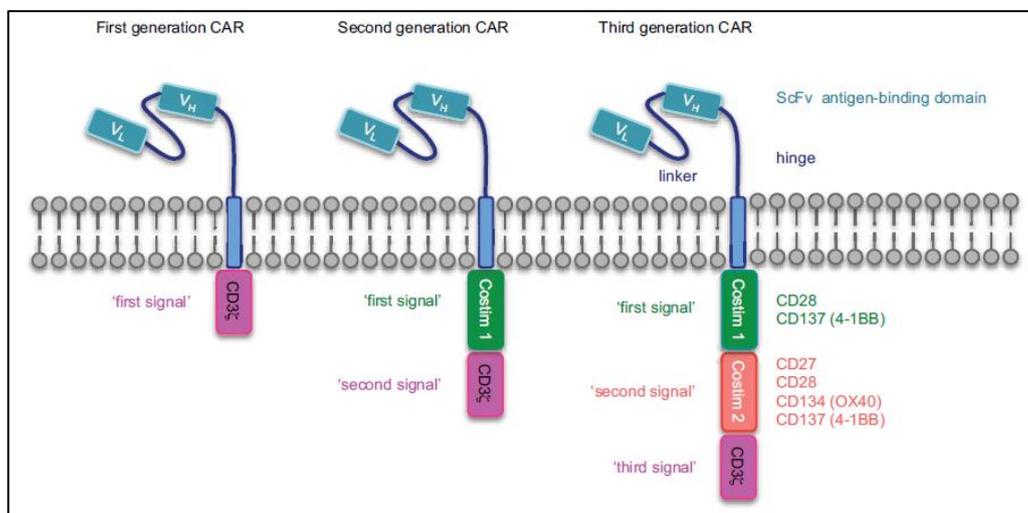


Figure 6 : Les différentes générations de CAR.

Maude SL, CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 25 juin 2015;125(26):4017-23.

I.1.5. Processus de fabrication et de traitement

I.1.5.1 Approche Autologue

La production de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour cibler les antigènes tumoraux est un processus bien codifié. Les procédures de fabrication combinent plusieurs étapes que nous allons préciser :

Leucaphérèse

Le patient subit en premier lieu une leucaphérèse (étape 1) dont le produit, les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC), va être transféré dans un lieu de production agréé aux bonnes pratiques de fabrications (BPF). Le PBMC va subir un lavage puis une sélection et activation des lymphocytes T en lymphocyte T cytotoxique (CD8+) via des billes magnétiques ou des microbilles CD3+ CD28+.

Transduction ex vivo (voir chapitre I.1.6. Rôle des virus dans la transduction)

Les Lymphocytes T sélectionnés sont transduits (étape 2) via un vecteur viral (lentivirus principalement ou rétrovirus) exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR). Cette phase de transduction (ou transfection) a une durée d'environ une semaine.

Expansion ex vivo

Suit une phase d'expansion/culture (étape 3) dans un bioréacteur en présence de cytokines (IL-2, IL-7,IL-15) ce temps de production ex-vivo varie entre 10 et 28 jours (10) suivant les méthodes. La dose exacte de cellules CAR-T à injecter au patient reste méconnue mais les essais cliniques montrent qu'une quantité d'environ 10^{11} cellules CAR-T est efficace.(10)

Une fois la phase d'expansion terminée les cellules sont lavées à nouveau puis conditionnées pour le transport avant injection au patient (cryoconservation).

Lymphodéplétion

Le patient va subir avant l'injection des cellules CAR-T un conditionnement par chimiothérapie à visée lymphodéplétive, principalement par cyclophosphamide et/ou fludarabine (étape 4) afin d'améliorer l'efficacité et la persistance des cellules injectées. Le patient est placé en milieu stérile lors de l'aplasie qui en résulte.

Injection

Enfin l'injection des cellules CAR-T a lieu, les lymphocytes T modifiés vont alors se multiplier et exercer leurs fonctions cytotoxiques contre les cellules tumorales ciblées.

Posologie :

Dans les essais cliniques de phase II la dose unique cible injectée au patient se situe entre $2,0 \cdot 10^6$ et $2,5 \cdot 10^8$ cellules CAR-T par kg.¹

Au total la production de cellules CAR-T prêtes à être administrées au patient dure environ 3 à 4 semaines. Chaque étape très spécifique implique des méthodes rigoureuses évitant la contamination génétique et biologique et de suivi des lots, dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des bonnes pratiques cliniques (BPC), pour les essais cliniques.(11)

Le site de production assurant la phase de transduction des lymphocytes puis leur expansion se situe dans un lieu géographiquement très éloigné de l'hôpital dans lequel est pris en charge le patient. Dans certains cas pour des patients traités dans des centres européens, les produits d'aphérèse sont envoyés sur des sites présents aux Etats-Unis. Ainsi aux difficultés techniques que représente la production des cellules CAR-T s'ajoutent des problèmes de logistique non négligeables.

¹ Données intermédiaires des études ELIANA, JULIET et ZUMA-1



Echecs de fabrication

Des difficultés pouvant survenir à plusieurs stades de ce protocole entraînent parfois des échecs de fabrication malgré une bonne maîtrise de cette technologie.

Ainsi on observe un taux d'échec global de 7% (16/236) dans les études de phase II² pour lesquelles ces données sont disponibles.

Ce processus, de par sa complexité technologique, les délais qu'il nécessite et la coordination des différents acteurs, reste à l'heure actuelle un frein à une production à une échelle plus « industrielle » de ce type de traitement.

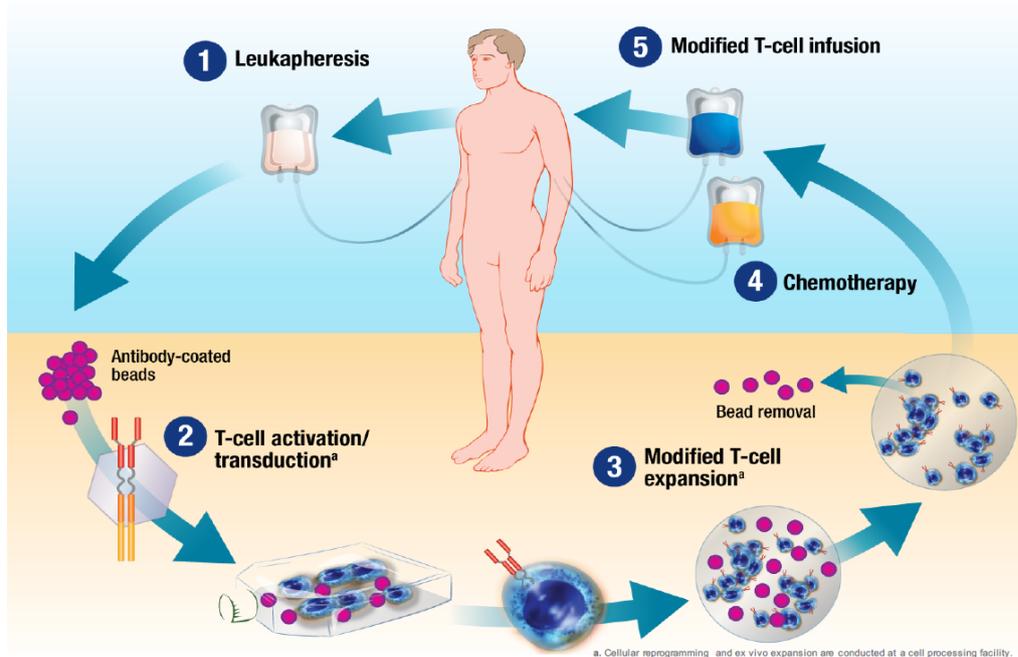


Figure 7 : Processus de fabrication des cellules CAR-T autologues

I.1.5.2 Approche allogénique

La production des cellules CAR-T allogéniques suit un processus très similaire à ceci près que les lymphocytes proviennent de donneurs sains et non du patient qui sera traité. Cela implique une étape supplémentaire d'édition génétique avant l'expansion correspondant à la suppression et modification de gènes du lymphocyte T modifié afin d'améliorer ses fonctions et empêcher l'immunisation du patient contre les cellules CAR-T, une fois celles-ci injectées. (3)

Cette approche permettrait ainsi de produire des cellules CAR-T en grande quantité et avec un meilleur rendement : en théorie les lymphocytes T provenant d'un seul donneur sain pourraient servir de base à la production de centaines de doses de produit lors de l'expansion du processus. Nous reviendrons sur cette technique qui n'est pour le moment utilisée qu'à un stade expérimental.

² Données intermédiaires des études ELIANA, JULIET et ZUMA-1

I.1.6. Rôle des vecteurs dans la transduction

Une étape critique de la fabrication est la transduction des cellules T avec un vecteur (généralement viral: gamma rétrovirus ou lentivirus) afin d'introduire du matériel génétique sous forme d'ARN. L'essor de l'immunothérapie par cellules CAR-T s'est traduit par le besoin d'une capacité de production supplémentaire de vecteurs. Ceci a entraîné des améliorations importantes à la fois des vecteurs et des méthodes de transduction, augmentant ainsi le rendement et diminuant l'utilisation coûteuse de ces vecteurs.

Il existe plusieurs types de vecteurs permettant une expression stable des gènes transduits : les rétrovirus et les lentivirus qui sont les plus utilisés ainsi que les systèmes transposon/transposases et les ARNm de transfert, utilisant une approche différente.(12)

I.1.6.1 Utilisation principalement de vecteurs viraux

Les vecteurs rétroviraux

Ils représentent environ 20% des vecteurs utilisés pour la transduction des CAR-T actuellement évalués dans des essais cliniques. Ils permettent un taux élevé d'expression génique et présentent un profil de sécurité connu et compatible avec les bonnes pratiques de fabrication. Bien que leur utilisation soit moins importante, ces virus sont connus et maîtrisés, de sorte à réduire le risque d'insertion aléatoire dans le génome de l'hôte. Une fonction d'"auto-inactivation" empêche notamment le virus de déclencher l'expression inopportune d'un gène proche du site où il s'est inséré.(11)

Les vecteurs lentiviraux

Ils sont largement utilisés car ils peuvent transduire des cellules ne se divisant pas et présentent un profil d'intégration génomique plus sûr. Comme les vecteurs rétroviraux ils présentent un haut niveau d'expression génique et de stabilité.

Les obstacles à une production importante de vecteurs lentiviraux sont multiples et incluent notamment la difficulté à disposer d'un système de stockage stable. Ceci est dû à la propriété fusogénique intrinsèque de l'enveloppe virale VSV-G couramment utilisée, à la limitation des tailles de lot et la variabilité inter-lots conférée par la procédure actuelle de transfection multiplasmide.(10)

Les vecteurs rétroviraux et lentiviraux sont des réactifs biologiques complexes qui nécessitent de nombreux et coûteux tests de sécurité biologique durant leur utilisation, ce sont actuellement les vecteurs les plus utilisés dans les essais cliniques. Deux autres techniques de transfert de gènes sont à l'étude : le système transposon/transposase et les ARNm de transfert.

Système Transposon/transposase

Une autre technique plus récente est le système transposon/transposase, également appelé « sleeping beauty » (13) permettant d'introduire un CAR dans les cellules T par électroporation.

Les avantages de ce système sont sa procédure de fabrication simple, son coût relativement peu élevé, et un test de libération simple. En revanche l'intégration est aléatoire, ce qui représente un potentiel risque oncogène secondaire à la mutagenèse.



L'efficacité et la sécurité des cellules CAR-T produites par cette méthode est en cours d'investigation. Un autre avantage est la réduction du délai moyen de production de 21 à 10 jours.(14)

ARN Messenger transfert (ARNtm)

Ce système fournit un système d'expression cytoplasmique qui permet l'expression transitoire du transgène. Contrairement à l'expression stable et permanente du transgène introduit par transduction virale l'ARNm transcrit in vitro peut être introduit dans des cellules par électroporation ou par endocytose. Aucune intégration génomique ne se produit dans ce procédé et donc les potentiels problèmes de génotoxicité et de génération de rétrovirus compétents pour la réplication sont a priori éliminés.(11)

I.1.6.2 Exigences de qualité et de suivi

Tout comme la production de cellules CAR-T, la fabrication des vecteurs doit se dérouler dans un lieu de production conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) afin de prévenir toute contamination externe ou entre les différents lots. La stérilité des vecteurs est cruciale car les cellules CAR-T une fois produites ne peuvent pas subir de stérilisation par filtration. Ainsi la production des vecteurs se fait en conditions aseptiques, en permanence sous contrôle qualité et se termine par une filtration stérilisante et une purification, avant d'être cryopréservés. En fin de production, ces deux paramètres de stérilité et pureté sont testés drastiquement.(11)

Dans le cas des vecteurs viraux, leur conception doit inclure des caractéristiques permettant de prévenir toute réactivation virale, en particulier la ré-acquisition de compétences de réplication. Il est par ailleurs préférable qu'une seule source de vecteurs soit utilisée pour l'ensemble de la production de cellules CAR-T d'un même essai clinique afin de minimiser au maximum la variabilité entre les différents lots produits.(11)

L'utilisation de vecteurs viraux implique des obligations de suivi à long terme des patients traités de la part des autorités de santé. La FDA exige par exemple un suivi de plus de 15 ans de ces patients.

I.1.7. Les principaux acteurs

Le développement des cellules CAR-T a débuté dans des groupes académiques de recherche fondamentale et clinique (université, hôpital universitaire, institut de recherche...). La mise au point de « candidat médicament » ou d'une preuve de concept clinique entraîne des partenariats ou des rachats de technologie par des sociétés biopharmaceutiques cotées en bourse possédant les ressources nécessaires à un développement clinique de plus grande envergure. Ces sociétés concluent le plus souvent des accords de co-développement et/ou de commercialisation avec des laboratoires pharmaceutique de plus grande ampleur ayant la capacité de mener le produit jusqu'à sa commercialisation et de réaliser les études cliniques dans les normes et bonnes pratiques industrielles.



On distingue 6 acteurs majeurs (voir tableau 1) que sont les sociétés Novartis, Kite Pharma, Juno Therapeutics, Collectis, Bluebird Bio et Ziopharm Oncology les plus avancées étant les deux premières, notamment en France. Nous nous concentrerons donc sur leurs produits et essais cliniques dans la suite de ce travail.

Groupe académique	Société biopharmaceutique	Partenaire industriel	Produits/indications	Etat d'avancement
Université de Pennsylvanie	–	Novartis (Suisse)	CAR-T autologue LAL, LDGCB, LLC, LF	AMM FDA Aout 2017 Phase II
National Institutes of Health (NIH)	Kite Pharma (USA)	Amgen Rachat par Gilead en 2017	CAR-T autologue LDGCB	Soumission FDA et EMA en 2017 Phase II
Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle Children's Research Institute	Juno therapeutics (USA)	–	CAR-T autologue LAL, LLC	Phase II
Institut Pasteur	Collectis (France)	Servier Pfizer	CAR-T allogénique LAL, LLC, LAM, MM	Phase I
Baylor college of medicine	BluebirdBio (USA)	Celgene	CAR-T autologue LAL, LLC	Phase I
University of Texas MD Anderson Cancer Center	Ziopharm Oncology (USA)	Intrexon	LAL, LDGCB, LAM	Phase I

LAL: Leucémie aigue lymphoblastique
 LLC: Leucémie lymphoïde chronique
 LAM: Leucémie aigue myéloïde
 LDGCB: Lymphome diffus à grandes cellules B
 LF: Lymphome folliculaire
 MM: Myélome multiple

EMA: European Medicines Agency
 FDA: Food and Drug Administration

Tableau 1 : Les principales sociétés développant des cellules CAR-T.

I.2. Utilisation clinique des CAR-T

I.2.1. CD19 : une cible de choix dans les hémopathies malignes à cellules B

I.2.1.1 La définition d'une cible

Idéalement les antigènes ciblés par les CAR-T seraient spécifiques des tumeurs visées et ne seraient pas exprimés par les cellules saines. Ceci correspondrait à une molécule exprimée uniquement à la surface des cellules tumorales en raison d'une altération de son expression (due par exemple à une translocation, fusion...etc.) Ce type d'antigène unique est difficile à trouver mais la meilleure alternative reste soit un antigène exprimé par une seule lignée cellulaire dont la fonction n'est pas indispensable ou remplaçable soit un antigène dont l'expression est différente chez les cellules tumorales.(15)

I.2.1.2 CD19 sélectionné pour les pathologies à cellules B

CD19 est un marqueur antigénique présent à tous les stades de la lignée B à l'exception des cellules souches hématopoïétiques (voir figure 8). CD19 est donc également présent sur quasiment toutes les cellules tumorales B dans les leucémies aigues lymphoblastiques à cellules B (LAL-B), leucémie lymphoïdes chroniques (LLC), Lymphome Folliculaire (LF) et de nombreux lymphomes non-Hodgkiniens. Cette expression presque universelle et spécifique d'une seule lignée a fait de CD19 une cible attractive pour les cellules CAR-T. (8) D'autres molécules spécifiques des cellules B comme CD22 présentent le même intérêt et sont à l'étude.



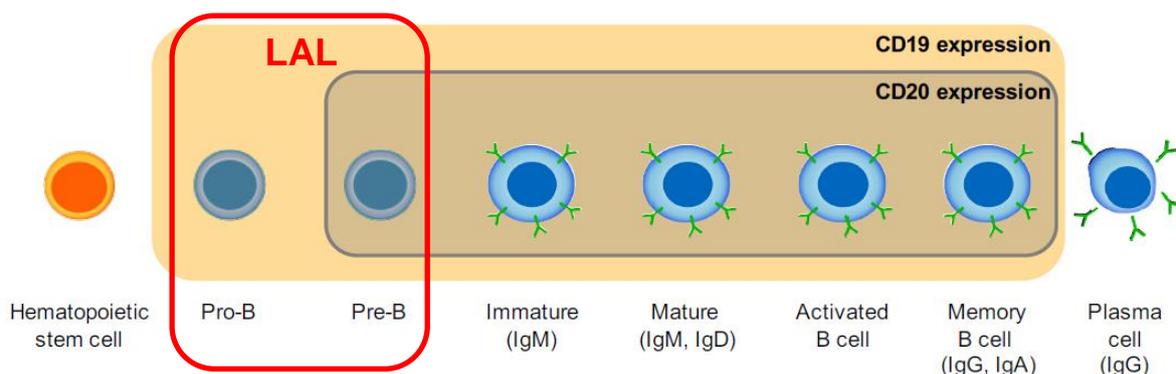


Figure 8 : Prédominance du marqueur CD19 sur les cellules de la lignée B

I.2.1.3 Aucune cible pour les pathologies à cellules T

En revanche l'identification de cible pour la LAL à cellules T pose un défi majeur car les blastes leucémiques expriment les mêmes antigènes que les lymphocytes T normaux. Par conséquent, l'immunothérapie par cellules CAR-T n'est pas possible pour les LAL à cellules T alors qu'elle l'est pour les hémopathies à phénotype B. En effet l'aplasie des lymphocytes B est traitable et tolérable, alors que celle des lymphocytes T ne l'est pas.(8)

I.2.2. Exemple le plus prometteur des Leucémies aiguës Lymphoblastiques

I.2.2.1 Pathologie

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des affections hématologiques malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse. Elles se caractérisent par un envahissement médullaire de plus de 20% de blastes.

Elles représentent 80% des LA de l'enfant et 20% des LA de l'adulte, avec 2 pics de fréquence : chez l'enfant de 2 à 10 ans (75% des cas sont diagnostiqués avant 6 ans) et chez l'adulte à partir de 50 ans. (16)

L'incidence des leucémies aiguës lymphoblastique est estimée à 1.28 pour 100000 habitants, soit environ 1000 nouveaux cas par an en France.(17)

Leur classification repose sur les caractéristiques morphologiques, immunologiques, cytogénétiques, biochimiques et de biologie moléculaire des précurseurs lymphoïdes qui permettent d'identifier les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant plusieurs sous-types d'évolutions différentes. Les LAL de la lignée B (18) représentent 85% des LAL diagnostiquées, comme vu précédemment ce sont ces cellules de cette lignée qui pourront être ciblées par les cellules CAR-T, via le marqueur CD19.

I.2.2.2 Prise en charge actuelle et place des cellules CAR-T dans la stratégie thérapeutique

Les leucémies aiguës engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. Elles constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type de leucémie aiguë et des facteurs pronostiques (en particulier génétiques).

La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, en plusieurs étapes.(19)

- La pré-phase : Pendant cette pré-phase d'une semaine, des corticoïdes (dexaméthasone, prédnisone ou méthyl-prednisolone) sont administrés à fortes doses. Elle permet de juger de la cortico-sensibilité de la maladie, d'attendre sa caractérisation cytogénétique et/ou moléculaire et de prévenir syndrome de lyse tumoral.
- Le traitement d'induction a pour objectif la rémission complète. Réalisé lors d'une hospitalisation d'au minimum un mois, ce traitement comporte une ou deux cures de polychimiothérapie et comprend 4 phases : la réduction blastique ; l'aplasie liée au traitement (4 à 6 semaines) ; la régénération ; la rémission.
- Le traitement de consolidation a pour objectif de prévenir une rechute. Il commence après la rémission complète, clinique et biologique. Il comporte une (ou plusieurs) cure(s) de polychimiothérapie. C'est à ce moment-là que peut être proposée une greffe de CSH, précédée d'une chimiothérapie intensive.
- Le traitement d'entretien est réalisé en ambulatoire et peut ne pas être nécessaire, notamment en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Les molécules utilisées ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes. L'existence d'un chromosome Philadelphie (Ph) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 8 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge vers un inhibiteur de tyrosine kinase.

Un traitement neuro-méningé curatif ou prophylactique est également réalisé, il comprend des injections intrathécales associant corticoïdes, méthotrexate et cytarabine ainsi qu'une irradiation neuro-méningée dans la plupart des cas. (17)

L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission hématologique complète (RC) correspondant à une absence de cellules leucémiques détectables et une présence de blastes < 5% dans la moelle osseuse. La maladie résiduelle (MRD : Minimal Residual Disease) est évaluée par des techniques de biologie moléculaire et de cytométrie en flux et permet d'estimer plus précisément le nombre de cellules leucémiques restantes après traitement (voir figure 9). La quantification de la maladie résiduelle ainsi que l'estimation des facteurs de risque du patient (âge, immunophénotype, cytogénétique...etc) orienteront éventuellement le patient vers une GCSH si une rémission hématologique est obtenue.



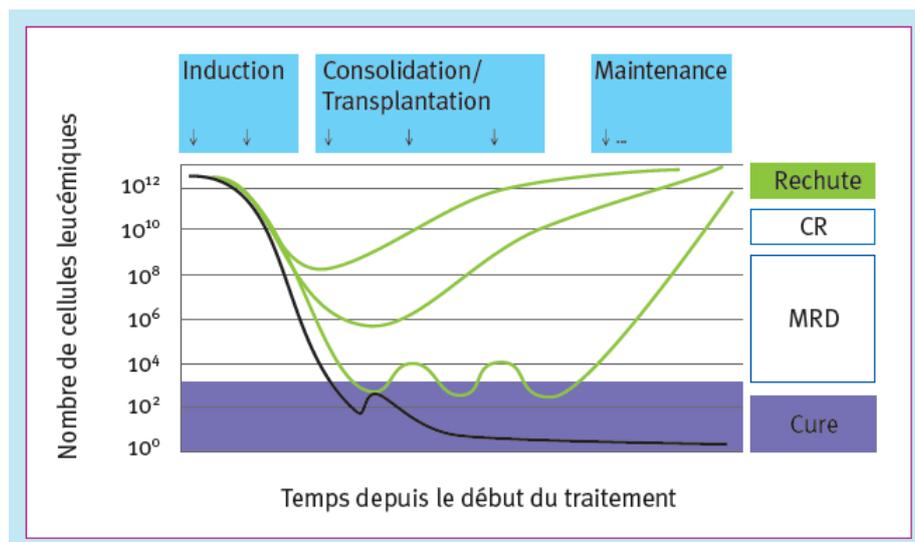


Figure 9 : Evolution schématique de la masse tumorale en fonction de la réponse au traitement dans les leucémies aiguës (Kern et Al)

Les progrès thérapeutiques réalisés dans cette pathologie ont été conséquents ces dernières décennies, permettant ainsi d'améliorer la survie des malades. La survie globale (SG) à 5 ans est passée de 29,8% en 1997-1999 à 41,1% dix ans plus tard. Cette survie est également dépendante de l'âge des patients, les patients les plus jeunes présentant un meilleur pronostic : ainsi la survie globale à 5 ans passe de plus de 50% chez les 15–54 ans à moins de 20% chez les plus de 65 ans.(17)

Ces protocoles de traitement permettent actuellement d'obtenir une rémission complète dans plus de 95 % des cas, chez l'enfant et, plus de 80 % chez l'adulte.

Malheureusement les rechutes, après quelques mois ou années de rémission, concernent environ 20% des patients pédiatriques et plus de 50% des patients adultes.(20)

Pour ces patients l'objectif est également d'obtenir une rémission complète, la seule option curative envisageable si cette seconde rémission (CR2) est obtenue reste la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dont le patient deviendra candidat. Son succès est lié à l'âge du patient, à ses facteurs pronostics et à l'atteinte de la rémission complète.

La prise en charge des rechutes de LAL B et des formes réfractaires est difficile à standardiser car elle dépend de chaque situation. La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, adaptée à l'âge. Une seconde rémission complète est alors obtenue dans environ 45% des cas mais la médiane de survie globale de ces patients reste très faible (4,5 à 8,4 mois seulement).

A ce stade de la maladie peu d'options se présentent si la greffe allogénique n'est pas possible ou si le patient rechute. Une alternative possible chez l'adulte est l'usage d'un anticorps bispécifique de CD19 et CD3, le blinatumomab, qui possède une AMM conditionnelle dans cette indication. Cet anticorps monoclonal permet d'obtenir une rémission dans environ 40% des cas mais la survie des patients reste globalement faible, de l'ordre de 6 mois et en dépit d'effets indésirables neurologiques importants. Un peu moins de la moitié des patients (40%) ayant obtenu une rémission ont pu recevoir une greffe

allogénique de cellules souches. Ces données cliniques restent limitées dans l'attente des résultats d'une étude comparative.(17)

Le traitement des patients en rechute ou réfractaires par des cellules CAR-T représentera donc une nouvelle option, après échappement aux schémas thérapeutiques classiques explicités ci-dessus.

I.2.2.3 Efficacité/tolérance: principaux résultats des essais cliniques en cours

Les cellules CAR-T sont actuellement investiguées dans plus de 300 essais cliniques référencés, dont environ 35 impliquant des patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques³. C'est dans cette pathologie et notamment chez les patients pédiatriques et jeunes adultes que les résultats les plus encourageants sont observés. Nous présenterons ci-après certains de ces résultats, en particulier des essais les plus avancés qui fournissent les données constituant les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les principaux acteurs industriels développant des cellules CAR-T dans les leucémies aiguës lymphoblastiques sont les laboratoires Novartis, Juno, Kite Pharma et Cellectis.

Les résultats d'un essai pivot de phase II

Le laboratoire Novartis est le plus avancé dans cette indication par la présentation des résultats intermédiaires de son essai clinique de phase II, ELIANA, évaluant son traitement expérimental CTL019, en juin 2017. Novartis a obtenu fin mars 2017 un statut d'examen prioritaire par la FDA (US Food and Drugs Administration) pour ce traitement puis une AMM en août 2017(21), son évaluation se faisant sur la base des résultats de l'étude ELIANA.

L'étude ELIANA est un essai clinique international, multicentrique, de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de CTL019, un CAR-T expérimental, chez des enfants et jeunes adultes, de 3 à 23 ans, atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques, en rechutes ou réfractaires.

Cet essai mené aux Etats-Unis, Canada, Europe (dont la France), Australie et Japon a permis de traiter 63 patients. Le critère de jugement principal de l'essai est le taux de rémission global à 6 mois (ORR : Overall Remission Rate) correspondant à la somme CR + CRi. Les critères de jugement secondaires incluent le taux de survie sans rechute (RFS) et la survie globale (OS).

Il s'agit à l'heure actuelle des résultats les plus robustes disponibles pour l'évaluation d'un CAR-T dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Les résultats de suivi à 6 mois de l'étude ELIANA présentés par Novartis en juin 2017 au congrès de l'EHA (European Hematology Association) (22) sont assez spectaculaires puisque 83% (52/63) des patients traités ont obtenu une rémission complète, sans maladie résiduelle détectable, 3 mois après l'administration des cellules CAR-T, aucune maladie résiduelle n'a été détectée chez ces patients. Le taux sans rechute (RFS) des patients répondeurs est estimé à 75% à 6 mois et à 64% à 12 mois. Par ailleurs la probabilité de survie est estimée à 89% à 6 mois et à 79% à 12 mois. Cette efficacité se fait aux dépens d'effets indésirables importants, notamment de syndromes de relargage des cytokines (CRS) de grade 3 ou 4 chez 47% des patients mais sans entraîner de décès. Cette complication est

³ D'après <https://clinicaltrials.gov/>



connue et fréquente chez les patients traités par des cellules CAR-T. Nous reviendrons plus en détails sur les problèmes de tolérance et leur prise en charge dans le chapitre 1.2.5. *Tolérance.*

La question de la durabilité de la rémission obtenue se pose car le temps moyen de suivi présenté dans cette étude est de 8,8 mois seulement et dans les essais les plus avancés le recul excède rarement un an, date à laquelle on observe, suivant les études, des taux de rémissions complètes encore compris entre 30 et 60% ainsi qu'une survie globale à un an allant jusqu'à 80%. Les meilleurs résultats sont observés dans les essais menés chez des populations pédiatriques et jeunes adultes.

Les principaux résultats cliniques disponibles à l'heure actuelle concernent des CAR-T autologues, dont le développement est le plus avancé.

Devant des résultats si prometteurs nous manquons toutefois de recul pour parler de guérison chez ces patients. Malgré cela les procédures d'enregistrement commencent aux Etats-Unis et la première AMM pour un CAR-T a déjà été octroyée en août 2017(21) (CTL019 Novartis).

Les CAR-T allogéniques

Une approche différente, celle des CAR-T allogéniques, présente des résultats encourageants puisque deux patients de 11 et 16 mois (23) ont été traités avec succès par UCART19, un CAR-T allogénique développé par la société Cellectis, dans le cadre d'une étude de preuve de concept. Ces patients en rémission complète présentent une maladie résiduelle nulle à respectivement 12 et 18 mois post-injection.

Un essai clinique de phase I est en cours pour évaluer à plus grande échelle l'efficacité de ces CAR-T allogéniques. L'un des principaux challenges de cette approche est d'éviter la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), par des mécanismes d'édition et suppression génique dès les lymphocytes T modifiés (issus d'un pool de donneurs sains non HLA-compatibles).

1.2.2.4 Population cible

La population cible dans cette pathologie est celle des patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

En 2012, le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à 810 patients dont 417 âgés de 18 ans et plus. La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85% des cas. De plus, environ 50 à 55% (24) des patients adultes et 20% des patients pédiatriques porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires aux traitements. Le taux de succès de la 2^{ème} rémission complète est d'environ 45%, les patients restant devenant alors potentiellement éligibles à un traitement par cellules CAR-T.

Ainsi, la population cible des patients éligibles à un traitement par cellules CAR-T en France serait d'environ 70 à 90 patients adultes et 25 à 30 patients pédiatriques, soit 95 à 120 patients au total.

Cette très petite population cible illustre l'indication niche que représente la leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire pour cette nouvelle option thérapeutique : une

population très restreinte mais un besoin médical non couvert pour des patients se trouvant en impasse thérapeutique, présentant une durée de survie très courte et un espoir de rémission quasi nul.

I.2.3. Autre indication majeure en développement: Les lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens à cellules B représentent une indication intéressante car les cellules cibles cancéreuses expriment également le marqueur CD19. De plus un nombre plus important de patients sont concernés par ces pathologies.

Cette population cible beaucoup plus importante que celle des leucémies aiguës lymphoblastiques représente par conséquent un choix stratégique pour les laboratoires développant les thérapies à cellules CAR-T, ce qui a suscité un investissement massif.

Malgré cela nous allons voir que l'efficacité des CAR-T dans cette indication est moins spectaculaire : environ 40% de rémissions complètes observées contre 80% à 90% dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Néanmoins le besoin médical qui existe pour cette population importante de patients en rechutes ou réfractaire a entraîné un développement clinique de même ampleur.

I.2.3.1 Pathologie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Plus fréquents chez la personne de plus de 60 ans, ils peuvent cependant toucher tous les âges. Leur pronostic global est très variable selon les différentes formes histologiques. Dans de nombreux cas une guérison est aujourd'hui possible.(25)

En 2010, en France, environ 10 800 nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) auraient été diagnostiqués. Les LNH représentent 3 % de l'ensemble des cancers et se situent au 7e rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6e rang chez la femme. L'incidence augmente notablement après l'âge de 65 ans, mais les LNH s'observent à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent.(26)

Les LNH se développent à partir de cellules lymphoïdes de lignées B (85 % des cas) ou plus rarement T (15 % des cas). Bien que présentant des caractéristiques communes, ils regroupent de nombreuses entités différentes, en particulier aux plans clinique, histologique, évolutif, pronostique et thérapeutique.

On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents, qui guident l'approche thérapeutique :

- Les lymphomes agressifs (de haut grade de malignité) représentent 50 à 60 % des LNH et sont caractérisés par leur présentation plus symptomatique et d'installation rapide (en quelques semaines). Ils requièrent une prise en charge thérapeutique dès leur diagnostic, car en l'absence de traitement leur pronostic est rapidement défavorable. En revanche, une prise en charge rapide permet une guérison dans nombre de cas.
- Les lymphomes indolents (de faible grade de malignité) représentent 40 à 50 % des LNH et sont de présentation paucisymptomatique et de développement lentement progressif (habituellement plusieurs mois voire plusieurs années). La prise en charge



initiale peut reposer sur une stratégie de surveillance car le pronostic à long terme des formes d'évolution indolente ne semble pas dépendre de la précocité du traitement. Lorsqu'un traitement est instauré, il peut conduire à une rémission de la maladie. Les rechutes sont fréquentes mais l'amélioration récente du pronostic confère à de nombreux patients une survie proche de celle de sujets indemnes, notamment si le diagnostic est porté après la tranche d'âge 60- 65 ans. Un lymphome indolent peut se transformer en lymphome agressif (15 à 40 % des cas selon l'histologie initiale).

L'agressivité clinique est corrélée au diagnostic histologique du lymphome.

Les formes histologiques les plus fréquentes sont :

- pour les LNH agressifs : le lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60 % des formes agressives) ;
- pour les LNH indolents : le lymphome folliculaire, toujours de type B (environ 80 % des formes indolentes).

Le pronostic global est très variable selon les différentes formes histologiques. Par exemple, pour ces deux formes histologiques, la survie globale à 5 ans se situe aux alentours de 50 % pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et de 76 % pour les lymphomes folliculaires. 3 700 décès annuels leur sont imputables, ce qui représente 2,5 % des décès par cancer (26).

I.2.3.2 Stratégie thérapeutique actuelle/besoin médical

La stratégie thérapeutique varie en fonction de la forme histologique, on distingue donc la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B qui représente globalement celle des LNH agressifs et la prise en charge des lymphomes folliculaires correspondant à celle des LNH indolents.

Lymphomes folliculaires

La prise en charge des lymphomes folliculaires correspond globalement à celle des LNH indolents.

Ces lymphomes évoluent le plus souvent sur plusieurs années mais sont difficilement curables, ils peuvent également se transformer en lymphomes agressifs.

Les options thérapeutiques sont les suivantes :

- l'abstention thérapeutique ;
- la chimiothérapie ;
- l'immunothérapie ;
- la radiothérapie.

Le choix se fera en fonction de la masse tumorale (faible ou forte), du retentissement clinique et biologique du lymphome (score FLPI et classification de Ann Arbor) ainsi que de l'état général du patient.



Ainsi, les patients asymptomatiques et ayant une faible masse tumorale (20 à 30 % des patients) relèvent habituellement d'une abstention thérapeutique avec surveillance régulière de l'évolution de la maladie et de la masse tumorale.(27)

Traitement de première ligne

S'il est nécessaire, le traitement de référence repose sur une immunochimiothérapie d'induction. Elle associe une polychimiothérapie, habituellement de type CHOP (cyclophosphamide - doxorubicine - vincristine - prednisone ou CVP (cyclophosphamide – vincristine - prednisone) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), administré sur 6 à 8 cycles de 3 semaines

L'évaluation de la réponse au traitement est réalisée dès les premiers cycles et en fin de traitement. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé.

Après l'obtention d'une rémission, un traitement d'entretien par immunothérapie (anticorps monoclonal anti CD20) est proposé jusqu'à progression de la maladie (tous les 3 mois pendant 2 ans maximum).(25)

Traitement des rechutes

Malheureusement jusqu'à 42% des patients atteints d'un lymphome folliculaire et traités en première ligne ont une progression de la maladie ou décèdent au cours des 3 ans suivant la première ligne de traitement (28). Seulement 50% des patients rechutant dans les 24 mois après une immuno-chimiothérapie de type R-CHOP sont en vie à 5 ans comparativement à 90% pour les patients rechutant au-delà des 24 mois.

En cas de rechute il est fortement conseillé de réaliser une nouvelle biopsie afin d'exclure une transformation en lymphome agressif.

La sélection du traitement dépendra de l'évolutivité de la pathologie, (délai sans progression, masse tumorale et FLIPI à la rechute), de l'âge et de l'état général du patient et de l'efficacité des traitements précédemment reçus. On distingue les rechutes précoces (< 12-24 mois) des rechutes tardives (> 24 mois). On pourra envisager une abstention thérapeutique « wait & see » chez les patients asymptomatiques présentant une faible masse tumorale.(27)

Les options de traitement sont les suivantes d'après Les recommandations de la Société française d'hématologie (SFH) publiées en 2009 (29) :

- Immunothérapie par anticorps monoclonal utilisé seul
- Traitement par une 2ème ligne d'immunochimiothérapie (choix des combinaisons dépendent des traitements déjà administrés et des propositions de traitement de consolidation pour prolonger la durée de réponse et qui peuvent consister en :

- un traitement d'entretien par rituximab

- une intensification thérapeutique avec support de cellules souches périphériques (sujet de moins de 65 ans)

- Greffe allogénique peut être envisagée si un donneur compatible existe chez les sujets de moins de 65 ans
- Autres stratégies pouvant être proposées, notamment lors des progressions ultérieures de la maladie :

-Une radio-immunothérapie

- Le recours aux agents alkylants en monothérapie ou aux analogues de purines
- Radiothérapie à faible doses

En dernière ligne les recommandations de l'ESMO 2016 (27) préconisent également la radio-immunothérapie, l'utilisation de l'idelalisib et une intensification avec transplantation de cellules souches autologues chez certains patients.

Malgré la disponibilité d'options thérapeutiques pour les patients atteints de lymphomes folliculaires non-répondeurs ou en progression après un traitement par immuno-chimiothérapie, aucun traitement standard n'est, à ce jour, recommandé en Europe et en France.(27,29) Chez ces patients, les options thérapeutiques restent limitées et permettent d'obtenir une survie sans progression médiane inférieure à 1 an.

Le lymphome folliculaire est donc une affection d'évolution lente mais grave pour laquelle certains patients en échec ou en rechute se trouvent dans une impasse thérapeutique.

Transformation Histologique des lymphomes indolents

La transformation histologique d'un LF indolent en lymphome agressif (lymphome diffus à grandes cellules B le plus souvent) survient chez 15 à 40% des patients(25). Elle est parfois présente dès le début de l'évolution, mais survient plus souvent secondairement au moment d'une rechute(30). Ces patients seront potentiellement éligibles à une thérapie par cellules CAR-T.

Lymphome diffus à grandes cellules B

Traitement de première ligne

Les options pour le traitement des LNH agressifs comprennent la chimiothérapie, l'immunothérapie, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les schémas d'administration sont déterminés par l'âge du patient, le score de risque IPI (International Prognostic Index) et la faisabilité d'une approche par intensification de dose.

Globalement le traitement de référence repose sur une immunochemiothérapie de première intention. Elle associe entre 6 et 8 cycles d'une polychimiothérapie (habituellement de type CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), chaque cycle est séparé de 2 à 4 semaines.(31)

Le protocole R-ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone] est également utilisé dans ces lymphomes agressifs.

La prophylaxie des rechutes neuroméningées est recommandée pour les patients à haut score IPI, particulièrement chez ceux présentant des localisations spécifiques à haut risque (sinus, palais, masse paravertébrale et moelle osseuse)

Une radiothérapie peut être proposée dans certains cas, ayant pour but d'augmenter le taux de contrôle local de la maladie.

Chez les patients de mauvais pronostic dont l'âge est inférieur à 60 ans, une intensification de traitement par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée.

L'évaluation de la réponse au traitement est réalisée dès le troisième ou quatrième cycle. Elle est comparative avec les examens du bilan initial (examen clinique, tomographie par ordinateur et TEP-scanner au FDG) et permet d'ajuster précocement la thérapeutique.(31)



Traitement des rechutes

Environ 30% des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B après cette première phase de traitement vont à terme rechuter.

Une immunochimiothérapie de sauvetage va être envisagée si les caractéristiques des patients le permettent (âge et score de performance). Les protocoles recommandés sont principalement R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cisplatine, cytarabine) et R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide). Des protocoles à base de gemcitabine sont également envisageables. Si une réponse est obtenue ce traitement sera suivi d'une chimiothérapie à haute dose et d'une allogreffe de cellules souches autologues afin de consolider la rémission.(31)

En cas d'échec ou de nouvelle rechute ces patients seront dirigés de préférence vers des traitements expérimentaux. :

- Il s'agit des patients réfractaires aux chimiothérapies et/ou rechutant dans les 12 mois après une auto greffe de cellules souches hématopoïétiques (CR 8% seulement)(32)
- Les patients en échec à une seconde ligne ont également un pronostic défavorable : une médiane de survie de 4,4 mois et une survie à un an de seulement 23,7%.(33)

Ces patients représentent la population éligible au traitement par les cellules CAR-T.

I.2.3.3 Efficacité/tolérance: principaux résultats des essais cliniques en cours

On recense environ une centaine d'essais cliniques évaluant des cellules CAR-T chez des patients atteints de lymphomes, dont plus de 60 concernant des lymphomes non Hodgkiniens.⁴

Les résultats cliniques dans ces pathologies n'approchent pas ceux observés dans les leucémies aiguës lymphoblastiques mais restent exceptionnels à ces stades de la maladie.

Nous présenterons ci-après certains de ces résultats, en particulier des essais les plus avancés qui fournissent les données constituant les dossiers à venir de demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Les principaux acteurs industriels développant des cellules CAR-T dans les lymphomes non Hodgkiniens sont également les laboratoires Novartis, Juno, Kite Pharma et Cellectis.

Les résultats d'essais pivot de phase II

A ce jour les résultats cliniques les plus robustes sont ceux de deux essais cliniques de phase II, promus par les sociétés Novartis et Kite. Il ne s'agit que de résultats intermédiaires.

Etude JULIET de Novartis

L'étude JULIET est un essai clinique international, multicentrique, de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de CTL019, un CAR-T expérimental, chez des patients atteints de lymphome diffus à grande cellules B, en rechute ou réfractaires.

⁴ D'après <https://clinicaltrials.gov/>



Cet essai mené aux Etats-Unis, Canada, Europe (dont la France), Australie et Japon a permis de traiter 85 patients. Les résultats intermédiaires portent sur les 51 premiers patients traités. Le critère de jugement principal de l'essai est le taux de réponse global à 6 mois (ORR : Overall remission Rate). Les critères de jugement secondaires incluent le taux de survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), l'incidence et la sévérité des effets indésirables.

Les résultats présentés à l'International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) en juin 2017(34) révèlent une ORR de 59% (95% CI, 44-72 ; $p < .0001$), ainsi qu'une proportion de réponse complète (CR) de 43%. A 3 mois après l'administration des cellules CAR-T, ces taux sont de 45% d'ORR et 37% de CR.

Le taux sans rechute (RFS) à 6 mois des patients répondeurs est estimé à 79%. Cette efficacité se fait aux dépens d'effets indésirables importants, notamment de syndromes de relargage des cytokines (CRS) de grade 3 ou 4 chez 26% des patients mais sans entraîner de décès.(35) Cette complication est connue et fréquente chez les patients traités par des cellules CAR-T. Nous reviendrons plus en détails sur les problèmes de tolérance et leur prise en charge dans le chapitre 1.2.5. *Tolérance*.

Bien que cette étude ait atteint son critère de jugement principal avec succès, la question de la durabilité de la rémission obtenue se pose encore une fois dans cette pathologie : ces données très encourageantes devront être confirmées à plus long terme.

Etude ZUMA-1 de Kite Pharma

L'étude ZUMA-1 est un essai clinique international, multicentrique, de phase I-II évaluant l'efficacité et la tolérance de KTE-C19, un CAR-T expérimental, chez des patients atteints de lymphome non Hodgkiniens agressifs, en rechute ou réfractaires.

Cet essai a permis de traiter 101 patients. Les résultats intermédiaires portent sur 92 patients traités. (36) Le critère de jugement principal de l'essai est le taux de réponse globale (ORR : Overall remission Rate). Les critères de jugement secondaires incluent le taux de survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), la durée de la réponse, l'incidence et la sévérité des effets indésirables.

Les résultats présentés à l'International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) en juin 2017 révèlent une ORR de 82% ($p < .0001$)(34) ainsi qu'une proportion de réponse complète (CR) de 54%. Au temps de suivi médian de 8,7 mois, ces taux sont de 44% de patients répondeurs et 39% de CR. La médiane de survie globale n'était pas atteinte puisque 80% des patients étaient encore en vie à 6 mois. La survie sans progression médiane (PFS) était de 5,9 mois.

Cette efficacité se fait aux dépens d'effets indésirables importants, notamment de syndromes de relargage des cytokines (CRS) de grade 3 ou 4 chez 13% des patients mais sans entraîner de décès. Cette complication est connue et fréquente chez les patients traités par des cellules CAR-T. Nous reviendrons plus en détails sur les problèmes de tolérance et leur prise en charge dans le chapitre 1.2.5. *Tolérance*.

Ces deux études sont qualifiées d'études pivots car c'est sur la base de ces données que les demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été faites auprès de la FDA.

Le KTE-C19 de Kite devrait obtenir son autorisation au Etats-Unis fin novembre 2017, la soumission de dossier d'enregistrement en Europe a eu lieu en juillet 2017. Nous

reviendrons sur les difficultés d'évaluation et de valorisation de ces données par les autorités régulatrices dans les chapitres ultérieurs.

I.2.3.4 Population cible

La population cible est constituée des patients atteints de LNH agressif à cellules B en rechute ou réfractaire pour le KTE-C19 de Kite Pharma et des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechutes multiples ou réfractaire en seconde ou troisième rechute (après deux ou trois lignes de traitement). Environ 80 % des patients traités dans l'étude ZUMA-1 de Kite Pharma sont atteints de LDGCB, nous nous intéresseront donc plus particulièrement à cette population.

En France, l'incidence estimée du LDGCB a été de 4 096 cas pour l'année 2012.(37)

Comme nous l'avons vu les lymphomes non hodgkinien agressifs à cellules B sont potentiellement curables avec les traitements disponibles. Néanmoins, bien que le taux de guérison des LNH agressifs soit d'environ 50 à 60% avec un traitement standard de première ligne, une rechute survient chez au moins 30% des patients dans les deux ans (soit 1 230 patients par an). Bien que le risque de rechute soit moins important si les patients reçoivent une intensification, une seconde rechute survient chez 90% des patients (1 100 patients par an).(26) En fonction de l'état général et de facteurs de co-morbidités, une troisième ou quatrième ligne de chimiothérapie ne pourra être envisagée chez ces patients dans environ un tiers des cas, ce sont ces patients qui pourront également être éligibles à un traitement par cellules CAR-T.

La population cible dans cette indication peut donc être estimée à 330 patients par an environ, soit une population trois fois supérieure à celle de la LAL d'où son importance stratégique pour les laboratoires développant des cellules CAR-T. Malgré des résultats qui semblent moins spectaculaires que dans la LAL, le besoin médical qui existe dans cette pathologie justifie également grandement le choix des industriels.

I.2.4. Autres résultats cliniques

Les principaux acteurs développant des cellules CAR-T ont également présentés des résultats cliniques (voir tableau 2), la plupart n'étant que des résultats intermédiaires d'études cliniques de phase I. Malgré la relative immaturité de ces données les taux réponses complètes (CR) observés sont très encourageants à ces stades des maladies traitées. Malgré certains échecs dus à des problèmes de tolérance (voir chapitre suivant), les promesses d'efficacité de ces traitements entraînent un investissement dans de nombreux programmes de développement clinique.

Société	Produit	Pathologie	Patients	Résultats	Essai clinique
Juno	JCAR015	LAL r/r	51	CR 77%	Phase I
Juno	JCAR017	LNH agressif à cellules B	44	CR 50%	Phase I
Collectis	UCART19	LAL r/r	2	CR 100%	Phase I
Bluebird Bio	bb2121	MM r/r	6	CR 33%	Phase I

* développement arrêté en raison d'une mauvaise tolérance

Tableau 2 : Résultats cliniques préliminaires des CAR-T développés par d'autres sociétés

I.2.5. Tolérance

Que ce soit dans la leucémie aigüe ou les lymphomes non hodgkiniens agressifs l'efficacité très prometteuse des cellules CAR-T est dépendante d'une gestion très stricte de la tolérance. De par leur mécanisme d'action, les cellules CAR-T entraînent fréquemment plusieurs types d'évènements indésirables (EI) potentiellement graves que les équipes médicales doivent apprendre à gérer pour garantir la réussite du traitement.

Récemment (mars 2017)⁵ la société américaine Juno Therapeutics a stoppé son essai clinique de phase II Rocket, ainsi que le développement de son produit JCAR015 chez des patients atteints de LAL, en raison de trop nombreux décès causés par des œdèmes cérébraux. La problématique de la tolérance est donc capitale dans le développement d'une part puis pour l'évaluation des cellules CAR-T, les autorités seront particulièrement sensibles aux potentiels effets néfastes d'une thérapie génique chez les patients traités.

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux causes et à la prise en charge de certains effets tels que le syndrome de relargage des cytokines puis aux résultats de tolérance des essais cliniques que nous avons présentés plus haut.

I.2.5.1 Syndrome de relargage des cytokines

Il s'agit de l'évènement indésirable le plus prévalent après l'injection de cellules CAR-T et correspond à un phénomène d'activation immunitaire.

Physiopathologie

Le SRC se manifeste cliniquement lorsqu'un grand nombre de lymphocytes (cellules B, cellules T et/ou cellules NK) et/ou de cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques et monocytes) sont activés et libèrent des cytokines inflammatoires. Le SRC a été associé de façon classique aux perfusions thérapeutiques d'AMAb, plus particulièrement les perfusions d'anti-CD3 (OKT3), d'anti-CD52 (alemtuzumab), d'anti-CD20 (rituximab). Dans ces conditions, l'apparition des symptômes survient habituellement dans les minutes ou les heures qui suivent le début de la perfusion.(38) De nombreuses preuves impliquent l'IL-6 en tant que médiateur central de la toxicité dans le SRC. Il s'agit d'une cytokine pléiotropique aux propriétés anti-inflammatoires et pro-inflammatoires.

Ce syndrome se traduit cliniquement par des symptômes très divers et non spécifiques : dyspnée sévère, avec bronchospasme et hypoxie associée à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Dans les cas les plus graves, on peut observer une insuffisance respiratoire aiguë et le décès.

Dans l'essai clinique ELIANA ce syndrome avait lieu en moyenne dans les 3 jours suivant l'injection des cellules CAR-T et durait en moyenne 8 jours d'après les données disponibles. Cet évènement nécessitait une admission en soins intensifs dans 46% des cas et dans 38% des cas une thérapie anti-cytokine. Un protocole spécifique de prise en charge était utilisé.⁶

Prise en charge

La prise en charge de ce syndrome est fonction du grade, déterminé selon les symptômes cliniques (figure 10), allant de l'administration d'antipyrétiques et agents vasopresseurs à

⁵ Communiqué de presse de Juno Therapeutics, mars 2017

<http://ir.junotherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=253828&p=irol-newsArticle&ID=2250772>

⁶ Porter DL, et al. Sci Transl Med. 2015;7(303):303ra139

une hospitalisation en soins intensifs avec traitement par corticoïdes et tocilizumab (anticorps anti IL6).

La maîtrise de cette complication du traitement par cellules CAR-T est un des enjeux important du développement de ces thérapies. Les équipes médicales administrant ces produits devront être bien formées et préparées à ces événements indésirables.

Au vu des résultats cliniques présentés, il semblerait que cet aspect soit relativement bien contrôlé par les centres investigateurs.

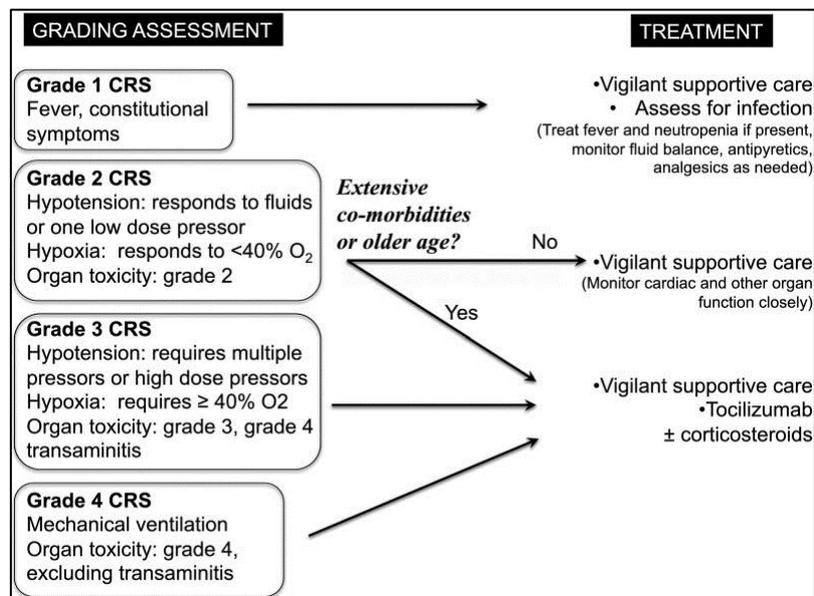


Figure 10 : Algorithme de traitement des syndromes de relargage des cytokines
Porter DL, et al. *Sci Transl Med.* 2015

I.2.5.2 Toxicité neurologique

L'apparition de toxicités neurologiques, comprenant des cas d'états confusionnels, délires, anxiété, encéphalopathies, myoclonies, crises d'épilepsie, etc...a été signalée chez des patients recevant des cellules CAR-T. D'après les essais cliniques que nous avons présentés, cela représente entre 20 et 40% des patients. L'œdème cérébral est la plus grave complication, pouvant entraîner le décès du patient.

La physiopathologie causale de ces effets indésirables neurologiques n'est pas bien connue, bien que des événements similaires aient été signalés avec le blinatumomab. Il est plausible que des taux élevés de cytokines circulantes soient en partie responsables de ces symptômes neurologiques. En revanche la toxicité directe des cellules CAR-T sur le système nerveux central bien que possible, n'a pas été démontrée de façon certaine.(39)

Une explication plausible serait un phénomène de toxicité "on-target/off-tumor" (sur cible, hors de la tumeur), les cellules CAR-T pourraient en effet cibler des antigènes du système nerveux central et provoquer ces symptômes.(40)

I.2.5.3 Autres toxicités

Le phénomène de toxicité "on-target/off-tumor" est également à l'origine des aplasies observées et des infections en résultant. Les cellules CAR-T ciblant les marqueurs CD19

des cellules B, elles vont entraîner également leur destruction et donc les cytopénies et infections rapportées. Ceci peut nécessiter des injections d'immunoglobulines en prophylaxie des complications infectieuses.¹³

Des syndromes de lyse tumorale (SLT) ont également été rapportés : il s'agit d'un ensemble de troubles métaboliques résultant du relargage massif de produit de la dégradation cellulaire dans la circulation qui va dépasser les capacités d'épuration rénale du patient. On observe alors une hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie.

Ce syndrome reflète une activité rapide et importante des cellules CAR-T sur les cellules tumorales, il est habituellement associé à une morbidité ainsi qu'à une mortalité importante, sa reconnaissance et sa prise en charge rapide sont donc nécessaires.(41)

Une interrogation subsiste également sur la possibilité de transformation oncogénique suite à l'intégration d'un gène via un vecteur, néanmoins aucun événement de ce type n'a été signalé à ce jour chez les patients traités par des cellules CAR-T(42).

I.2.5.4 Tolérance rapportée dans les essais cliniques

Tolérance de l'étude ELIANA dans la leucémie aigue lymphoblastique pédiatrique

Dans cette étude la majorité des EI se sont produits dans les huit premières semaines après l'injection de CTL019, globalement 85 % des patients ont subi un EI de grade 3 ou 4, 72% ont été suspectés d'être causés par les cellules CAR-T.(22)

Parmi ces EI de grades 3 ou 4, les plus communs étaient les syndromes de relargage des cytokines (SRC) observés chez 78 % des patients, suivi notamment de fièvres (40%), de baisses de l'appétit (37%), et de neutropénies fébriles (37%).

Les effets indésirables présentant un intérêt particulier étaient donc les SRC (78%), les cytopénies (37%), des infections (43%), des EI neurologiques (44%) et des syndromes de lyse tumorale observés chez 4% des patients, aucun œdème cérébral n'a été rapporté.

Parmi les 68 patients analysés pour la tolérance, 2 sont morts (de la pathologie traitée et d'une hémorragie cérébrale) mais aucun d'un SRC.

Concernant les EI neurologiques, ils ont eu lieu en majorité pendant les SRC, les plus fréquents étaient l'encéphalopathie (12 %), l'état confusionnel (10 %) et le délire (10 %).

Tolérance de l'étude JULIET dans le lymphome diffus à grandes cellules B

Dans cette étude évaluant le même produit, CTL019, on retrouve un profil de tolérance similaire voir meilleur chez les 85 patients évalués.

En effet on retrouve les mêmes effets indésirables mais à des fréquences inférieures, à savoir des SRC (57%), les cytopénies (26%), des infections (27%), des EI neurologiques (21%), des neutropénies fébriles (14%) et un syndrome de lyse tumorale observés chez 1% des patients, aucun œdème cérébral ni décès n'a été rapporté.(34)

Tolérance de l'étude ZUMA-1 dans les lymphomes non hodgkiniens agressifs à cellules B

Cette étude qui évaluait le KTE-C19 a mis en évidence un profil de tolérance (43) se rapprochant du CAR-T de Novartis, chez 51 patients mais un premier décès dû un œdème cérébral a été annoncé en mai 2017.

Des SRC de grades 3 ou 4 ont été relevés chez 13% des patients, des EI neurologiques (29%), des cytopénies chez environ 40 % des patients (31% de neutropénies fébriles) Concernant la mortalité elle semble plus importante (3%) que dans l'étude JULIET.

Il est important de préciser qu'il ne s'agit pour ces 3 études que de résultats intermédiaires.

Globalement le profil de tolérance des cellules CAR-T a été établi après une dizaine d'années d'expérience, les équipes médicales doivent être prêtes à détecter et prendre en charge des événements indésirables potentiellement très graves comme les SRC survenant généralement rapidement après l'injection des lymphocytes T modifiés. Les patients doivent également être prévenus et pouvoir prévenir les équipes soignantes rapidement s'ils ressentent ces symptômes.

I.2.6. Autres indications en développement

Hémopathies malignes

L'efficacité des cellules CAR-T a été démontrée dans plusieurs cancers hématologiques, y compris dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les leucémies aiguës myéloïdes (cible CD123) et les myélomes multiples (cible : BCMA) qui font l'objet d'un développement actif, bien que moins avancé, par les sociétés développant ces thérapies. En effet des données cliniques encourageantes provenant d'essais de phase I ont été publiées dans ces pathologies.(44) Des cibles différentes du CD19 sont travaillées pour certaines hémopathies malignes: ainsi des CAR-T anti BCMA, anti CLL1, anti CD22 sont entrés en phases précoces d'évaluation clinique.

Tumeurs solides

Les tumeurs solides représentent un défi car leur microenvironnement est extrêmement hostile aux cellules CAR-T (45) et induit notamment une anergie des lymphocytes T. Des progrès technologiques sont nécessaires à l'amélioration des fonctions et de la survie des cellules CAR-T dans les tumeurs solides. Cela passe par le développement de stratégies accroissant la migration des cellules CAR-T, leur résistance à l'environnement immunosuppresseur des tumeurs et le recrutement d'autres effecteurs immunitaires.¹⁷

Malgré cela de nombreuses pathologies et cibles sont investiguées dans des essais cliniques précoces comme le mésothéliome (cibles : ROR1 et WT1), cancer bronchique non à petite cellules (cible WT1) glioblastome, neuroblastome pédiatrique (L1CAM), des cancers de l'ovaire (MUC16), du pancréas, du sein (ROR1, HER2)...etc.

I.2.7. Perspectives d'amélioration

Actuellement les cellules CAR-T dont l'investigation clinique est la plus avancée sont des CAR-T de seconde génération. Des CAR-T de troisième voir quatrième génération sont en développement, ceci ouvre la voie à divers perspectives d'améliorations pour ces traitements.

Durée de la réponse / diminution des rechutes

En premier lieu c'est la durée de la réponse que les chercheurs visent à améliorer en modifiant l'architecture des récepteurs antigéniques chimériques: ceci passe par des ajouts

et modifications des domaines de co-stimulation, l'utilisation de différentes méthodes de transfection et une humanisation des domaines de transfection. Un autre objectif est de limiter l'échappement antigénique (rechutes CD19-), ceci serait possible par l'utilisation de cellules CAR-T bispécifiques ou par l'injection simultanée ou séquentielle de 2 populations de cellules CAR-T avec 2 cibles différentes (CD19, CD20, CD22, CD38, CD123).(46)

Tolérance

Développer des cellules CAR-T dont le profil de tolérance est plus favorable est bien entendu un autre challenge : par exemple l'introduction de gènes suicides inductibles lors de la transduction permet de désactiver les cellules CAR-T si une réaction immunitaire trop importante devient délétère pour le patient. La définition de protocoles de prise en charge des événements indésirables plus précis et d'algorithmes de traitement des syndromes de relargage des cytokines permettra par ailleurs aux cliniciens de gagner en compétence et mieux appréhender ces nouveaux médicaments. Afin de limiter ces réactions, une adaptation dose de cellules CAR-T injectée à la masse tumorale est possible.

Délais de fabrication/industrialisation

L'amélioration du process de fabrication reste un défi à relever : les délais et coûts de fabrication inhérents à une thérapie génique personnalisée sont des freins évidents à une industrialisation et une commercialisation à grande échelle des cellules CAR-T. Les délais de fabrication devront être réduits au maximum pour simplifier les problèmes de logistique et permettent de traiter plus patient, le plus rapidement possible, à moindre coût. Le développement de plateforme de transduction « rapides » et la multiplicité des sites de production peuvent apporter des réponses. On notera également le développement de CAR-T allogéniques : leur fabrication, non individualisée comme celle des CAR-T autologues devrait permettre de réduire ces problématiques et fournissant aux patients des traitements standardisés, disponibles « sur étagères » : ce mode de production, à partir d'un seul donneur sain, devrait permettre d'offrir des traitements moins chers.

Développement clinique plus large

Le développement clinique des cellules CAR-T, actuellement au stade d'essais non comparatifs de phase II, impliquera très certainement des essais cliniques comparatifs : la question du design de ces essais et notamment du choix d'un comparateur pertinent (GCSH ? blinatumomab ?...) et éthique sera primordiale. L'ouverture au traitement des cancers solides sera possible en surmontant les problématiques causées par le microenvironnement immunosuppresseur de ces tumeurs. L'association des cellules CAR-T aux anti-PD1, à l'ibrutinib, au lénalidomide, au bortézomib, ou à des cytokines sont des solutions envisagées.(46)



I.3. Conclusion : vers une nouvelle ère dans le traitement des cancers ?

Les cellules CAR-T sont le fruit d'avancées majeures dans la compréhension de l'immunologie, de la génétique, de l'oncologie, et d'une collaboration remarquable entre scientifiques issus de la recherche académique, cliniciens et industriels.

L'amélioration des générations successives de CAR-T, depuis la définition des premiers modèles théoriques en 1985 par l'équipe du Pr. Gross aux essais cliniques internationaux menés par des « big pharma », suit celle des connaissances en biologie moléculaire et en immunologie.

Ces traitements ouvrent une nouvelle ère de l'immunothérapie : celle de l'immunothérapie adoptive cellulaire et mènent à un changement de paradigme dans la prise en charge de patients atteints de cancers incurables jusqu'alors.

Les hémopathies malignes à cellules B et particulièrement les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les pathologies dans lesquelles le développement des cellules CAR-T est le plus avancé. La première autorisation de mise sur le marché récemment obtenue par le laboratoire Novartis aux États-Unis pour son traitement « CTL019 Kymriah » signe le début de la commercialisation de ces traitements.

Après des défis d'ordre scientifique, médical et technologique, relevés par les chercheurs et développeurs de cellules CAR-T, plusieurs questions se posent.

Comment les industriels vont faire face à ce nouveau modèle et comment les régulateurs et les payeurs du système de santé vont l'appréhender ?



II. Partie 2 : Les défis majeurs de l'accès au marché de cette innovation

II.1. Introduction :

Le développement des médicaments se fait aujourd'hui le plus souvent à une échelle internationale. C'est particulièrement le cas des cellules CAR-T puisque les essais cliniques les plus importants en terme de recrutement sont multicentriques et internationaux.

Les procédures d'enregistrement en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché se font à une échelle continentale, elles sont centralisées à la FDA pour les Etats-Unis et à l'EMA pour l'Europe. Cette vision internationale de l'industriel s'oppose en revanche à des compétences nationales en ce qui concerne les approbations pour réaliser les essais cliniques et l'accès au marché (obtention du remboursement et du prix).

Les cellules CAR-T étant des médicaments de thérapie innovante (MTI), leur développement clinique et leur enregistrement présentent des contraintes spécifiques que nous allons présenter.

Dans un second temps nous étudierons les possibles obstacles que présente l'accès au marché des MTI et plus particulièrement des cellules CAR-T, en se focalisant sur la France.

Ces difficultés se retrouvent à deux niveaux : d'une part pour l'évaluation des données par la Haute Autorité de Santé en vue d'obtenir un avis pour le remboursement et d'autre part pour la tarification et le financement de cette innovation de rupture. Ce dernier point est sous la responsabilité du Comité Economique des Produits de Santé, sous tutelle des ministères chargés de la santé et de l'économie.

Afin de bien comprendre les spécificités de ce type de produit, il convient de définir ce qu'est un CAR-T au sens « réglementaire ». Il s'agit en premier lieu d'un médicament et plus particulièrement un médicament de thérapie innovante (MTI), à la fois de thérapie cellulaire et génique, cette dernière caractéristique en faisant également un organisme génétiquement modifié (OGM).

II.1.1.1 Particularité des médicaments de thérapie innovante (MTI)

II.1.1.1.1. Définition

Les cellules CAR-T répondent à la définition des médicaments de thérapies innovantes (MTI). Leur régulation se fait au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation.

- **Un cadre européen :**

L'arrivée de nouveaux de traitements issus de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire somatique ou de l'ingénierie tissulaire a rendu nécessaire l'élaboration d'une nouvelle réglementation. Le règlement (CE) n° 1394/20072 (47) concernant les médicaments de thérapie innovante adopté en 2007 a permis d'établir un cadre commun pour la mise sur le marché des médicaments dits de thérapie innovante. Ce nouveau cadre juridique européen



a été mis en œuvre en décembre 2008 et s'applique à tout nouveau produit arrivant sur le marché.

- **Un statut de médicament**

Le médicament de thérapie innovante (MTI) relève de la définition communautaire du médicament instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ». (48)

- **Quatre catégories de médicaments de thérapie innovante**

D'après l'ANSM, quatre types de MTI sont définis par les textes européens(49):

- Les médicaments de "thérapie génique"

Un médicament de thérapie génique est un médicament biologique.

a) 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

b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence.

- Les médicaments de "thérapie cellulaire somatique"

Un médicament de thérapie cellulaire somatique est un médicament biologique.

a) il contient ou consiste en :

- *des cellules, tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle pour en modifier les caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles,*
- *ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur*

Et

b) Il est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus,

Ou utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

- Les médicaments "issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire"

Sont considérés comme "tissus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire " les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes:



- a) les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle , de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés .
- b) les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur

- Les médicaments "combinés de thérapie innovante"

Ces médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire, thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire) intègrent dans leur composition :

un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE,

ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,

Et

leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables,

Ou

leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

Les cellules CAR-T répondent à la définition des médicaments de thérapie génique de par l'introduction de matériel génétique via un vecteur lentiviral et des médicaments de thérapie cellulaire somatique, étant des cellules modifiées.

Ce statut particulier aura un impact réglementaire sur leur développement et évaluation que nous allons détailler.

II.2. Développement clinique

II.2.1. Circuit d'approbation des essais cliniques en France

En France l'autorisation des recherches biomédicales est une compétence nationale.

En effet la mise en place d'un essai clinique nécessite l'autorisation préalable de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP).

II.2.1.1 Essais cliniques impliquant des MTI en France

Conformément à la directive 2001/20/CE applicables aux essais cliniques de médicaments humains, les essais cliniques de MTI (médicaments au sens de la directive 2001/83/CE)(50), doivent être réalisés dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) fixées par la directive 2005/28/CE.(51)

- **Des délais d'évaluation supplémentaires:**

D'après l'ANSM(49) :

« La procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les MTI présente quelques différences avec celle des médicaments "classiques" »

Elle implique notamment:

- des délais d'évaluations spécifiques (90 ou 180 jours pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique)
- un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Agence dans les délais réglementaires. »

- **Cas particulier des essais cliniques faisant intervenir des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) :**

Les modifications génétiques subies par les lymphocytes T du donneur pour la fabrication des cellules CAR-T en font des organismes génétiquement modifiés.

Deux acteurs interviennent alors dans l'évaluation du dossier en plus de l'ANSM.

Il s'agira en premier lieu d'obtenir l'avis de classement et de confinement de l'OGM. Délivré par le Haut conseil des biotechnologies (HCB), le classement est déterminé selon 4 niveaux de confinement 1, 2, 3 et 4.

Puis, l'agrément d'utilisation de l'OGM est délivré par le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI) après avis du HCB. L'agrément portera sur les procédures expérimentales, les locaux ainsi que les équipements. L'avis du HCB concerne principalement les risques liés aux utilisations et l'impact sur l'environnement et la santé publique.

Ces deux éléments sont indispensables à l'évaluation du dossier de demande d'essai clinique par l'ANSM.

Cette procédure spécifique de la France peut ainsi être longue, complexe de par l'intervention de plusieurs acteurs et constituer un frein potentiel à l'inclusion de patients français dans des protocoles d'essais cliniques évaluant des cellules CAR-T.

D'autres obstacles se dressent à des niveaux différents (centres investigateurs...etc) nous les détaillerons plus bas.

II.2.2. Pré-requis à l'approbation d'un centre investigateur

Pour les industriels qui développent des traitements par cellules CAR-T le choix des centres investigateurs doit répondre à une double exigence.

Tout d'abord une exigence que l'on peut qualifier d'excellence quant au choix des équipes médicales qui vont administrer le traitement, suivre et gérer les patients traités. Les équipes des services d'hématologie clinique doivent donc être expertes dans la réalisation de greffes de cellules souches hématopoïétiques, les protocoles, ressources et matériels à utiliser étant assez similaires. Comme nous l'avons vu, l'administration de cellules CAR-T peut entraîner des effets indésirables graves, comme des syndromes de relargage des cytokines. Une formation et une expérience dans le management de ces effets sont donc indispensables, les services de réanimation doivent être prêts et formés pour recevoir ces patients.

Le choix des industriels pourra se faire également préférentiellement sur des établissements possédant une Accréditation JACIE (Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation).

JACIE est un programme européen de certification pour l'activité de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ce programme développe au niveau international des procédures et un système d'accréditation, afin d'assurer la meilleure qualité de soins aux

patients et d'améliorer les performances des laboratoires et centres spécialisés dans la collecte, la gestion et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Malgré la difficulté du choix des centres il existe donc déjà un encadrement et un tissu « académique » de l'activité de greffe qui permet finalement à l'industriel de se diriger vers des centres d'excellence.

Le centre doit posséder une unité de thérapie cellulaire et génique (UTCG), fonctionnant sous la responsabilité d'un pharmacien. Une coordination entre le service de réanimation, la pharmacie à usage intérieur (PUI) et le service de thérapie cellulaire et génique est donc indispensable au bon déroulement du processus.

Vient ensuite une exigence réglementaire de la part des autorités à laquelle doivent se plier les industriels et les hôpitaux investigateurs.

Pour la pratique de l'aphérèse une autorisation préalable nécessaire est délivrée par l'agence régionale de santé (ARS) à l'établissement. Il s'agit de l'autorisation d'activité de prélèvement de cellules à des fins thérapeutiques. En effet d'après l'Agence de la Biomédecine :

« En application de l'article L.1242-1 du code de la santé publique, les cellules à fins d'administration autologue ou allogénique, ne peuvent être prélevées que dans des établissements de santé publics ou privés autorisés à cet effet par l'agence régionale de santé, après avis de l'Agence de la biomédecine.

L'autorisation, renouvelable, est délivrée pour une durée de cinq ans. »

II.2.2.1 Conclusion : une réglementation lourde et des exigences spécifiques pour la réalisation des essais cliniques

Dans un contexte dans lequel les industriels ont des plans de développement internationaux ces procédures spécifiques à chaque pays ont pour conséquences des délais importants avant l'inclusion de patients. Ceci est particulièrement vrai pour l'inclusion de patients dans des protocoles de traitement par cellules CAR-T. De par leur nature à la fois de MTI et d'OGM, l'approbation des essais cliniques en France implique une multiplicité d'acteurs, en particulier le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et le Haut conseil des biotechnologies. Ces derniers s'ajoutent aux procédures standards de demande d'autorisation du CPP, de la CNIL et de l'ANSM. D'après un laboratoire interrogé le processus prendrait au total plus de 7 mois.

En parallèle il existe une réelle difficulté dans le choix des centres d'investigation qui nécessite un niveau de compétence très élevé de la part des équipes médicales impliquées. Chaque centre est ainsi sélectionné et sollicité pour un nombre très restreint de patients traités : les essais cliniques internationaux évaluant des cellules CAR-T n'incluent que quelques dizaines de patients au total, soit seulement quelques patients par centre.

On pourra donc souligner la complexité et longueur des procédures françaises en ce qui concerne les MTI et particulièrement les cellules CAR-T. Malgré des exigences qui sont nécessaires, celles-ci pourraient constituer un frein pour la compétitivité de la France en recherche clinique dans ce domaine et une perte de chance pour certains patients en attente d'inclusion.

II.3. Autorisation temporaire d'utilisation

En France, le système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) permet de mettre à disposition de certains patients éligibles, non inclus dans des essais cliniques et n'ayant pas d'alternative thérapeutique, des produits en cours de développement permettant un accès précoce pour les patients. Ce système, en plus de permettre à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier d'un traitement par cellules CAR-T, peut fournir des données « en vie réelle » à l'industriel, particulièrement de tolérance, données pouvant soutenir celles des essais cliniques lors de l'évaluation du dossier médicotechnique par les autorités.

En pratique, d'après l'ANSM :

L'utilisation exceptionnelle d'un médicament ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est possible via une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes (52):

- *les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares*
- *il n'existe pas de traitement approprié*
- *leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques*
-

Il existe en pratique deux types d'autorisation: les ATU de cohorte et les ATU nominatives.

L'ATU nominative

Elle s'adresse à un seul patient désigné par son nom et ne pouvant participer à un essai clinique. Elle concerne des spécialités dont le rapport bénéfice/risque est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. Ce type d'ATU sera délivré à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

L'ATU de cohorte

Elle concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Les patients sont traités et surveillés suivant des critères spécifiques définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

Ce type d'ATU est délivré à la demande de l'industriel, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

En France des ATU nominatives ont été demandées pour traiter des patients des cellules CAR-T (CTL019 de Novartis).⁷

⁷ ANSM - ATU nominatives - Spécialités autorisées entre le 01/01/2017 et le 30/06/2017 (11/07/2017)
http://ansm.sante.fr/content/download/107163/1358131/version/3/file/ATU-nominatives-+01_01_30_06_2017.xls



Les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont pris en charge par l'Assurance maladie à un tarif libre (indemnité) fixé par le laboratoire exploitant qui peut également fournir son produit à titre gracieux.

II.4. Autorisation de mise sur le marché

Le statut de MTI des cellules CAR-T entraîne également des procédures différentes pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. L'enregistrement est alors une compétence uniquement européenne que nous allons détailler.

II.4.1. Aide au développement :

II.4.1.1 Les avis scientifiques

Le règlement MTI a prévu des interactions entre le l'industriel demandeur d'AMM et l'EMA à travers plusieurs avis donnés aux différentes étapes décisives.

En effet, comme décrit précédemment l'EMA est habilitée à formuler des recommandations scientifiques quant à l'appartenance d'un produit aux médicaments de thérapie innovante et ainsi à son éligibilité aux spécificités de cette catégorie de produits

Afin d'inciter les concepteurs de MTI à discuter de la mise au point de leurs produits avec l'agence européenne, le règlement MTI a prévu d'importantes réductions de redevances pour les demandes d'avis scientifiques. Cette réduction peut atteindre 90 % dans le cas des PME et 65% pour les autres demandeurs d'AMM.

La stratégie d'avis scientifique, bien que n'engageant pas les autorités compétentes, augmente très largement les chances d'obtention d'un avis favorable si les recommandations énoncées sont suivies.

D'autre part, il est fortement conseillé aux demandeurs de solliciter des avis scientifiques parallèles avec d'autres régions (FDA par exemple) afin d'adapter la stratégie de développement et d'inclure le plus rapidement possible les autorités locales en charge du remboursement (EMA-HTA joint advices) pour anticiper les éléments sensibles du développement.

Il existe par ailleurs des possibilités de dialogues précoces avec l'EUnetHTA, le réseau européen en matière d'évaluation de technologies de santé.

Les demandes d'avis scientifiques au cours du développement de CAR-T sont particulièrement justifiées pour permettre de consolider certaines problématiques du développement de ces produits, des aspects non-cliniques au développement clinique en y incluant des éléments relatifs à la qualité pharmaceutique.

II.4.1.2 Le statut de médicament orphelin

Si applicable, la demande d'AMM peut s'accompagner d'une demande de statut orphelin, le titulaire sollicite ainsi l'avis et les recommandations du Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA. Ce statut est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies rares, graves ou entraînant une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas 5 cas sur 10 000 personnes dans l'Union Européenne. En cas d'acceptation du statut orphelin par le COMP, des mesures d'incitation comme une exclusivité commerciale de 10 ans s'appliquent ainsi qu'une assistance à l'élaboration de protocoles et des exonérations de redevance.

A ce jour le CTL-019 de Novartis(53) et le KTE-C19 de Kite Pharma(54) ont tous deux obtenu de la part de l'EMA ce statut de médicament orphelin, respectivement en novembre 2016 et janvier 2015.

II.4.1.3 Programme PRIME (PRiority MEDicines) de l'EMA

PRIME est un programme développé par l'EMA (European Medicines Agency) pour les médicaments dits « prioritaires ». Il correspond au statut de « breakthrough therapy » de la FDA.

Ce dispositif permet une interaction et un dialogue précoce entre l'EMA et les industriels, pour l'optimisation des projets de développement de nouveaux médicaments.(55)

Le programme PRIME a également pour but d'apporter un soutien aux demandeurs d'AMM, leur permettant d'optimiser la production de données fiables pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque de leur produit en développement.

Grâce à ce programme, l'EMA souhaite accélérer l'évaluation des demandes d'AMM et permettre un accès précoce des patients aux nouveaux traitements innovants.

Les médicaments concernés sont ceux considérés comme prioritaires par l'agence européenne, c'est-à-dire ceux pouvant offrir un bénéfice thérapeutique majeur dans une pathologie par rapport aux traitements existants, ou des produits destinés à des patients se trouvant en impasse thérapeutique.

Pour être éligible au PRIME, un produit doit démontrer, sur la base des données cliniques, son intérêt pour les patients dans le cadre de pathologies sans option de traitement.

A l'heure actuelle trois CAR-T sont inclus dans un programme PRIME (tableau 3), il s'agit des médicaments de Juno, Kite et Novartis.

Type de Cellules CAR-T	Laboratoire	Indication	Type de données soutenant la demande	Date du statut PRIME
JCAR017 Lymphocytes T autologues CD4+ et CD8+ exprimant un CAR spécifique de CD19	Juno Therapeutics	Lymphome diffus à grandes cellules B, en rechûte ou réfractaire, patients adultes	Non cliniques et cliniques exploratoires	15/12/2016
CTL019 Cellules T autologues transduites par un vecteur lentiviral exprimant un CAR spécifique de CD19	Novartis	Leucémie aigue lymphoblastique, en rechûte ou réfractaire, patients pédiatriques	Non cliniques et cliniques exploratoires	23/06/2016
KTE-C19 Lymphocytes T autologues transduite par un vecteur rétroviral codant un CAR CD28/CD3-zeta anti-CD19	Kite Pharma	Lymphome diffus à grandes cellules B, en rechûte ou réfractaire après une greffe autologue de CSH	Non cliniques et cliniques exploratoires	26/05/2016

Tableau 3 : Cellules CAR-T bénéficiant d'un programme PRIME.

II.4.2. Spécificité de l'enregistrement : Rôle du Comité for Advanced Therapies CAT

Le Comité for Advanced Therapies (CAT) joue un rôle central dans l'évaluation scientifique des médicaments de thérapie innovante. Il fournit une expertise très spécifique, qui va au-delà des médicaments issus de la biotechnologie classique, et peut impliquer des concepts de bio-ingénierie, de technologie des dispositifs médicaux ou des interventions chirurgicales comme partie intégrante du produit.

Au cours de la procédure d'évaluation, le CAT prépare un projet d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament de thérapie innovante, qu'il envoie au Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Basé sur l'avis du CAT, le CHMP adopte une recommandation. La Commission Européenne rend sa décision finale sur la base de l'avis du CHMP.

Le CAT a également d'autres fonctions. Il établit les recommandations concernant la classification des MTI (sur demande du déposant) dans les phases très précoces du développement (voir chapitre 1.4.2).

Il contribue également à l'élaboration des avis scientifiques pour les demandes concernant les MTI à toutes les étapes du développement. Enfin, il est impliqué dans toute procédure relative aux avis concernant les suivis d'efficacité, la pharmacovigilance, et la gestion des risques. Le CAT fournit ainsi un avis à la demande du CHMP sur tout dossier nécessitant une expertise sur les MTI.

Enfin, il fournit à la demande de la Commission Européenne l'expertise et des conseils scientifiques pour toutes les initiatives liées au développement de médicaments et de thérapie innovante.

L'évaluation d'un dossier MTI implique l'interaction du CAT avec plusieurs comités et groupes de travail de l'EMA (figure 11). Il s'agit d'un réseau de plus de 3500 experts, avec 4 comités scientifiques (CHMP, CAT, COMPa, PDCOb) et plus de 15 groupes de travail (« working parties »). Certains concernent tous les médicaments, c'est le cas de SAWPc et d'autres sont spécifiques de ce type de thérapies comme le BWPd, le GTWPe ou le CPWPf⁸.



Figure 11: Evaluation d'un dossier MTI en Europe

⁸ a COMP : Committee for Orphan Medicinal Products, comité des médicaments orphelins

b PDCO : Pediatric Committee, comité des médicaments pédiatriques

c SAWP : Scientific Advice Working Party, groupe avis scientifiques

d BWP : Biologics Working Party, groupe médicaments biologiques

e GTWP : Gene Therapy Working Party, groupe thérapie génique

f CPWP : Cell Product Working Party, groupe produits cellulaires



II.5. Accès au marché : comment évaluer cette technologie ?

II.5.1. L'accès au marché des médicaments : une compétence nationale

Pour l'organisation mondiale du commerce, l'accès au marché représente les «conditions ainsi que les mesures tarifaires et non tarifaires convenues par les membres pour l'admission de produits spécifiques sur leurs marchés»(56). S'agissant du médicament il s'agit de permettre aux industriels de commercialiser un produit dans les meilleures conditions (dans le cadre d'un marché remboursé) ce qui tend à se restreindre, au vu des limitations budgétaires sur les produits pharmaceutiques dans le cadre de la maîtrise des dépenses de santé.

La réglementation européenne impose des règles harmonisées concernant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments. Toutefois, les dépenses de santé et l'accès au marché restent une compétence nationale. Afin d'empêcher que les mesures nationales ne soient un obstacle à la libre circulation des marchandises en Europe, depuis 1989, la Directive 89/105/CEE, dite de transparence(57), impose aux Etats membres un cadre réglementaire pour la fixation des prix. Depuis, les systèmes de prix et de remboursement se sont complexifiés créant des disparités entre les états membres, très réticents à perdre le contrôle sur un secteur correspondant souvent à une part importante du budget national alloué à la santé.

Les médicaments de thérapie innovante n'échappent pas à ce constat. Ainsi, les MTI rencontrent un obstacle supplémentaire à la commercialisation dans un contexte où les payeurs font preuve d'exigences accrues face à des coûts parfois élevés de l'innovation, par le biais de mécanismes de régulation et d'évaluation de plus en plus contraignants dans les pays européens et notamment en France.

Nous allons dans un premier temps décrire le système d'évaluation et d'accès au marché des médicaments en France, nous ferons ensuite un focus sur les médicaments de thérapies innovantes et ensuite nous nous intéresserons particulièrement aux cellules CAR-T : que valoriser dans cette technologie ? Quelles sont les voies de financement possibles ? Peut-on envisager des contrats et mécanismes innovants pour ces médicaments « atypiques » ? C'est à ces questions que les payeurs et régulateurs du système de santé français seront confrontés dans les mois et années à venir.

II.5.1.1 Processus d'évaluation et d'accès au remboursement en France

L'évaluation médico-technique des produits de santé est une compétence française mais des travaux et réflexions sont en cours pour tendre vers une réflexion européenne. A ce jour des réseaux européens tels que EUnetHTA définissent par exemple des référentiels d'évaluation et organisent des avis scientifiques précoces avec les industriels.

II.5.1.1.1. Evaluation médico-technique et médico-économique par la HAS

Après obtention de l'AMM, afin de pouvoir être éligible au remboursement, l'industriel doit solliciter pour son médicament une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (L.162-17 du CSS) (58) et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (L.5123-2 du CSP) (59) auprès du Ministère des Solidarités et de la Santé.

L'inscription sur ces listes est conditionnée par l'évaluation du médicament par la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui rend son avis sur le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

A. Le Service Médical Rendu

Le SMR prend en compte plusieurs aspects tels que la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné, son efficacité et ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles, l'existence d'alternatives thérapeutiques, le caractère préventif, curatif ou symptomatique de celui-ci et également de son intérêt pour la santé publique (60). Son appréciation, qui a lieu tous les cinq ans au maximum dans le cadre de la réévaluation quinquennale, permet à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) de fixer le taux de remboursement du médicament comme décrit ci-dessous.

Niveau de SMR	Taux de remboursement
Majeur ou important	65 ou 100%*
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	Pas de remboursement

Tableau 4: Niveaux de SMR et taux de remboursement fixé
*100% dans certaines conditions : Affection longue durée, Liste en sus...

B. L'Amélioration du Service Médical Rendu

L'ASMR est un critère évaluant le progrès thérapeutique apporté par le médicament par rapport aux autres stratégies disponibles sur le marché. Il intervient dans la fixation du prix des médicaments remboursables.

Plusieurs niveaux d'amélioration ont été défini : majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V).

C. Place de l'efficience et rôle de la CEESP

D'après la HAS : « Pour garantir la pérennité du système de santé fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective des soins de santé, des choix en matière d'allocation des ressources doivent être faits. »

La France a par conséquent décidé d'intégrer l'efficience comme critère de fixation du prix des produits de santé. Depuis la définition par le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012 des rôles de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), l'efficience constitue donc dans certaines conditions une étape supplémentaire vers l'accès au marché.(61)

Ainsi pour toute demande d'inscription ou de renouvellement une étude médico-économique doit être fournie par l'industriel au dossier d'évaluation lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

-sollicitation d'une ASMR I, II ou III (revendication d'un traitement innovant)

-le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de « son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant de son prix ». Cette condition est remplie si le chiffre d'affaire prévisionnel après deux ans de commercialisation du médicament évalué est supérieur à 20 millions d'euros.

L'évaluation médico-économique est réalisée par la CEESP qui émettra un avis d'efficience en parallèle de l'avis médico-technique émis par la CT.

La CEESP peut émettre dans son avis des réserves méthodologiques liées à des non-conformités aux recommandations.

Il existe trois types de réserves :

- réserve mineure (-)
- réserve importante (+)
- réserve majeure (++)

La réserve majeure invalide l'étude et conduisent la CEESP à ne pas se prononcer sur l'efficience du produit de santé évalué.

Concernant les médicaments de thérapie innovante en France, il n'y a encore aujourd'hui aucun avis d'efficience délivré par la CEESP.

Une fois l'évaluation par la CT et éventuellement par la CEESP réalisée, la HAS transmet ses avis à l'UNCAM qui est responsable de la fixation du taux de remboursement, selon les critères vus précédemment, ainsi qu'au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) responsable de la fixation du prix après négociation avec l'industriel.

II.5.1.1.2. Fixation et régulation du prix des médicaments en France

A. Rôle du CEPS

En France les prix des médicaments sont négociés par le Comité Economique des Produits de Santé (prix initial et baisses conventionnelles), administrés (publiés au Journal Officiel), puis régulés a posteriori (régulation financière : conventionnelle et législative).

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie. Il a pour mission de contribuer à l'élaboration de la politique économique des produits de santé en fixant les prix des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge par l'assurance maladie. Il est en charge également du suivi périodique des dépenses afin de s'assurer que celles-ci soient compatibles avec le respect de l'objectif national de dépense d'assurance maladie (ONDAM).

Pour mener à bien cette mission le CEPS peut conclure avec les industriels des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des laboratoires concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, ainsi que sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles.



B. Les critères de fixation des prix

Selon l'article L.162-16-4,(62) la fixation du prix des médicaments tient compte de plusieurs critères (figure12) :

- l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ;
- l'évaluation médico-économique le cas échéant ;
- le prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- les volumes de vente prévus ou constatés ;
- les conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

Le prix est donc principalement déterminé sur les recommandations de la CT. En effet, l'avis de transparence renseigne le comité sur la plus-value du médicament évalué par rapport à ses comparateurs pertinents, sur sa population cible et sur les conditions prévisibles et réelles de son utilisation.

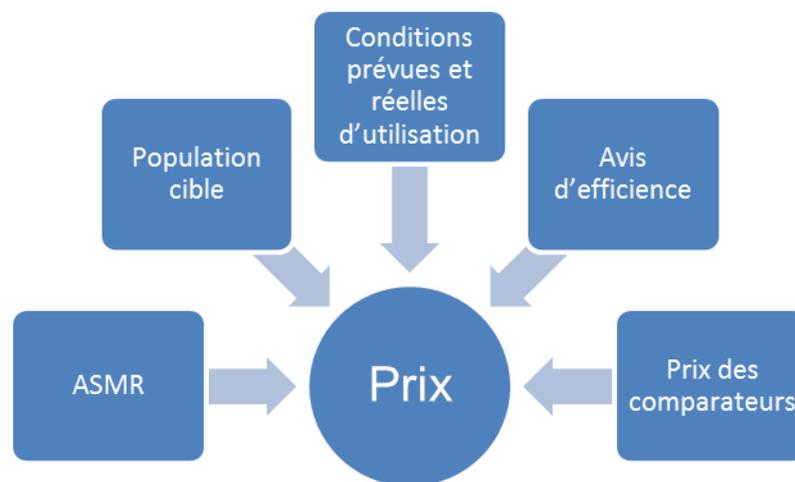


Figure 12 : critères de fixation du prix en France

Impact de l'ASMR sur le prix

En fonction du niveau d'ASMR du médicament évalué, il existe plusieurs possibilités :

- pour les médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), l'accès au remboursement est conditionné à l'apport d'économies dans le coût de la prise en charge des pathologies concernées. A défaut, ces médicaments ne peuvent être pris en charge par la collectivité.
- pour les médicaments améliorant le service médical rendu, le prix fixé par le CEPS va alors dépendre de l'importance de cette amélioration en distinguant les médicaments apportant une amélioration mineure (ASMR IV) des médicaments que l'on peut qualifier d'innovants (ASMR I, II et III).

Les accords-cadres prévoient que le prix des médicaments ayant obtenu une ASMR de niveau I à III ne soit pas inférieur au prix le plus bas parmi les quatre principaux marchés européens comparables (Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne et Italie) : on parle de corridor européen de prix.



Impact de l'évaluation médico-économique

Par ailleurs cette garantie de prix européen n'est valable que si l'avis d'efficience de la CEESP ne rend aucune réserve majeure, dans le cas où une étude médico-économique est soumise et nécessaire.

Les accords-cadres

Afin de définir les modalités de négociation des prix des médicaments remboursés, un accord-cadre est signé entre le CEPS et Les Entreprises du Médicament (LEEM). Le LEEM est le syndicat qui regroupe les entreprises du secteur de l'industrie pharmaceutique en France. Il compte aujourd'hui plus de 260 entreprises adhérentes réalisant près de 98% du chiffre d'affaires total du médicament en France.(63)

Le dernier accord-cadre a été signé en janvier 2016, cet accord triennal permet, par rapport au précédent des avancées notamment pour :

- « renforcer la place de l'analyse médico-économique afin de mieux déterminer le juste prix des médicaments, en particulier des plus innovants ;
- garantir que la prise en charge des médicaments intervienne dans le respect de leurs indications ;
- accélérer l'arrivée des nouveaux médicaments et des biosimilaires en créant des dispositifs rapides d'accès au marché ;
- pouvoir prendre en compte les investissements en recherche et développement ou en production des entreprises en Europe, dans la politique de fixation des prix. »(64)

Ainsi l'accord-cadre 2016-2018 constitue l'un des outils essentiels de la politique du médicament menée par les pouvoirs publics, définie notamment dans la lettre d'orientation des ministres chargés de la santé et de l'économie. La priorité est donnée aux relations conventionnelles avec les industriels : c'est-à-dire favoriser les décisions négociées.

Le CEPS a la possibilité d'ajouter des clauses à la détermination du prix des médicaments. Il peut s'agir d'accords prix-volume, de conditions de respect de la posologie figurant dans l'AMM ou encore de clauses relatives au coût de traitement journalier (CTJ) moyen.... Dans ce cas, les prix faciaux publiés ne reflètent pas le réel coût de prise en charge de ces médicaments par la collectivité.

Nous reviendrons plus bas sur ces clauses ainsi que sur des contrats et accords possibles pour réguler la tarification des cellules CAR-T.

II.5.1.2 Etat des lieux de l'accès au remboursement des MTI en France

On assiste à une contradiction entre des mécanismes de développement incitatif (ex: six MTI sous le programme PRIME) et un accès au remboursement malgré tout très limité en Europe.(65) Seul le produit Strimvelis est commercialisé et remboursé, uniquement en Italie. En effet huit MTI ont obtenu une AMM au cours des dernières années en Europe (tableau 5), parmi eux seulement trois, Glybera®, Chondrocelect® et Holoclar®, ont été évalué par la Commission de Transparence de la HAS, certains ayant vu leur AMM interrompue. Finalement seul Holoclar a bénéficié d'un avis favorable au remboursement puisque la HAS lui a accordé un SMR suffisant ainsi qu'une ASMR de niveau IV.

MTI	AMM	Description	Indication	France	Allemagne	Italie	Espagne	UK	
Gkybera	octobre 2012	Alipogen tiparvec 1ère thérapie génique approuvée	Déficience en lipoprotéine lipase + pancréatite (adulte)	✗	✗	⊘ ✗	NC ✗	NC	
Holoclar	février 2015	Cellules autologues humaines et épithéliales de la cornée cultivées ex-vivo	Brûlures oculaires modérées à sévères (adulte)	NC ASMR IV P&R en	Procédure Hospitalière ✗	NC P&R en cours	NC	NC	
Imlygic	décembre 2015	Talimogene laherparepvec	Mélanome non résecable métastatique (adulte)	NC	✗	⊘ ✗	NC	Recommandé (Patient Access Scheme)	
Strimvelis	mai 2016	cellules CD34+ autologues exprimant l'ADA	Immunodéficience liée à (-) adénosine désaminase	NC	NC Autorisé	Utilisation hospitalière paiement au résultat	⊘ ✗	NC	
Zalmoxis	août 216	Lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés	Adjuvant pour patients à haut risque cancer hémato lors de greffe MO (adulte)	Commercialisé dans aucun pays					
MACI	juin 213	Chondrocytes autologues cultivés sur matrice	Cartilage épais anormal du genou (adulte)	AMM interrompue Sept 2014 due à la fermeture du site de production					
Provenge	septembre 2013	Cellules mononucléaires autologues activées	Cancer prostate métastatique a- ou peu symptomatique (chimio non indiqué)	AMM interrompue Mai 2015 pour raison commerciale par le fabricant					
Chondroelect	octobre 2009	Cellules de cartilage autologues cultivées en ex-vivo	Cartilage du condyle fémoral du genou symptomatique (adulte)	AMM interrompue Novembre 2016					

Evalué ou en cours d'évaluation

Non évalué

NC non commercialisé

⊘ Non autorisé

✗ Non remboursé

Tableau 5 : De nombreux echecs dans l'accès au marché des MTI en Europe et en France.
Dellamano R, ATMPs in Europe 8 years on: What is the path to market access so far?

A. Chondroelect :

Chondroelect® (développé par la société Tigenix) a obtenu en octobre 2009 une AMM européenne. Il s'agit alors du premier médicament de thérapie cellulaire et plus particulièrement de thérapie innovante ayant une AMM en Europe.

Ce médicament est indiqué dans la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou, chez l'adulte.

Un an après l'obtention de son AMM, en octobre 2010 la CT rend un avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Le SMR est alors considéré comme insuffisant dû à une efficacité clinique non démontrée. De plus, Chondroelect® est considéré comme ayant un impact négatif sur le système de santé car nécessite au minimum deux hospitalisations (arthroscopie, biopsie et arthrotomie).

Près de 3 ans plus tard, en mai 2013, la CT réévalue le dossier (66) suite à une deuxième demande d'inscription soumise avec des données cliniques à 60 mois, des nouvelles analyses en sous-groupe, une revue bibliographique ainsi que des données issues d'un programme d'étude compassionnel. Cette fois, la robustesse des résultats d'efficacité est remise en cause du fait de l'effectif limité et de l'absence de démonstration d'une supériorité clinique par rapport au comparateur avec des contraintes en termes d'organisation des soins. Les nouvelles données soumises sont considérées comme non démonstratives de l'efficacité du Chondroelect®. Concernant la tolérance, l'avis met également en évidence le grand nombre d'effets indésirables bien que sans gravité.

Il s'agit une nouvelle fois d'un avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.(67)

Les données présentées provenaient essentiellement d'un essai clinique comparatif de non infériorité : la quantité d'effet démontrée était tout simplement trop faible pour que ce

médicament présente un intérêt pour la collectivité par rapport à son comparateur, la microfracture.

Ce premier échec démontre que les critères d'évaluation de la CT sont les mêmes que pour un médicament « non MTI » d'une part et que d'autre part bien que les données présentées proviennent d'un essai de phase III randomisée, la CT est attentive à la robustesse des résultats et l'efficacité clinique démontrée par rapport à l'existant. Il faudra des résultats suffisamment intéressants pour que la collectivité prenne en charge une thérapie de ce type, quel que soit l'avancée technologique qu'elle représente.

Ainsi la CT conclut dans son dernier avis:

« Compte tenu de ces éléments, bien que la Commission considère qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, la Commission considère, au regard de ses critères d'évaluation, que le service médical rendu par ChondroCelect est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM. »

B. Glybera :

Glybera® est indiqué chez les patients adultes souffrant de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) entraînant des crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides.

Glybera® est le premier médicament de thérapie génique autorisé en Europe. Il a obtenu après 2 ans d'évaluation une AMM sous circonstances exceptionnelles en 2012. S'agissant d'une pathologie rare, Glybera® a également obtenu une désignation orpheline.

Glybera® a été évalué par la CT en novembre 2015, les données d'efficacité présentées reposaient sur 3 études interventionnelles prospectives, ouvertes, non comparatives.

Un effet modeste sur les triglycérides et les pancréatites a été observé sans maintien de cet effet à moyen et long terme (retour à l'état initial des taux de triglycérides un an après l'injection) et une hétérogénéité de la réponse thérapeutique inter-patient.

Il persistait également des incertitudes sur la tolérance à court et moyen terme de cette thérapie génique.

La CT a alors rendu un avis défavorable en considérant que le SMR de Glybera® était insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.(68)

Dans ce cas, la robustesse des données cliniques présentées est mise en cause : il s'agissait seulement d'études prospectives non comparatives et les faibles effets cliniques démontrés ne justifient pas l'accès au remboursement, malgré le fait que la pathologie soit orpheline et malgré une absence de comparateur pertinent.

C. Holoclar

Holoclar® composé de cellules épithéliales cornéennes humaines autologues est un médicament de thérapie cellulaire. Holoclar® a obtenu son AMM en février 2015 pour l'indication suivante : traitement chez l'adulte de la déficience en cellules souches limniques (DCSL) modérée à sévère (définie par la présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée, avec atteinte de la cornée centrale et une acuité visuelle sévèrement altérée), unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques.

Les données présentées provenaient de trois études rétrospectives non comparatives multicentriques portant sur des patients traités pendant la période 1998-2007 et suivis jusqu'en 2010, ainsi que sur 4 publications rapportant des données et analyses complémentaires. Ces données rapportent un succès d'implantation d'environ 70% et une amélioration, bien qu'hétérogène, de l'acuité visuelle des patients.

La commission a accordé à Holoclar® en juillet 2016 un SMR important dans les atteintes bilatérales uniquement (restriction par rapport à l'AMM) et une ASMR de niveau IV.(69)

Il s'agit là du premier médicament de thérapie innovante accédant au remboursement en France. Hors plus d'un an après l'avis de la CT le prix d'Holoclar® n'a toujours pas été publié au Journal Officiel. Comme nous le verrons ultérieurement, une ASMR de niveau IV pourrait exclure l'éligibilité du médicament à la liste en sus et ainsi poser des problèmes quant à son financement. En effet cette problématique pourrait également être rencontrée pour les thérapies par cellules CAR-T.

Ce dernier exemple démontre que l'accès au remboursement d'une thérapie cellulaire est possible avec un dossier présentant des données d'efficacité prometteuses, dans une pathologie relativement rare et grave malgré la nature non comparative et hétérogène de ces preuves cliniques. Il est à noter qu'en dépit d'essais cliniques comparatifs randomisés, les études présentées dans ce dossier bénéficient d'un recul important (plusieurs années), notamment en termes de tolérance.

D. Quels enseignements tirer de ces cas français ?

En premier lieu la principale information fournie par l'évaluation de ces médicaments de thérapie innovante est que l'accès au remboursement nécessite des données cliniques bien plus solides que celles pour l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché et notamment des données comparatives.

On constate également qu'il n'existe pas de système d'évaluation spécifique pour ce type de traitements, aucune voie adaptative ou processus particulier : les critères de la commission de transparence sont les mêmes que pour un médicament « classique ».

Ceci peut donner lieu à un refus pur et simple de l'accès au remboursement avec la fixation d'un SMR insuffisant, c'est le cas de Glybera® et Chondrocelect® ou bien déboucher sur une problématique de financement dans le cas de l'octroi d'une ASMR de niveau IV, pouvant exclure dans certaines conditions la possibilité d'inscription du médicament sur la liste en sus. De plus, d'après la lettre d'orientation ministérielle du 17 août 2016, une ASMR IV mineure (de niveau IV), « *ne doit pas entraîner d'augmentation des dépenses dans le coût de traitement, défini par rapport au coût net du comparateur le moins cher, pour cette indication.* » C'est-à-dire présenter un prix inférieur au traitement de référence existant, dans le cas des CAR-T, se plaçant en dernière ligne, la question du comparateur est complexe.

C'est donc bien le niveau et la qualité des preuves qui, en apparence, conditionnent l'évaluation, l'accès au remboursement et le financement des médicaments : les industriels développant les cellules CAR-T devront anticiper ces besoins et fournir des données dont la rigueur méthodologique et la quantité d'effets permettront d'éviter l'impasse du refus d'accès au remboursement.

II.5.1.3 Exemple réussi d'accès au marché en Europe : Strimvelis en Italie

Parallèlement à ces échecs nombreux en Europe, le cas de Strimvelis représente le premier succès dans l'obtention d'un prix et d'un remboursement pour une thérapie génique.

Un médicament de thérapie génique indiqué dans une pathologie orpheline

Le médicament de thérapie innovante Strimvelis, développé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) en collaboration avec la fondation Téléthon italienne et le l'hôpital San Raffaele à Milan, a obtenu une AMM en mai 2016. Le processus de traitement des patients est similaire à celui des cellules CAR-T autologues puisqu'il s'agit d'une thérapie cellulaire et génique autologue, cela constitue donc un point de comparaison intéressant.

Strimvelis est indiqué chez les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), pour lesquels il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponible. Il s'agit d'une pathologie très rare dont la prévalence se situe entre 1 et 9 patients pour 1000000.

Sans traitement, le DICS-ADA de la petite enfance, également communément appelée « maladie des bébés bulles » conduit à un décès précoce.(70)

Strimvelis a par ailleurs obtenu le statut de médicament orphelin (désignation *UE / 3/05/313*). La population cible est de seulement 15 patients par an en Europe (sources : GSK), ce qui représente la principale différence avec les cellules CAR-T pour lesquelles plusieurs dizaines ou centaines de patients sont éligibles dans les indications principales, à savoir les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes non hodgkiniens agressifs.

Une procédure proche de celle des cellules CAR-T autologues

Plus particulièrement il s'agit d'une fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase (ADA) humain provenant de cellules progénitrices ou cellules souches hématopoïétiques humaines (CD34+).

Le traitement consiste donc à prélever des cellules souches de la moelle épinière de l'enfant malade, les modifier génétiquement puis les réinjecter, afin de permettre au patient de produire l'enzyme déficitaire : ce mécanisme est comparable à celui des cellules CAR-T.

Les patients sont également pré-traités par une chimiothérapie de conditionnement.

Des données d'efficacité et de tolérance convaincantes

Les données cliniques ayant permis l'enregistrement étaient non comparatives et portaient sur 18 enfants traités. Les résultats ont été spectaculaires puisqu'une survie de 100% à 3 ans a été observée dans l'essai clinique dont 92% de survie sans évènement.

Des données à plus long termes démontrent 100% de survie sans transformation leucémique dont 82% de survie sans évènement pour un suivi médian de 6.9 ans (2.3-13.4 ans)(71)

En termes de tolérance des infections ont été observées dans 100% des cas, principalement des voies respiratoires hautes et gastro-intestinales, par ailleurs aucune transformation leucémique n'a eu lieu.

Un prix élevé et un centre de soin unique en Europe

Le laboratoire GSK a fait le choix de ne traiter les patients que dans un seul centre en Europe : Strimvelis sera uniquement administré à Milan (Hôpital St Raphael), un choix justifié notamment par le besoin d'un « environnement spécialisé » et la faible population cible. Les patients des 28 pays de l'Union Européenne pourront être traités dans le cadre d'un système de soins transfrontaliers (conformément à la directive 2011/24/UE(72) sur l'application des droits des patients en matière de soins de santé). Ce texte précise les règles relatives à l'accès aux soins de santé dans un autre État membre de l'Union, et notamment en matière de remboursement. Le pays d'origine de ces patients doit en supporter le coût.

Un seul site de production a été approuvé, il s'agit de l'entreprise de biotechnologie Molmed, basée à proximité immédiate de l'Hôpital St Raphael.(73)

L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), l'agence italienne des médicaments, a accepté en juillet 2016 de rembourser ce traitement au prix facial de 594 000 euros(74). Ceci est néanmoins nettement inférieur au coût de l'enzymothérapie de substitution à long terme injectée chaque semaine, estimé à 3,6 millions d'euros sur 10 ans.(75) Ce prix unique est valable quelque soit le pays d'origine du patient, il est assorti d'un contrat de performance garantissant un paiement au résultat et en plusieurs versements(65), on ignore en revanche les termes précis de ce contrat.

Un accès au marché rapide permis par la qualité des données cliniques

Le très court délai (3 mois) entre l'approbation du traitement par l'EMA et l'accord de prix et de remboursement délivré par l'AIFA en Italie illustre la qualité du développement clinique et l'impact des données basées sur de la survie à long terme.

En effet tous les patients dont les données appuyaient la demande d'AMM étaient en vie après un suivi médian de sept ans dans une pathologie pour laquelle la survie est généralement inférieure à un an.

Cela confirme qu'avec une population cible très précise, des données cliniques solides et un prix cible réaliste, il est possible d'obtenir rapidement un remboursement pour une thérapie génique, à condition de présenter des résultats à suffisamment long terme.

Bien que les revenus générés par Strimvelis restent relativement limités en raison de la petite taille de la population rejointe, ceci représente une étude de cas réussie à suivre par d'autres développeurs de thérapies géniques et en particuliers de cellules CAR-T.

II.5.2. Obstacles et particularité de l'évaluation médico-technique des cellules CAR-T

Une fois l'AMM européenne obtenue la première étape de l'accès au marché des cellules CAR-T en France sera leur évaluation médico-technique par la commission de transparence de la HAS. Cette évaluation se fera très probablement sur les mêmes données que celles ayant servies à l'enregistrement.

L'évaluation de la HAS conditionnant le remboursement et les négociations des prix via le SMR d'une part et l'ASMR d'autre part, l'appréciation qui sera faite de ces données est bien entendu capitale.



II.5.2.1 Données satisfaisantes et évaluation cliniques : le premier défi pour l'accès au marché de cellules CAR-T

Les données des essais présentés comme pivots par les laboratoires développant des cellules CAR-T et soutenant leur enregistrement sont pour le moment très prometteuses par leurs résultats mais relativement immatures : quelle en sera leur appréciation par les autorités de prix et remboursement ?

A. Des données d'efficacité et de tolérance prometteuse mais incertaines

Que ce soit dans l'indication des leucémies aiguës lymphoblastiques ou des lymphomes non hodgkiniens agressifs les données cliniques qui seront soumises dans les dossiers de prix et remboursement en France sont principalement celles des essais cliniques que nous avons présentés aux chapitres I.2.2.3 et I.2.3.3.

Il s'agit en l'occurrence d'essais cliniques de phase II, non comparatifs, dont les designs sont assez similaires : leur critère primaire est basé sur la rémission de la maladie à 6 mois et les critères secondaires sur la survie sans rechute et la survie globale.

Ces critères sont atteints d'après les résultats intermédiaires présentés, les études sont un succès et les résultats en termes de rémission et de survie sans rechute sont largement supérieurs à ce qui est habituellement observé à ces stades de la maladie (tableau 6).

En revanche la relative immaturité de ces données représente le principal obstacle : l'objectif du traitement par cellules CAR-T est principalement curatif, les données d'efficacité disponibles soutiennent cette hypothèse mais la faible durée de suivi les accompagnant rend difficile sa confirmation.

Tableau 6 : principaux résultats disponibles des études de phase II de Novartis et Kite Pharma

Etude	Indication	Laboratoire	Résultats disponibles				Pronostic actuel des patients*
			Critère primaire	Critères secondaires	Tolérance	Suivi médian	
Eliana	LAL pédiatrique	Novartis	CR:83% à 3 mois	RFS: 75% à 6 mois (estimé) RFS: 64% à 12 mois (estimé) Survie: 89% à 6 mois (estimé) Survie: 79% à 12 mois (estimé)	47% de CRS grade 3-4 Pas de décès	8,8 mois	Décès en 4 à 6 mois Moins de 10% de survie à 5 ans
Juliet	LDGCB	Novartis	ORR:45% à 3 mois CR:37% à 3 mois	RFS: 79% à 6 mois (estimé) Médiane de survie non atteinte	26% de CRS grade 3-4 Pas de décès	3,7 mois	CR:8% Survie médiane: 4,4 à 6,6 mois Survie à 1 an: 23% Survie à 2 ans: 16%
Zuma-1	LNH agressif (80% LDGCB)	Kite Pharma	ORR:44% à 8,7 mois CR:39% à 8,7 mois	PFS: 5,9 mois Médiane de survie non atteinte Survie de 80% à 6 mois	13% de CRS grade 3-4 Pas de décès	8,7 mois	

*Crump M, et al. *J Clin Oncol* 34. 2016 (suppl; abstr 7516)

Van den Neste E, et al. *BMT*. 2016;51:51-57

Satwani et al. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13.2 (2007): 218-27

Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult, Ronson et al, *Cur Onc Rep* 2016

SCHOLAR-1 study, ASCO 2016

Ce type de données prometteuses, basées sur des résultats intermédiaires et/ou sur des données non comparatives permettent d'évaluer une balance bénéfice risque favorable et par conséquent l'obtention d'une AMM mais le caractère incertain des résultats orientera probablement les autorités vers une AMM conditionnelle, dans l'attente de données plus matures.

B. Des données comparatives inexistantes

Outre la preuve d'un rapport bénéfice risque favorable, des données comparatives doivent être soumises dans le dossier de demande d'inscription au remboursement. Ainsi, afin de déterminer l'apport clinique du nouveau médicament, la CT évalue le produit versus un comparateur. En théorie, cette démarche n'est pas différente pour les cellules CAR-T.

S'agissant de situer le médicament par rapport aux autres traitements disponibles, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est le deuxième critère évalué par la Commission de la Transparence. Cette évaluation aura un impact direct sur la détermination et la négociation du prix du médicament. Ainsi, concernant les cellules CAR-T la fourniture par l'industriel d'une preuve même indirecte de l'amélioration et du progrès apporté par le nouveau traitement serait en faveur d'une ASMR élevée.

En l'absence d'essais cliniques comparatifs, la comparaison avec la pratique standard reste la méthode la plus pertinente. Cependant les pratiques peuvent être très variables d'un centre à un autre ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Il conviendra à l'industriel de fournir des données du type « analyse de données historiques », revue de la littérature, ou éventuellement méta-analyse en réseau, afin de permettre d'évaluer, non sans biais, la quantité de l'effet des cellules CAR-T. Une critique des faiblesses méthodologiques de ce type de comparaison sera également un élément important du dossier.

Si l'on s'intéresse aux évaluations antérieures rendues par la CT depuis les 5 dernières années pour des traitements indiqués en oncologie, après leur obtention pour certains d'une AMM conditionnelle, on observe que l'octroi d'une ASMR de niveau III est possible, et notamment sur la base de données non comparatives (tableau 7).

Un point de comparaison intéressant sera par exemple la spécialité BLINCYTO dont l'évaluation par la CT s'est faite sur deux essais de phase II non comparatifs, en l'attente de résultats de phase III, plus robustes.

DCI	Spécialité	Indication	Date de l'avis de la CT	Données disponibles	ASMR
Blinatumomab	BLINCYTO	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	2016	2 études de phase II non comparatives	III
Crizotinib	XALKORI	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	2013	1 étude de phase III comparative	III
Brentuximab vedotin	ADCETRIS	Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) ; Lymphome Hodgkinien	2013	2 études de phase II non comparatives	III
Everolimus	VOTUBIA	Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	2012	1 étude de phase II et les résultats intermédiaires d'une étude de phase III	III

Tableau 7 : Exemple de traitements anti-cancéreux ayant obtenus une AMM conditionnelle

II.5.2.2 Impact de l'évaluation médico-économique dans l'accès au marché des MTI

Appliquée à la santé, l'évaluation médico-économique permet une analyse comparative des coûts et des conséquences des stratégies thérapeutiques, l'objectif de cette démarche étant la recherche de l'efficacité en vue d'une allocation optimale des ressources. La décision de remboursement est en France indépendante de l'avis d'efficacité mais peut conditionner les négociations de prix.

L'évaluation médico-économique probablement favorable aux CAR-T

A la HAS, la CEESP en charge de l'émission de l'avis d'efficacité validera le ratio coût-efficacité incrémental (RDCR : ratio différentiel coût-résultat) et la conformité méthodologique de l'analyse présentée par l'industriel. Il s'agit de comparer entre deux stratégies de santé l'estimation de la quantité de ressources mobilisées pour gagner une unité de santé (année de vie ajustée ou non sur la qualité de vie). Pour y parvenir deux types d'analyse de coût sont utilisés :

- Les analyses de coût-efficacité étudient les coûts et conséquences en termes de santé des stratégies thérapeutiques exprimées par exemple en années de vie sauvées, nombre de jours sans maladie, ou survie sans événement.
- Les analyses de coût-utilité intègrent une dimension de qualité de vie dans l'analyse. Le QALY (Quality Adjusted Life Year) intègre la durée de vie et la qualité de vie.

Comme nous l'avons vu au chapitre II.5.1.1.1, un dossier médico-économique est obligatoire si les conditions suivantes sont réunies :

-la sollicitation par l'industriel d'une ASMR I, II ou III

-si le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de « son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant de son prix ».

Concernant l'impact significatif sur les dépenses de santé, une évaluation par la CEESP est requise dès lors que le chiffre d'affaires TTC prévisionnel après deux ans de commercialisation est supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels, toutes indications confondues.

Dans tous les cas, pour des traitements comme les cellules CAR-T dont le coût d'acquisition est très élevé mais permettant d'obtenir des bénéfices cliniques importants sur un horizon temporel de plusieurs dizaines d'années, la démonstration de l'efficacité sera un argument très en faveur de l'industriel lors des négociations de prix.

Les développeurs de cellules CAR-T devront donc anticiper les besoins nécessaires à la mise en place de ces études et à la démonstration de l'efficacité de leurs produits.

Une anticipation nécessaire des besoins et de la collecte des données

Les cellules CAR-T arrivent donc sur le marché à une période où le recours à l'évaluation économique prend de plus en plus d'importance. Les développeurs doivent ainsi être prêts à fournir des données économiques comparatives (principalement concernant les événements coûteux tels que les hospitalisations ou certains traitements concomitants) ainsi que des

données de qualité de vie. Le design des études devra être réfléchi en ce sens afin que les données économiques et de qualité de vie constituent des critères d'évaluation.

Les industriels doivent également envisager de recueillir des données sur les économies au long terme réalisées sur les dépenses de santé ainsi que l'impact élargi sur la société. Une adaptation des modèles médico-économiques sera nécessaire avec le choix d'un horizon temporel adapté et argumenté pour prendre en compte le modèle de traitement « one shot » très coûteux présentant des bénéfices à long terme.

Les autorités seront très attentives à ces dernières données car elles constituent l'argument principal différenciant les cellules CAR-T des autres thérapies.

Cas du Royaume uni

Au Royaume Uni le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) utilise l'Health Technology Assessment (HTA) pour recommander ou restreindre l'utilisation d'un produit. L'analyse médico-économique est donc au centre de la décision. Pour évaluer l'efficacité des produits le NICE réalise des études de coût-efficacité et de coût-utilité à partir des données cliniques et économiques. Il s'appuie sur les coûts/QALY avec depuis 2004, la détermination d'une valeur seuil d'efficacité comprise entre £20,000 et £30,000/QALY. De plus d'autres critères sont venus depuis quelques années pondérer cette valeur. En 2009, l'introduction du critère fin de vie demandait au comité d'évaluation du NICE de considérer l'impact d'une pondération plus importante du QALY en phase terminale de la pathologie, en valorisant le gain d'espérance de vie apporté par l'intervention de santé par une qualité de vie supposée identique à celle d'un individu en bonne santé du même âge(76). Depuis 2014, le fardeau de la maladie ainsi que l'impact sociétal peuvent modifier certaines décisions prises suite à l'analyse coût-résultat.

Une étude menée par le NICE sur l'évaluation future des cellules CAR-T montre que le cadre méthodologique du NICE est applicable aux thérapies régénératives et cellulaires(77).

Concernant plus particulièrement les CAR-T les coûts d'acquisition très élevés seraient considérés efficaces au regard de l'apport clinique et de l'efficacité attendue du produit.

II.5.3. Pistes de réflexions sur le prix et remboursement des cellules CAR-T en France

II.5.3.1 Que valoriser dans le processus de traitement ?

Une question importante et fondamentale se pose : celle de la valorisation du traitement proposé par l'industriel. A la différence d'un médicament « classique » dont la forme commercialisée est simplement un conditionnement contenant une ou plusieurs unités thérapeutiques, le traitement par cellules CAR-T s'apparente plus à un processus mettant en jeu plusieurs acteurs. (Voir figure 13)

Il convient donc de préciser le champ de ce processus qui sera valorisé et tarifé par la suite.

Plusieurs hypothèses existent :

Option 1 : valorisation des Lymphocytes T modifiés uniquement :

L'industriel est responsable uniquement de fournir les cellules CAR-T : toutes les autres étapes du processus que sont l'aphérèse, le stockage, le transport (aller-retour) des cellules sont prises en charge par les hôpitaux.

Option 2 : relai de l'aphérèse :

L'industriel est responsable de l'expédition du produit de l'aphérèse vers le site de manufacturing, de la modification des cellules et du retour des lymphocytes T modifiés. Les autres étapes que sont l'aphérèse et le stockage ne sont pas couvertes et sont prises en charge par les hôpitaux.

Option 3 : relai de l'aphérèse et gestion du stockage

L'industriel est responsable de l'expédition du produit de l'aphérèse vers le site de manufacturing, de la modification des cellules, du retour et du stockage des lymphocytes T modifiés. Les autres étapes dont l'aphérèse ne sont pas couvertes et sont prises en charge par les hôpitaux.

Cette option paraît cohérente si l'hôpital n'a pas l'infrastructure de stockage adaptée.

Option 4 : Prise en charge globale

L'industriel est responsable de l'ensemble de la procédure : aphérèse, transport, modification des cellules T et stockage. Le coût de la thérapie couvre donc en plus l'aphérèse et le stockage.

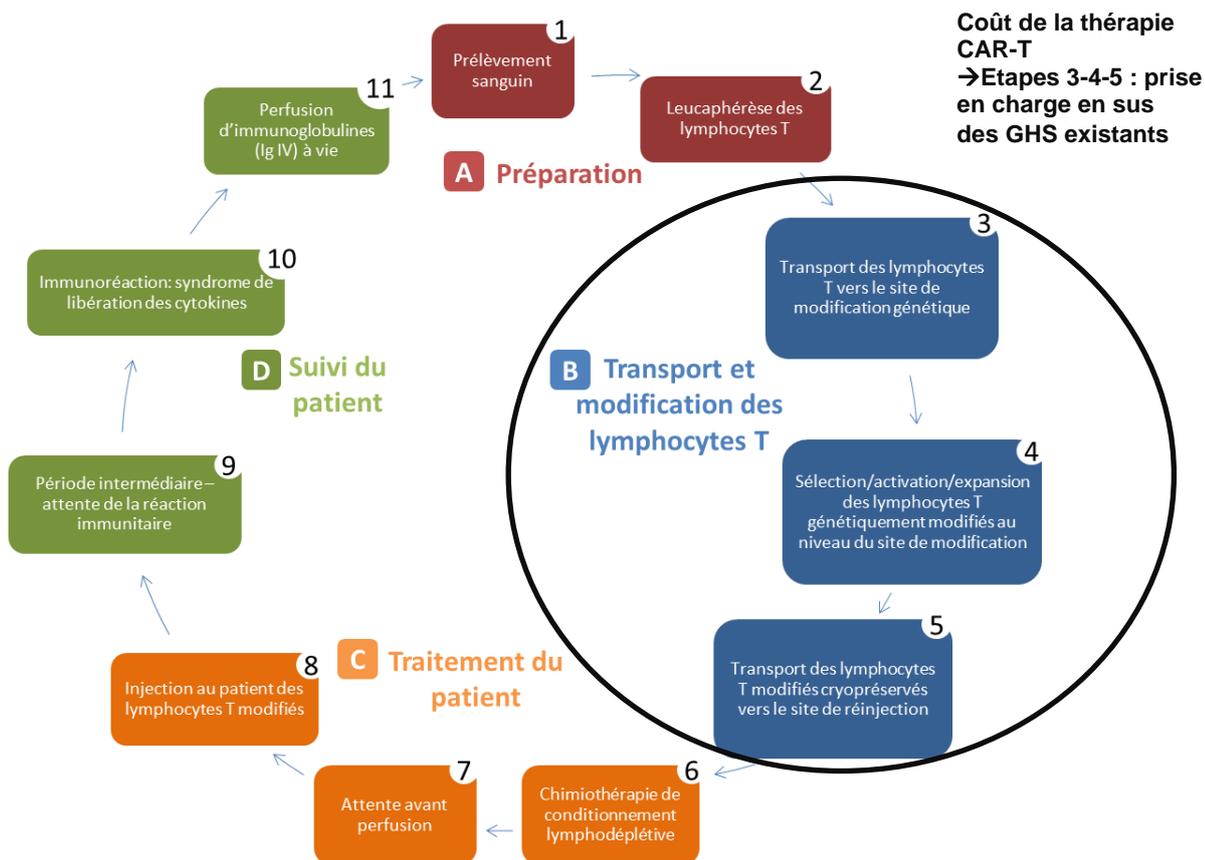


Figure 13: Ensemble du processus de traitement

Les options 2 et 3 paraissent les plus pertinentes en France, en effet l'étape d'aphérèse est déjà prise en charge dans le cadre d'un GHS et il est difficilement concevable d'envisager un

transport géré et financé par l'hôpital. Les laboratoires de modification/expansion des lymphocytes sont à l'heure actuelle rares et le transport devra se faire par avion, parfois sur des distances intercontinentales, dans des conditions de conservation très contrôlées et suivies : la prise en charge globale semble donc être une hypothèse à écarter.

Le traitement à valoriser s'inscrit donc dans une prise en charge proche de celle de la greffe de cellule souche hématopoïétique (tableau 8). Les étapes que sont l'aphérèse, le conditionnement, l'injection des cellules et le suivi post-injection sont déjà tarifées par des GHS existant, ainsi le transport, la modification des cellules et leur mise à disposition dans les conditions nécessaires de qualité et de sécurité seront les parties à valoriser, lors de l'étape de revendication et négociation du prix par l'industriel. Leur financement se ferait alors hors GHS.

Tableau 8 : Traitement par cellules CAR-T : hypothèse de financement en sus des GHS

Etapas du processus			Prise en charge	
	Cellules CAR-T	Greffe de moelle osseuse	GHM	GHS
1 - 2	Prélèvement - Aphérèse	Prélèvement - Aphérèse	Aphérèses sanguines, en séances	1 233,38 €
3	Transport international	NA	Coût des cellules CAR-T, en sus des GHM	
4	Modification/expansion des Lymphocytes T			
5	Transport international et stockage			
6	Conditionnement par chimiothérapie	Conditionnement par chimiothérapie	Chimiothérapie pour leucémie aigüe, niveau 1	2 225,14 €
7	Attente avant injection	Injection des cellules souches	Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 1	12789,65€
8	Injection des cellules CAR-T		Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4	69820,29€
9	Attente de la réaction immunitaire Surveillance du patient	NA	Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques	18 640,92 €
10	Immunoréaction: syndrome de libération des cytokines, syndrome de lyse	Complications aiguës ex: neutropénie fébrile	Prise en charge pouvant être incluse dans les GHM de niveau 3 ou 4 des Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques	
11	Suivi et traitement post-procédure: injections d'immunoglobulines à long terme	Complications chroniques (ex: réaction du greffon contre l'hôte)	Pas de GHM (Hopital de jour)	

II.5.4. La problématique majeure du prix des cellules CAR-T

Un prix unitaire très élevé

Il est évident que l'obstacle le plus important à l'accès au marché de cellules CAR-T sera leur prix. De nombreux experts envisageait un prix d'environ 500000€, cible qui semble réaliste(78) d'après les travaux préliminaires du NICE anglais (The National Institute for Health and Care Excellence) sur l'évaluation des médecines régénératives et thérapies cellulaires. En effet dans son rapport, le NICE anticipe des prix compris entre 400000€ et plus de 600000€ pour des thérapies par cellules CAR-T anti CD19 dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Des tarifs qui semblaient cohérents avec celui de 594000€ obtenu par Strimvelis récemment en Italie, comme vu au chapitre II.5.1.3.

La publication fin août 2017 du prix du CAR-T de Novartis CTL0-19, sous le nom commercial Kymriah représente un premier point d'ancrage : 475 000\$ par traitement (soit environ 399 000€) dans l'indication en leucémie aigüe lymphoblastique pédiatrique.

Dans une logique de rationalisation des ressources et des dépenses allouées à la santé et dans un but de soutenabilité du système, il semble peu envisageable que les payeurs, en l'occurrence le CEPS en France, accordent ce prix sans des garanties ou preuves solides et sans mettre en place une modalité de partage du risque avec l'industriel.

Les preuves cliniques seront au préalable évaluées par la Commission de Transparence de la HAS et les données d'efficacité, bien qu'elles permettront probablement de mettre en avant de gains de santé et des économies au long terme, ne suffiront pas à balayer la problématique d'un coût d'acquisition aussi important.

La principale question soulevée par ce travail est donc la suivante : comment financer un traitement si coûteux dans ce contexte et ce même devant les promesses de cette révolution médicale ? Il est probable que la solution passe par la mise en place de contrats permettant un partage du risque entre l'industriel et le CEPS.

Mais un coût de traitement déjà atteint dans d'autres pathologies « orphelines »

Les coûts d'acquisition évoqués ci-dessus sont à mettre en parallèle avec celui d'autres produits existants déjà sur le marché en France. En particulier avec le coût annuel de traitement de certains médicaments orphelins qui dépasse également plusieurs centaines de milliers d'euros (voir figure 14) pour des populations cibles de quelques centaines de patients. La principale différence étant essentiellement le mode d'action « one shot » du traitement par cellules CAR-T qui implique une dépense très élevée mais théoriquement une seule fois dans la vie du patient. La plupart des autres traitements induisant une chronicité dont résulte des coûts de traitements similaires voire supérieurs selon l'horizon temporel considéré.

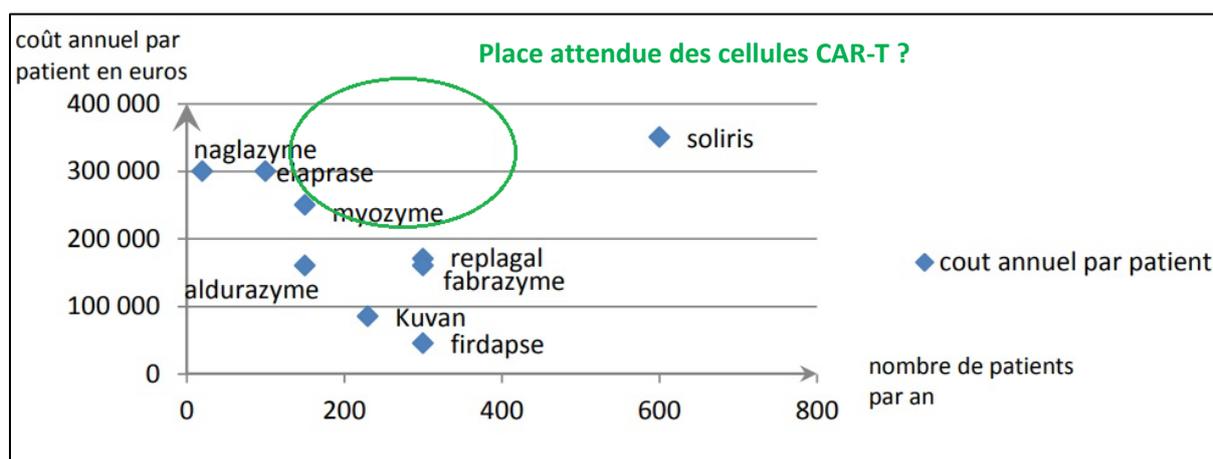


Figure 14 : Estimation du coût annuel par patient en fonction de la population cible⁹

⁹ L'accès aux médicaments orphelins en France : entre besoins des patients, soutien à la recherche et politique de prix. A de Saunier 2012. ; Avis de la HAS ; Biotech Finances.

II.5.5. Schémas innovants pour l'accès au marché des cellules CAR-T

La complexité et le coût de développement des cellules CAR-T combinée à la difficulté d'obtention de certaines conditions nécessaires à la décision de remboursement des médicaments « classiques » nécessitent une approche cohérente mais souple de leur évaluation permettant ainsi leur accès au marché.

L'incertitude concernant l'efficacité en vie réelle, la sécurité à long terme, le retour sur investissement, sont autant d'arguments de non acceptabilité par les autorités de prix et de remboursement. Cependant, l'aversion au risque peut avoir d'importantes conséquences sur le progrès scientifique et l'accès à l'innovation et donc une perte de chance des patients.

Ainsi les industriels développant les cellules CAR-T doivent être prêts à offrir des options tels des contrats de paiement à la performance, de remboursement conditionnel et / ou de paiements échelonnés, que le payeur doit également pouvoir être enclin à négocier.

II.5.5.1 Dispositif d'accès précoce : les ATU

Les ATU et post-ATU permettent en France une continuité de traitement des patients avant l'obtention de l'AMM puis jusqu'à la publication du prix et du statut de remboursement. Ce dispositif unique au monde, que l'on peut qualifier « d'accès précoce » permet donc de générer des données de tolérance et d'efficacité provenant de centres et de patients français : les autorités y seront attentives si des données issues de patients traités par des cellules CAR-T sous ATU sont présentées.

Financement des ATU

Pour les établissements de santé prescripteurs, les coûts des médicaments sous ATU sont désormais pris en charge en sus des GHS d'après l'article L.162-22-7-3 CSS. Jusqu'à la publication de la loi de financement de la sécurité sociale 2017 (LFSS 2017), leur financement dépendait d'une dotation spécifique au titre des Missions Enseignement, Recherche, Référence et Innovation (MERRI).

L'ensemble des prescriptions des médicaments sous ATU ou ayant bénéficié d'une ATU et en attente d'un financement définitif est suivi par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) à travers l'outil FICHCOMP, ce suivi permet donc le remboursement a posteriori.

La LFSS 2017 prévoit dans son article 97 sur la prise en charge des médicaments bénéficiant d'une ATU, que les laboratoires communiquent au CEPS l'indemnité qu'ils ont fixée pour ces médicaments en ATU ou en période post-ATU (entre l'obtention de l'AMM et celle du remboursement, voir plus bas.)(79)

Un mécanisme de remboursement rétroactif du différentiel de coûts entre l'indemnité fixée par le laboratoire pour la période ATU / post-ATU et le prix facial fixé par le CEPS aura alors lieu. Par ailleurs des spécificités de reversement pour les médicaments dont le chiffre d'affaire dépasse les 30 millions d'euros ont été ajoutés à la LFSS 2017 : un plafonnement des coûts annuels par patient à 10000€ en ATU a été introduit.

Ceci constituera alors un premier signal pour le CEPS du tarif envisagé par les industriels pour ce type de thérapie. Il s'agit là pour le laboratoire plus d'un enjeu d'affichage que de trésorerie. Le CEPS rend public ce tarif en actualisant le tableau des indemnités maximales, trois fois par an.

Financement post ATU (dit « article 48 »)

Il s'agit du dispositif pérenne prévu à l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale introduit par l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014.

Lors de l'obtention de l'AMM, l'ATU prend fin et le médicament entre dans un dispositif provisoire dit de « post-ATU ». Ce régime permet d'assurer une continuité d'accès au traitement jusqu'à ce qu'à la fin des négociations de tarif, c'est-à-dire, jusqu'à la publication du prix de la spécialité par le CEPS et son inscription au remboursement par l'assurance maladie. L'accès des patients se fera dans les indications retenues par l'AMM, déclarées sans alternatives thérapeutiques par la HAS.

II.5.5.2 Stratégie de dialogue précoce avec les décisionnaires

Les développeurs ont donc besoin d'établir un dialogue avec les payeurs et les décideurs tôt dans le processus de développement pour évaluer les éléments de preuve clinique et économique nécessaires pour atteindre un accès acceptable et des schémas de remboursement appropriés.

En France plusieurs modalités permettent ce dialogue précoce :

Dialogue précoce avec la HAS

La Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (DEMESP) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place la possibilité de rencontres précoces (RP) avec les industriels et ce pour des médicaments en cours de développement clinique et/ou en vue du dépôt d'une étude médico-économique.

Le développeur peut ainsi solliciter une RP portant sur des questions liées au développement clinique du produit de santé concerné ou une RP conjointe abordant également des questions portant sur la réalisation d'une étude médico-économique, si une évaluation de l'efficacité du produit est envisagée.

Ces rencontres organisées par la HAS sont « optionnelles, non liantes et confidentielles ».

D'après la HAS, l'objectif de ces RP est « d'obtenir des réponses à des questions posées par les entreprises ou les développeurs sur la manière dont ils peuvent conduire les essais de phase III, afin d'être en mesure de fournir les données répondant aux exigences de l'évaluation des technologies de santé (ETS), évaluation menée en vue du remboursement et du prix »

Avec le Service d'Évaluation du Médicament (SEM)

Ainsi les médicaments éligibles à ces rencontres sont ceux dont le développement clinique est en cours et :

- « entre la phase II (résultats disponibles) et la phase III (en cours d'élaboration, non encore finalisée et essais non démarrés) ;
- le médicament est une nouvelle modalité de prise en charge (nouveau mode d'action,...) ;
- le médicament vient couvrir un besoin non ou mal couvert. »



Avec le service évaluation économique et de santé publique (SEESP)

Les industriels peuvent également solliciter une rencontre précoce auprès du SEESP avant le dépôt d'une étude médico-économique de leur produit auprès de la CEESP. L'objectif de cette RP sera de permettre aux développeurs de discuter des choix méthodologiques envisagés dans leur protocole d'étude médico-économique.

La coopération entre les développeurs de cellules CAR-T et la Haute Autorité de Santé, si elle a lieu et est bien menée, pourrait permettre à l'industriel de fournir plus facilement les données nécessaires aux deux types de dossiers, que ce soit des données cliniques ou médico-économiques.

Dialogue précoce avec le CEPS

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) a créé un groupe de travail destiné à mieux anticiper l'arrivée de médicaments innovants dont le chiffre d'affaires est susceptible de peser lourdement sur les dépenses de santé dans les trois années suivantes. Il s'agit du Comité de prospective des innovations médicamenteuses (CPIM)(80). Cet outil organise des auditions avec les industriels afin de répertorier et prendre connaissance des médicaments en phase III (ou en phase II susceptibles de bénéficier d'une homologation accélérée), de préciser l'indication visée, le lieu de commercialisation (ville ou hôpital), le souhait d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), la date prévisionnelle (AMM), la population cible prévisionnelle, le chiffre d'affaires prévisionnel après trois années de commercialisation ou encore l'année d'atteinte du pic des ventes.

Par ce biais le CEPS peut avoir, dans le cas des cellules CAR-T, une meilleure visibilité sur ces nouveaux traitements et initier la réflexion du prix et du financement avec l'industriel, bien avant le dépôt du dossier économique par ce dernier. Il est par ailleurs bien entendu possible pour un laboratoire de solliciter un rendez-vous avec le CEPS en dehors de cette modalité.

Ces différents outils de dialogue doivent pouvoir permettre un maximum d'échanges et d'anticipation de la part des acteurs que sont la HAS, le CEPS et les développeurs des CAR-T qui devront pour ces nouvelles thérapies faire preuve de pédagogie.

II.5.5.3 L'utilisation des contrats d'accès au marché

Comme nous l'avons vu précédemment, afin de définir les modalités de négociation des prix des médicaments remboursés, un accord-cadre est signé entre le CEPS et Les Entreprises du Médicament (LEEM). Ainsi l'accord-cadre 2016-2018 donne la priorité aux relations conventionnelles avec les industriels : en favorisant les décisions négociées qui sont fixées par des conventions signées entre les deux parties. Le CEPS a par ailleurs la possibilité d'ajouter des clauses à la détermination du prix des médicaments, on parle de contrat d'accès au marché. Ces négociations se font sur la base des évaluations scientifiques réalisées en amont par l'EMA, l'ANSM et la HAS (voir figure 15).



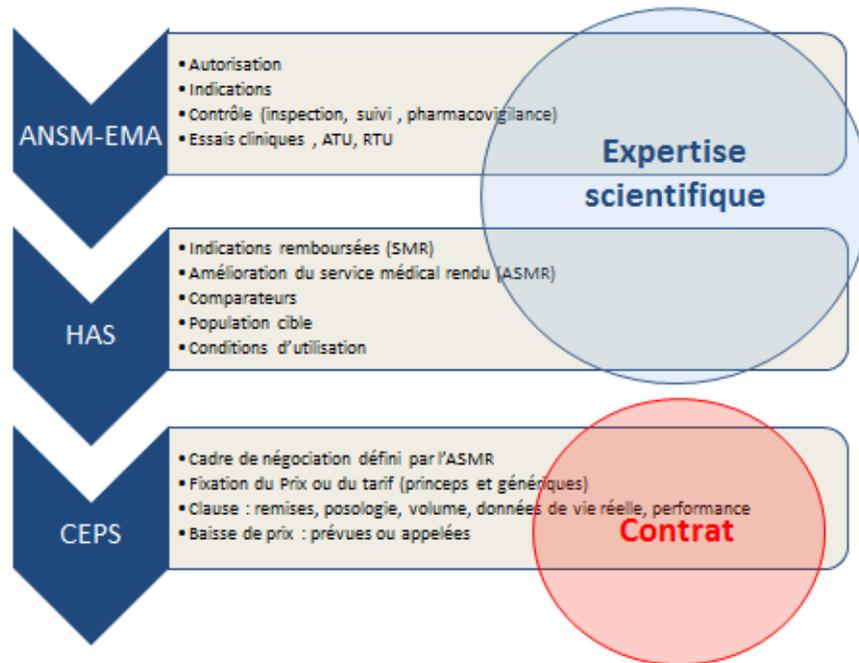


Figure 15 : Place de contrats dans l'accès au marché du médicament. (Sources : CEPS)

II.5.5.3.1. Définitions et théorie

Les contrats d'accès au marché

Un contrat d'accès au marché est un accord entre deux ou plusieurs parties qui conviennent ensemble des modalités et des conditions dans lesquelles un produit, ici en l'occurrence un médicament, obtiendra l'accès au marché ». De façon générale, en Europe particulièrement, ces contrats d'accès au marché des médicaments peuvent être groupés en deux types d'accords : les accords commerciaux et les accords fondés sur les performances.

Ces derniers comprennent les accords de type individuel « paiement à la performance » et les accords du type populationnel dits « Coverage with Evidence Development (CED) » ou prix-remboursement conditionnel.

Tous les contrats d'accès au marché sont mis en place selon des processus différents en fonction des pays (rationnels pour l'industriel et le payeur, le type de médicament, la pathologie concernée, le pays. . .) (Voir tableau 9.)

Les accords commerciaux

Ce sont des contrats entre deux ou plusieurs parties qui concluent un accord pour l'acquisition des médicaments. L'objectif principal des accords commerciaux est la maîtrise des coûts mais cela n'implique pas de partage de risque.

Afin de maintenir des prix faciaux élevés (qui sont internationalement utilisés par les payeurs comme références lors de la fixation du prix d'un nouveau médicament), les laboratoires ont conclues des contrats de plus en plus complexes avec les payeurs, ce qui masque le prix réel de cession du produit.(81)

Ceci est réalisé en mettant place différent mécanismes (prix-volume, remises, plafonnement etc.). La plupart de ces accords sont au final des réductions de prix plus ou moins complexes.



Les accords fondés sur la performance

Les accords fondés sur les performances font partie d'un mécanisme de garanties: le payeur accepte un prix, à la condition que le médicament produise les performances escomptées. Cela regroupe en Europe les accords de type « paiement à la performance » individuel et les accords du type populationnel :

- accords de type « paiement à la performance » individuelle : le remboursement se fait au cas par cas en fonction de critères de performance ou de non performance. Cela implique la mise en place de registres et le recueil des données. Le but de ce type d'accord est « d'éviter les dépenses inefficaces sur le traitement des patients qui ne répondent pas à un médicament et qui ne peuvent pas être identifiés au préalable. »(81)
- accords du type populationnel ou « coverage with evidence development » : permettent un financement conditionnel pour des médicaments prometteurs, tandis que la mise en place du recueil de nouvelles preuves plus concluantes est effectuée, afin de réduire l'incertitude quant à l'efficacité clinique ou le ratio coût/efficacité au niveau de la population traitée. L'objectif de ce type de contrat est « d'éviter les dépenses inefficaces jusqu'à ce que l'incertitude quant à l'efficacité des médicaments soit réduite, en reliant le remboursement/prix final à la performance du médicament. »(81)

Tableau 9 : Différents types de contrats d'accès au marché en Europe.

Contrats d'accès au marché	FR	UK	DE	IT	ES	NL
<i>Accords commerciaux</i>						
Prix-volume	✓		✓	✓		✓
Plafonnement des prix	✓	✓				
Remises	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rabais	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Coûts partagés		✓	✓	✓		
<i>Paiement à la performance individuelle</i>						
Remboursement si non-performance		✓	✓	✓	✓	
Païement si performance		✓		✓	✓	
<i>Coverage with Evidence Development (CED)</i>						
Efficacité en vie réelle	✓	✓	✓			✓
Efficacité sur sous-populations	✓	✓	✓			✓
Efficacité à long-terme	✓	✓	✓			✓
Dose réelle quotidienne	✓		✓			✓
Amélioration de l'observance	✓		✓			
Réduction des ressources utilisées	✓		✓			
Essais cliniques comparatifs	✓	✓				

Médicaments innovants et contrats d'accès au marché, Innovative medicines and market access agreements M. Toumi, J. Zard, R. Duvillard, C. Jommi Annales Pharmaceutiques Françaises (2013) 71, 302—325

II.5.5.3.2. Types de contrats utilisés par le CEPS en France

Intéressons-nous maintenant plus particulièrement au cas français.

Le CEPS distingue les clauses « classiques » (correspondant aux accords commerciaux) des clauses tenant compte de la performance des produits (correspondant donc aux accords fondés sur la performance).

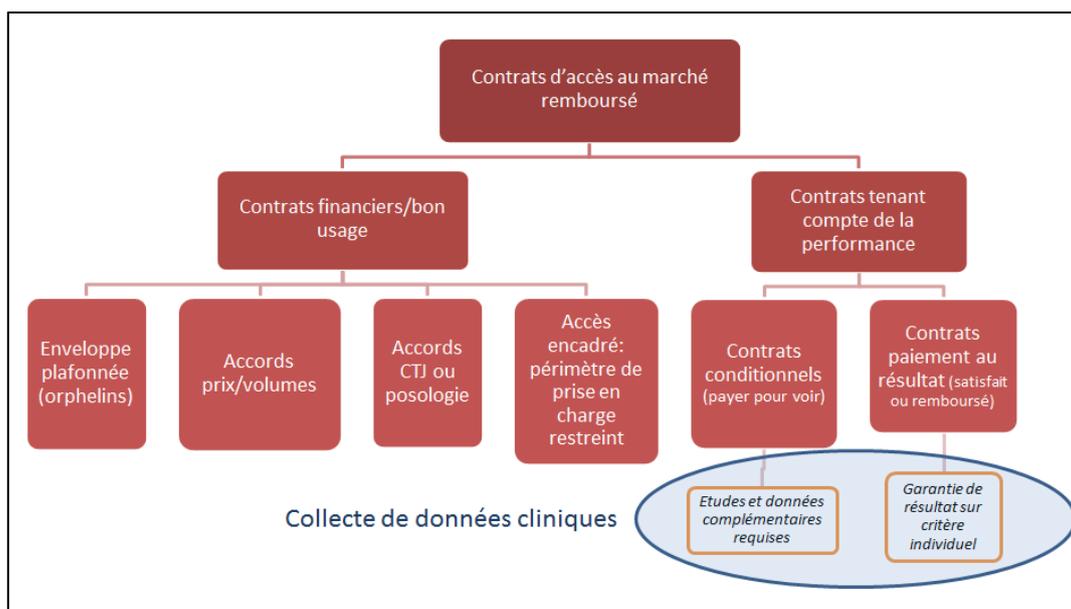


Figure 16 : Les différents types de contrats d'accès au marché remboursé en France (CEPS)

D'après le rapport d'activité du CEPS de l'année 2015 :

« S'agissant des clauses classiques, les accords de type prix-volume sont les plus fréquents. De même, le CEPS fixe assez fréquemment des enveloppes fermées pour des produits orphelins, ou des clauses de posologie, en cas de risque identifié en la matière. Enfin, des périmètres de prise en charge restreints peuvent être définis, mais ils résultent plus souvent des textes réglementaires d'admission au remboursement, comme cela a par exemple été le cas pour les produits du VHC en 2014. »

« Quant aux clauses tenant compte de la performance des produits, le CEPS distingue d'un côté, des clauses conduisant à mettre en place une ou des études en vie réelle, visant à confirmer les résultats obtenus lors des études cliniques et, par ailleurs, des clauses de paiement au résultat, assises sur un ou, le cas échéant, plusieurs indicateurs de performance, et un suivi individuel, notamment sur registre. »

Les clauses de performance sont assez peu utilisées par le CEPS puis qu'elles ne contribuent qu'à 10% des remises totales :

Tableau 10 - Montant des remises 2015 par type de clause médicament

Nature des clauses	Montant de remises brut 2014 (en M€)	En % du total
Clause de coût de traitement (CTJ, posologie)	82	8%
Clause de volume	573	56%
Clause de remise à la 1 ^{ère} boîte	94	9%
Clause de CAHT capé (clauses "orphelins")	139	14%
Clause de performance	98	10%
Autres	29	3%
TOTAL	1015	100%

Source : CEPS

Selon l'article 12 de l'accord-cadre 2016-2019, les contrats de performance peuvent en effet être utilisés « au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord ». Nous allons passer en revue les différents types de contrats utilisés en France et évaluer l'éligibilité possible des cellules CAR-T aux clauses les constituant.

A. Contrats financiers ou « de bon usage »

- **Enveloppe plafonnée :**

Une enveloppe est définie pour l'ensemble des patients éligibles au traitement considéré, ce système est particulièrement utilisé pour les médicaments orphelins, selon l'article 14 de l'accord-cadre 2016-2019 « le Comité peut demander conventionnellement à l'entreprise exploitant un médicament orphelin dont le coût annuel par patient excède le montant de 50 K€, en contrepartie de l'acceptation d'un prix cohérent avec ceux pratiqués internationalement, de s'engager à fournir le médicament à l'ensemble des patients éligibles au traitement, sans aucune restriction, pour un montant de chiffres d'affaires total forfaitairement limité. »

Les cellules CAR-T développées par Novartis et Kite Pharma ont obtenu le statut de médicament orphelin de l'EMA comme vu au chapitre II.4.1.2 et il est tout à fait réaliste d'anticiper un coût de traitement annuel supérieur au montant évoqué ci-dessus (voir chapitre II.5.4).

Cette option semble cohérente avec la volonté du CEPS de maîtriser en amont les dépenses qui seront allouées à une technologie de santé nouvelle et très coûteuse. Par ce biais une visibilité précise sur le chiffre d'affaire concerné serait possible pour le payeur et l'industriel développant les CAR-T, l'article 14 de l'accord-cadre permettant à ce dernier d'afficher un prix facial cohérent avec ceux pratiqués internationalement.

La problématique de la mise en place de cette enveloppe pourrait résider en revanche dans la difficulté à définir le montant de cette enveloppe, de telle façon à ce qu'elle réponde aux attentes de l'industriel en termes de bénéfices et retour sur investissement et aux contraintes de maîtrise budgétaire du CEPS.

En choisissant cette option les deux parties déconnecteraient leurs décisions de l'incertitude sur la performance en vie réelle des cellules CAR-T, bien que cette enveloppe puisse être renégociée ultérieurement.

- **Clause de prix-volume :**

Ces clauses sont utilisées par exemple lorsque le niveau d'ASMR requis d'un médicament innovant ne lui a été octroyée que pour une de ses indications, ainsi les volumes de vente sont suivis de manière à veiller que ce produit ne soit utilisé que dans les indications pour lesquelles il a reçu son ASMR. Le non-respect de cette clause conduit donc à des baisses de prix ou à un reversement de la part des industriels(82).

En pratique des baisses de prix ou des remises sont convenues en fonction d'une ou plusieurs tranches de volume (*par exemple -10% à la 1000^{ème} boîte vendue puis -20% à la 2000^{ème} boîte*). Les volumes étant souvent définis sur la base des populations relevant des différentes indications du traitement.

Dans le cas des cellules CAR-T, il est possible d'envisager des clauses de ce type, en particulier si une évaluation différente est faite en fonction des indications revendiquées : par exemple si la HAS octroie une ASMR supérieure à l'indication « leucémie aigue lymphoblastique » par rapport à l'indication « lymphome non hodgkinien agressif ». On pourrait alors imaginer des clauses de remise basées sur les effectifs de ces deux

populations cibles. Dans ce cas à nouveau, le contrat est purement économique et déconnecté des performances du traitement et de l'incertitude qui les entoure.

Il est à noter que l'utilisation de clauses prix-volume n'est pas exclusif à celle d'une enveloppe plafonnée : il peut exister, et cela semblerait envisageable pour les cellules CAR-T, des clauses de volume au sein d'une enveloppe plafonnée.

- **Clause de posologie ou coût de traitement journalier**

Pour ce type de clauses le coût de traitement est calculé initialement sur la base d'une posologie moyenne. « Le dépassement de la posologie moyenne constatée entraîne une baisse des prix en cas de dépassement de la posologie moyenne constatée. »(82)

Ce type de contrat permet de se prémunir de l'incertitude concernant les posologies qui seront utilisées en vie réelle. Ceci est valable par exemple pour des traitements anti-cancéreux dont la posologie est basée la surface corporelle du patient.

Il semblerait peu pertinent de considérer des clauses de cette nature pour les traitements par cellules CAR-T. En effet leur développement est à ce jour basé sur une administration unique, l'incertitude ne reposant pas sur la posologie mais plutôt sur l'efficacité.

- **Accès encadré :**

Le périmètre de prise en charge des patients peut être restreint par rapport à l'AMM à une indication ou une sous population particulière comme défini par l'avis de la CT. Ce type de contrat permet par exemple de limiter l'usage hors « indication remboursée » du traitement considéré lorsqu'une incertitude sur cet usage fait peser un risque financier sur le CEPS.

Cela se traduit en pratique par une clause de volume basée sur le calcul de la population cible de l'indication pour laquelle il existe une prise en charge.

Ce type de contrat d'accès encadré pourrait être abordé pour les cellules CAR-T si l'industriel obtient un périmètre de remboursement inférieur à celui octroyé par son AMM. Par exemple dans le cas où seule l'indication en leucémie aigue lymphoblastique bénéficierait d'un SMR suffisant à l'inverse de l'indication dans le lymphome diffus à grandes cellules B : le CEPS pourrait donc être amené à restreindre la prise en charge à la première indication.

Ainsi un rapide panorama des différentes clauses de remises envisageables dans un contrat financier permet de dégager des solutions applicables aux traitements par cellules CAR-T. Ce sont en grande partie les conclusions de l'évaluation de la CT (SMR, ASMR, population cible des différentes indications...) qui conditionneront les débats.

Ces solutions sont en revanche déconnectées de la notion d'incertitude sur l'efficacité du traitement et donc de la performance : cela implique que le CEPS privilégierait la maîtrise et la prévisibilité des dépenses allouées aux cellules CAR-T au détriment de garanties sur les résultats cliniques attendues. Bien que plus facile à mettre en place qu'un accord fondé sur la performance, la mise en œuvre d'un contrat financier peut déboucher sur une impasse si les deux parties ne s'entendent pas sur les clauses le constituant, ce qui est envisageable pour un traitement de cette nature. L'article 12 de l'accord-cadre permet alors aux négociations de s'orienter vers un contrat de performance, nous allons explorer cette option.

B. Contrats tenant compte de la performance

Pourquoi un contrat de performance ?

La première interrogation au sujet de ce type de contrat, dont la mise en œuvre est plus délicate, est celle de sa justification, notamment sa justification économique.

Le principe et objectif des contrats de performance est de partager et gérer les incertitudes et risques entourant l'accès au marché d'un produit.

Les trois types d'incertitudes « irréductibles » à ce moment-là sont les suivantes (83):

- L'hétérogénéité de l'efficacité du traitement parmi les patients éligibles : ce paramètre est intrinsèque au développement clinique et seul un protocole permettant une analyse en sous-groupe rigoureuse permet de l'éviter.
- La différence attendue entre l'effet du produit en vie réelle et les données des essais cliniques : il est difficile d'attribuer cette différence uniquement au produit, l'efficacité pouvant être en partie dépendante du fonctionnement des services de soins également.
- La difficulté à démontrer dans un essai clinique certains bénéfices du médicament, comme une meilleure observance au traitement ou des coûts évités.

Dans le cas des cellules CAR-T ce sont principalement les deux premiers types d'incertitude qui pourrait motiver la mise en place d'un accord tenant compte de la performance : la difficulté à déterminer si tous les patients répondront de manière similaire et l'efficacité et la tolérance à plus long terme chez ces derniers.

Dans quels cas est-ce recommandé en France ?

D'après G.de Pouvourville, dans sa note de travail à la demande du LEEM, les contrats de performance sont pertinents dans les cas suivants (70) :

- besoin médical important ou peu satisfait;
- bases scientifiques établies, données cliniques incomplètes;
- justification d'une étude complémentaire;
- objectif de réduire l'incertitude et non l'impact budgétaire;
- étude faisable dans un horizon temporel raisonnable.

La lettre d'orientation ministérielle de 2013 précise que le CEPS n'aura recours que de façon raisonnée et exceptionnelle au « partage de risque financier », en réservant ce type de contrat à des médicaments qui présentent de réelles perspectives et répondent à des besoins non couverts.

Plus récemment, la lettre d'orientation des ministres du 16 aout 2016 recommande les contrats de performance dans les circonstances suivantes :

- pour des médicaments qui répondent à des besoins thérapeutiques non couverts;
- lorsque des garanties de bonne exécution sont réunies;
- une mise en œuvre simple;
- sans faire porter le risque financier sur l'Assurance maladie.

Intérêts du point de vue de l'industriel :

Pour le laboratoire, les contrats de performance représentent principalement un moyen possible de « diminuer l'aversion au risque des payeurs »(83).



L'industriel titulaire de l'AMM prend alors un risque en acceptant de « soumettre son produit à l'épreuve d'une évaluation complémentaire de son efficacité, sa sécurité et son efficience, en échange d'un accès au marché et dans l'attente d'une confirmation de sa valeur. »

L'alternative possible pour l'industriel serait de prolonger la phase de développement afin d'apporter les éléments cliniques et économiques nécessaires à la levée de l'incertitude à l'augmentation de l'acceptabilité du dossier par les autorités de remboursement. Plus particulièrement dans le cas des cellules CAR-T : la présentation de données comparatives, à plus long terme par exemple.

L'arbitrage du laboratoire entre ces deux solutions est stratégique et se fait donc sur des critères de coûts supplémentaires engendrés par un développement plus long et donc un raccourcissement de la période d'exploitation du brevet, à comparer avec la possibilité de « revenus tirés d'une mise sur le marché remboursé plus rapide mais conditionnelle »(83). Cette dernière option nécessitant un dispositif de suivi dont le coût sera très souvent à la charge de l'industriel. Mais on peut souligner que la prise en charge, même à titre conditionnel, fait donc peser sur la collectivité le poids de la démonstration qui aurait relevé d'un complément de développement par l'industriel.

Intérêts du point de vue du payeur :

Le payeur, en l'occurrence le CEPS en France, dispose en théorie de deux alternatives aux contrats de performance : « le refus du remboursement ou la restriction d'accès sans demande de données supplémentaires. »(83)

Ces deux alternatives présentent le risque majeur de priver des patients de l'efficacité d'un traitement nouveau, en particulier là où il existe un besoin thérapeutique important : cela est particulièrement vrai dans les pathologies traitées par cellules CAR-T. La perception de ce risque « n'est pas indépendante de la pression que peuvent exercer les associations de patients et les cliniciens », on peut anticiper ces réactions si les autorités restreignent l'accès à un traitement aussi efficace que les cellules CAR-T, bien que des récentes campagnes sur le prix des médicaments, en particuliers des anti-cancéreux, ont sans doute rendu ces positions plus délicates.

Face à ces incertitudes le risque essentiel encouru par le CEPS est donc de payer trop cher le service rendu par le produit durant la période d'investigation. Ce risque peut être « compensé par des reversements à la production des résultats », dans le cadre d'un contrat tenant compte de la performance.

Quels types de contrats sont utilisés en France ?

- **Contrats de prix conditionnel : « payer pour voir »**

Ce type de contrat correspond le plus souvent à la situation de ce que l'on peut qualifier « d'ASMR déçu ». L'obtention d'un niveau d'ASMR IV « déçu de III » est le cas de figure le plus classique et celui qui paraît envisageable pour les cellules CAR-T (voir chapitre II.5.2.1), dans une moindre mesure une ASMR V déçu de IV. Le CEPS a alors accordé par le passé à l'entreprise le prix correspondant à l'obtention d'une ASMR III sous la condition que ce niveau d'ASMR soit obtenu lors de la réévaluation du produit par la commission de la transparence (CT) sur la base de nouvelles données et études plus matures. Dans le cas

contraire des modalités de reversement par l'industriel étaient convenues. Il convenait pour le CEPS d'identifier au sein de l'avis de la CT la raison de l'ASMR choisi : l'imaturité des données présentées ou l'estimation d'une amélioration clinique mineure ? C'est-à-dire faire la distinction entre une incertitude sur la valeur du produit et une revendication tarifaire trop élevée de l'industriel.

Les contrats de prix conditionnel ont l'avantage de diriger les deux parties vers une perspective commune de payer la vraie valeur du produit à terme, ils permettent donc une réduction de l'incertitude dans un délai raisonnable.

Ces accords présentent néanmoins plusieurs inconvénients : il existe une forte de prise de risque par le payeur car la différence de prix octroyé entre une ASMR III et IV est majeure donc les clauses du contrat reposent portent des conditions fortes. L'hypothèse favorable ne se vérifiant que rarement, cela peut aboutir à un blocage des négociations voir à un non-respect du dénouement par l'industriel qui doit par conséquent reverser des sommes très importantes (un différentiel de prix sur x années) et serait tenté de ré ouvrir simplement des nouvelles négociations.

Depuis 2017 le CEPS n'a plus la possibilité de s'écarter de l'ASMR défini par la CT et ne doit par conséquent pas prendre le risque, le prix net initial est donc le plus bas (défini par l'ASMR IV) et peut être réévalué à la hausse ultérieurement selon le schéma suivant :

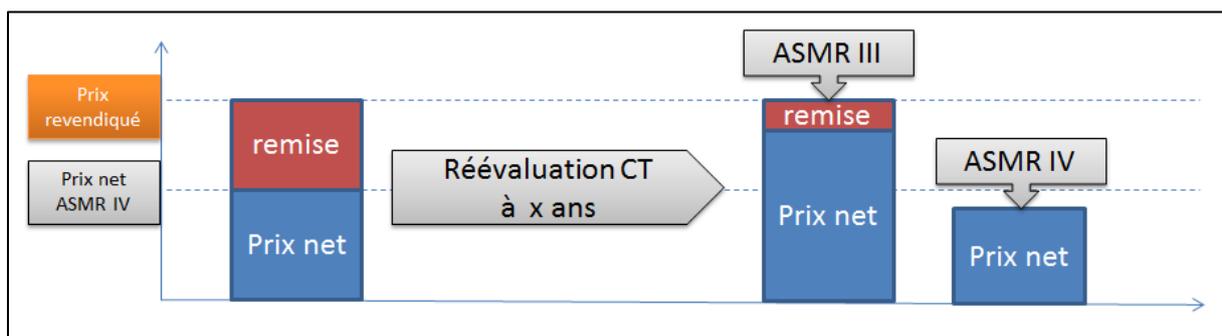


Figure 17 : Un prix net conditionnel pouvant être réévalué (source : CEPS)

En appliquant ce type de contrat au cas des cellules CAR-T, cela paraît séduisant du point de vue du laboratoire qui a confiance en son produit et les résultats cliniques qu'il fournira à plus long terme. En revanche l'impact budgétaire considéré et le risque financier important qui serait pris par le CEPS pendant plusieurs années l'amènerait peut être à s'éloigner de cette solution.

D'après le projet de rapport d'activité 2016 du CEPS à paraître « Les contrats de « prix conditionnels » ont posé problème (12 sont achevés, 2 sont en cours): Parmi ceux qui sont arrivés à leurs termes, aucun n'a vu l'hypothèse favorable, dès lors qu'il s'agissait d'une réévaluation de l'ASMR, se vérifier et leur dénouement n'a pas respecté les clauses initialement prévues justifiant de nouvelles négociations délicates et un contentieux. [...] De nouveaux engagements de ce type constitueraient pour le Comité une prise de risque notoire et aucun n'a été conclu en 2016. »

On apprend ainsi que le CEPS ne souhaite plus s'engager sur des contrats de ce type, cette option est par conséquent très peu probable.

- **Contrats de paiement au résultat : « satisfait ou remboursé »**

Ces contrats peuvent être qualifiés de « contrats de performance vraie » : des clauses sont convenues en fonction des résultats de l'efficacité du produit observés grâce à une étude de suivi des patients. Ces clauses peuvent être ciblées sur le patient (par exemple : % remise = n patients en échecs / n patients traités), ou ciblées sur le produit (par exemple : % remise = quantité de traitement des patients en échec / quantité de traitement des patients traités).

La mise en place de ce type de contrat repose sur la définition d'un critère de performance, une des difficultés repose donc sur le choix d'un critère pertinent et d'une valeur seuil (négociée avec le laboratoire). La fiabilité, la facilité de recueil et la reproductibilité du critère seront autant de paramètres à prendre en compte lors de sa détermination. La performance mesurée est différente d'un résultat d'étude clinique, elle fait l'objet d'un accord mais n'a pas pour objectif une validité scientifique. En effet certains biais sont alors ignorés et ce ne sont pas les mêmes critères de validité qui sont considérés. L'avantage d'un contrat de cette nature est de permettre de minimiser l'impact budgétaire à court terme, l'évaluation des données de performance pouvant se faire annuellement. Il s'agit d'un mécanisme fiable mais dépendant de la collecte des données cliniques individuelles et soumis aux difficultés techniques et coûts qui l'accompagne. Dans ce cas il y a à nouveau prise de risque par le payeur. De plus la dégradation ou la stabilité de l'évaluation en vie réelle semble également constante, ce qui peut amener à des difficultés sur la détermination du niveau de correction à apporter et à son respect par l'industriel.

Cette solution semble intéressante pour les cellules CAR-T : l'incertitude pesant sur leur efficacité à long terme pourrait amener facilement à fixer un critère de performance : par exemple la survie du patient ou le maintien de sa rémission chaque année. Il conviendra de mettre en place un dispositif de recueil fiable de ces données, les laboratoires ayant déjà développés des registres de suivi pour ces patients, traités dans un nombre relativement restreints de centres experts, cela semble techniquement réalisable. Cela implique en revanche une entente sur un prix qui restera élevé en cas de succès thérapeutique et une prise de risque du CEPS qui avance le coût des traitements avant leur régulation par la performance, ainsi qu'une entente sur les valeurs, les seuils du critère (survie ? rémission ?) et les clauses de remise les accompagnant. On peut par ailleurs imaginer un système de paiement ou de remise échelonné associé à ce contrat, en fonction des résultats observés.

- **Conclusion :**

Aucun de ces mécanismes n'éclaire vraiment le régulateur sur sa disposition à payer pour ce traitement ni sur les coûts justes et acceptables d'un succès thérapeutique dans les pathologies concernées. Le CEPS s'orienterait de plus en plus vers des solutions pour lesquelles le risque est uniquement supporté par l'industriel, ceci étant en accord avec la lettre d'orientation ministérielle du 17 août 2016 : « Vous utiliserez les « contrats de performance à bon escient [...] de tels contrats ne devront pas faire porter le risque financier sur l'Assurance maladie. » Dans le cas des contrats de prix conditionnel le prix net devra dans ce cas correspondre à celui obtenu pour l'ASMR le plus bas (IV pour le cas d'une ASMR de niveau IV déçu de III par exemple), pouvant donc être réévalué à la hausse si l'hypothèse favorable se confirme, dans des délais relativement courts.

De la même façon dans le cadre d'un contrat de paiement au résultat, le laboratoire fournirait le traitement à un prix inférieur, le CEPS reversant une prime à la hausse en cas de succès

thérapeutique. Il est à noter tout de même que le laboratoire ne peut pas vendre un médicament à perte.

Dans le cas du traitement par les cellules CAR-T un contrat de paiement au résultat semble plus pertinent pour répondre à la problématique d'incertitude sur l'efficacité qui sera rencontré par les autorités de remboursement. Un système de remise pour chaque échec, en fonction de la durée de survie, pourrait donc être envisagé. A l'inverse un contrat de prix conditionnel semble moins adapté, du fait du différentiel prix facial-prix net qui serait trop élevé en cas d'obtention d'une ASMR IV et de la prise de risque majoritairement portée par l'assurance maladie dans ce cas.

Les industriels développant des cellules CAR-T doivent être prêts à proposer, discuter et mettre en œuvre des contrats de paiement au résultat permettant de limiter l'aversion au risque du CEPS face aux incertitudes entourant sont évaluation et l'impact sur les dépenses de santé. Pour cela la faisabilité de la mise en place d'études ad hoc de recueils de données de performance en vie réelle devrait être anticipée et étudiée en amont des négociations avec le comité.

II.5.5.4 Envisager un mécanisme de remboursement temporaire ?

Commandé par Marisol Touraine lors de l'examen du projet de LFSS 2015, le rapport de Dominique Polton, paru en novembre 2015 formule des propositions pour améliorer la lisibilité des critères d'évaluation des médicaments pour leur admission au remboursement et pérenniser le financement de l'innovation thérapeutique.

Ce rapport aborde la possibilité d'un remboursement temporaire pour des médicaments sélectionnés par la HAS, ce système permettant de répondre aux situations causées par « *l'arrivée de produits dont l'effet est modeste, ou mal démontré, ou pour lesquels des doutes existent sur la pertinence clinique de ce résultat et le gain réel pour les patients.* »

En particulier dans « *des pathologies graves, pour lesquelles il n'y a pas d'alternative disponible, il apparaît difficile de priver les patients d'une perspective, même incertaine, d'une amélioration possible.* »(84)

Les cellules CAR-T pouvant répondre aux cas concernés par cette proposition, il apparaît important de la détailler. D'après ce rapport : *On recourt aujourd'hui à des dispositifs d'AMM conditionnelles ou « d'adaptive pathways » [...] Les médicaments sont donc évalués avec une incertitude plus importante sur les résultats cliniques – et d'autant plus encore sur leurs résultats en vie réelle, au-delà des essais.*

Le rapport préconise de créer un dispositif de remboursement pour une durée limitée pendant laquelle des données cliniques et médico-économiques seraient collectées. Ces données permettant à la HAS, à l'issue de la période, « d'affermir son jugement et d'évaluer si la promesse est réellement tenue ».

Le rapport préconise que les produits concernés soient sélectionnés par la CT sur la base de conditions d'entrée strictes, a priori :

- « *une maladie grave, pour un médicament ayant une population unique,*
- *un besoin médical non couvert (absence d'alternative),*
- *des données cliniques incomplètes et / ou une efficacité mal démontrée, mais l'effet observé semble susceptible de représenter un intérêt clinique,*

- des données permettant de lever les incertitudes accessibles à moyen terme (<5 ans),
- un coût du traitement par patient et par année élevé. »

Le remboursement serait accordé pour ces médicaments sélectionnés pour une durée définie par la HAS, non renouvelable. Si à l'issue de cette période les données nécessaires à la réévaluation n'étaient pas collectées, le remboursement serait automatiquement interrompu. On remarque la similarité de ce mécanisme avec le principe de l'ATU en France.

Les conditions d'entrée proposées par le rapport correspondent tout à fait à la situation des cellules CAR-T. Par ce système le caractère conditionnel de l'accès au marché du traitement ne porterait plus sur son prix mais directement sur son remboursement.

Ce processus de remboursement temporaire n'existe pas encore en France (« *Les modalités opérationnelles de mise en place d'un tel dispositif restent à expertiser de façon plus approfondie* ») mais serait un moyen efficace de gérer l'incertitude et le manque de preuves accompagnant le développement des cellules CAR-T et de manière plus globale les médicaments de thérapies innovantes présentant des développements similaires. A noter que ce système ne résoudrait en rien les problématiques de prix et que la prise de risque est à nouveau majoritairement supportée par le payeur.

II.5.5.5 Conclusion : combiner paiement à la performance et échelonnement ?

Le traitement par cellules CAR-T présente les caractéristiques inédites d'une administration en cure unique « one shot » associée à un tarif très élevé de plusieurs centaines de milliers d'euros, pour des bénéfices cliniques à long terme, puisque la guérison définitive du patient est revendiquée. Une incertitude subsiste néanmoins sur l'efficacité en vie réelle et principalement sur la durée de cette guérison hypothétique.

Les outils aujourd'hui à la disposition du payeur pour prendre en compte ces différents paramètres, coûts très élevés, cure unique, incertitude sur l'efficacité sont assez restreints.

Une solution pourrait donc d'une part être l'utilisation d'un contrat paiement à la performance, basé sur la survie du patient, afin de gérer l'incertitude combiné à un échelonnement des versements : fractionner le prix afin de « chroniciser » le financement et se rapprocher du modèle des maladies orphelines chroniques existant.

On pourrait donc envisager de diviser le prix initial en plusieurs versement sur quelques années, chaque versement annuel étant conditionné par la survie du patient et donc par la réussite du traitement.

Une autre solution, faisant néanmoins porter un risque plus important pour le payeur, serait l'acceptation du paiement de la totalité du prix de la thérapie, assortie d'une remise en cas d'échec. Le montant de cette remise pourrait être égal au prix de la thérapie la première année puis dégressif sur un horizon temporel défini.

II.5.5.6 Hypothèses de financement des cellules CAR-T

Nous avons abordé largement les problématiques inhérentes au développement des cellules CAR-T, à leur évaluation médico-technique puis à la négociation d'un prix par le biais d'un contrat, financier ou fondé sur la performance. Nous allons nous intéresser maintenant aux différentes modalités de financement possible d'une telle thérapie. Tout comme les négociations de prix et l'établissement des accords les accompagnant, ces différentes

hypothèses sont directement liées aux conclusions de l'avis de la CT. En pratique les discussions abordant le financement d'un nouveau produit ont lieu de manière simultanée avec celles de la négociation du prix : nous allons donc envisager les différents scénarii possible de financement pour les cellules CAR-T.

II.5.5.6.1. Inscription sur la liste en sus

- **Définition**

Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier est assuré selon plusieurs modalités. Dans le cas général, le financement est assuré par les tarifs des prestations d'hospitalisation (par les GHS : groupes homogènes de séjours), destinés à couvrir de façon forfaitaire les frais occasionnés par l'utilisation de l'ensemble des moyens nécessaires à l'hospitalisation et au traitement du patient.

Toutefois, un dispositif dérogatoire, décrit à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale est prévu afin de garantir le financement des produits innovants et particulièrement coûteux, ce qui permet à la fois d'assurer la diffusion des innovations thérapeutiques et de prendre en compte des profils de pathologie atypiques au regard de la classification en groupes homogènes de malade (GHM).

Ces médicaments sont inscrits sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus ».

L'hypothèse de financement la plus simple et cohérente avec celle d'un nouveau médicament onéreux et innovant comme les cellules CAR-T est donc l'inscription de celui-ci sur la liste en sus.

- **Conditions d'accès**

Le décret du 25 mars 2016 relatif aux modalités de prise en charge des médicaments innovants et coûteux administrés en établissements de santé (décret dit « liste en sus ») définit les conditions de financement des médicaments en sus des tarifs des séjours hospitaliers.(85)

Ces conditions sont les suivantes :

- 1- Le médicament doit être majoritairement utilisé à l'hôpital
- 2- Le médicament doit apporter un service médical rendu (SMR) important
- 3- Le médicament doit apporter une amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport à l'existant : de façon majeure, importante ou modérée (ASMR 1 à 3)

Dans les cas où l'amélioration du service médical rendu a été évaluée comme mineure (ASMR 4) mais où le médicament traite d'une maladie pour laquelle on ne dispose d'aucune autre alternative (qu'il s'agisse d'une alternative médicamenteuse ou chirurgicale), s'il est estimé que ce médicament a un intérêt de santé publique (ISP) par la Haute Autorité de santé, il pourra être inscrit. Ces deux notions d'intérêt de santé public et d'alternative thérapeutique étant évaluées de manière distincte.

A noter qu'en application du principe d'égalité de traitement des produits comparables, lorsqu'une indication reçoit une ASMR 4 ou 5 et que ses comparateurs sont d'ores et déjà inscrits sur la liste en sus, l'indication en question sera également inscrite.

- 4- le coût de ce produit n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés: il dépasse 30% du montant du forfait et ne peut donc pas en moyenne être couvert par ce montant.

En effet les cellules CAR-T remplissent ces conditions d'inscription si l'évaluation de la commission de transparence octroie au produit un service médical rendu important et une amélioration du service rendu de niveau 1, 2 ou 3.

En revanche l'obtention d'une amélioration du service rendu de niveaux 5 exclurait la possibilité d'un financement par ce système. Ceci est peu probable au vu des données cliniques qui seront présentées.

Le cas d'une ASMR IV est plus complexe : seule la reconnaissance d'un intérêt de santé publique (ISP) et d'une absence d'alternative thérapeutique par la HAS ouvrirait la possibilité d'un financement hors GHS. L'ISP apprécie le besoin de santé publique, le bénéfice du médicament sur la santé des populations et son impact sur l'organisation des soins. Seul un faible nombre de médicaments se voit reconnaître un ISP et ce lorsqu'ils s'adressent à une population cible importante ou à un besoin de santé publique identifié pouvant s'inclure dans des plans nationaux. La faible population de patients éligible aux cellules CAR-T ne va pas dans le sens de la reconnaissance d'un ISP par la HAS, néanmoins ce paramètre étant subjectif, il conviendra aux laboratoires d'argumenter leur position le cas échéant.

Or devant la nature des données d'études pivots soumises aux autorités (FDA et EMA) pour l'enregistrement on peut légitimement craindre une évaluation excluant l'accès à la liste en sus. En effet ces données sont issues de phases II non comparatives et présenteront un recul d'environ un an. Malgré des résultats cliniques spectaculaires l'absence de données de phase III versus un comparateur actif peut probablement entraîner l'obtention d'une AMM conditionnelle. Le caractère conditionnel est un frein à une évaluation favorable par la commission de transparence comme nous l'avons évoqué au chapitre II.5.2.1.

La condition essentielle de cette inscription reste l'obtention d'une amélioration du service médical rendu de niveau 1,2 ou 3 après évaluation par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé, ou la reconnaissance d'un intérêt de santé publique dans le cas d'un niveau 4. Ces hypothèses restant incertaines, nous allons explorer d'autres voies de financement envisageables.

II.5.5.6.2. Hypothèse de la création d'un GHS spécifique

Dans le cas où l'inscription sur la liste en sus serait impossible, on peut se questionner sur l'hypothèse de la création d'un groupe homogène de malade (GHM) tarifé par un groupe homogène de séjour (GHS) spécifique aux traitements par cellules CAR-T.

Ce GHM engloberait donc le transport, la modification et la mise à disposition des lymphocytes T modifiés, les différents CAR-T commercialisés par les industriels bénéficieraient donc d'un tarif unique.

Bien que séduisante cette option présentent plusieurs obstacles majeurs :

1- Le mécanisme de création de GHM :

Depuis 2005, le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est utilisé pour la mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A), le système de rémunération des hôpitaux, basé sur leur activité. La valorisation de cette activité dans le cadre du PMSI permet de la rémunérer en conséquence. Ces données sont collectées et analysées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

Les groupes homogènes de malades constituent un système de classification médico-économique des hospitalisations dans les services de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO).

Au terme de l'hospitalisation dans ces services d'un patient dans un établissement de santé, un recueil d'informations est produit : le résumé de sortie standardisé (RSS). Il est composé d'autant de résumés d'unité médicale (RUM) que le patient a fréquenté de services (ou unités médicales) de MCO pendant son séjour dans l'établissement.

Le RSS contient obligatoirement un diagnostic principal, qui correspond au problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale (UM), il peut également contenir un « diagnostic relié », des « diagnostics associés » et des actes techniques.

Ces informations administratives et médicales sont codées et chaque séjour hospitalier est codé dans un GHM(86) à l'aide d'une fonction dite de groupage.

Une révision de la classification des GHM a lieu chaque année ainsi que la mise à jour de leur tarification en GHS lors des campagnes tarifaires.

Ce sont donc les données administratives et médicales des patients (diagnostics principal et associés, soins, couts...) qui déterminent, après leur analyse, la création possible d'un GHM.

Ainsi, la création d'un GHM ou d'un GHS pour un médicament donné semble compliqué car à l'heure actuelle ils sont créés selon les maladies ou types d'interventions (et non pas par médicament). Des nouveaux GHM sont ainsi déterminés lorsque qu'une population conséquente peut être qualifiée comme homogène.

Le fait de créer un GHM ou un GHS pour un médicament introduirait une hétérogénéité dans le système de la tarification à l'activité.

2- Le tarif du GHS

Un autre frein à la création possible d'un GHM serait tout simplement le tarif de son GHS qui dépasserait de loin les tarifs les plus élevés observés jusque-là.

En effet les tarifs le plus élevés sont ceux des GHS suivants :

Libellé du GHS	Tarif
Brûlures étendues, niveau 4	84 333,04 €
Transplantations pulmonaires, niveau 4	72 270,94 €
Transplantations cardiaques, niveau 4	72 220,85 €
Autres transplantations, niveau 4	71 928,59 €
Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, niveau 4	69 820,29 €
Transplantations pulmonaires, niveau 4	60 225,79 €

Tableau 11 : Tarifs de GHS les plus élevés.

Un GHS spécifique au traitement par cellules CAR-T, aurait, au vu des prix possibles évoqués, un tarif de l'ordre de 5 à 10 fois supérieur aux tarifs les plus élevés. Toutefois cela permettrait un prix libre à l'industriel qui négocierait directement le tarif de son traitement avec l'acheteur hospitalier.

En conclusion la création d'un GHS spécifique introduirait une hétérogénéité à la fois dans le fonctionnement du système de tarification existant mais également dans les tarifs pratiqués. Ces deux éléments constituent un frein évident à la validation de cette hypothèse.

L'inscription sur la liste en sus a en principe une vocation temporaire, l'hypothèse de création d'un GHS « traitement par cellules CAR-T » pourrait s'avérer pertinente à plus long terme lorsque les parcours patients, soins associés et coûts de traitement seront identifiés avec plus de recul, selon les méthodes existantes d'exploitation des données du PMSI par l'ATIH.

II.5.5.6.3. Le fond pour le financement de l'innovation pharmaceutique : article 95 de la LFSS 2017

Loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 (LFSS 2017) présente dans son article 95 la création d'un fonds pour le financement de l'innovation pharmaceutique(79).

Sa dotation initiale pour 2017 est de 876 M€, pour les années 2018 à 2021, cette dotation ne sera pas inférieure à la dotation de l'année n-1 +5%.

Les contributions permettant sa création et son maintien sont la dotation des régimes obligatoires de l'assurance maladie, les remises conventionnelles entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques provenant des médicaments de la liste en sus et de la liste des médicaments rétrocedables, les remises provenant également des dispositifs ATU/post ATU et la contribution du nouveau taux Lh.¹⁰

Ce dispositif qui devra s'autofinancer (voir figure 18) permettra la prise en charge des médicaments de la liste en sus, sous rétrocession, des ATU/post ATU, RTU et des produits dérogatoires.

Bien qu'ils s'agissent plus d'un dispositif de lissage de la dépense que d'une nouvelle source de financement, les recettes existant déjà, il est envisageable que certains produits soit financés « à titre dérogatoire » par ce fond. Que ce soit en ATU, post-ATU ou liste en sus, ou à titre dérogatoire, les cellules CAR-T seront financées par le biais de ce mécanisme.

¹⁰ Cf article 30 de la LFSS 2017



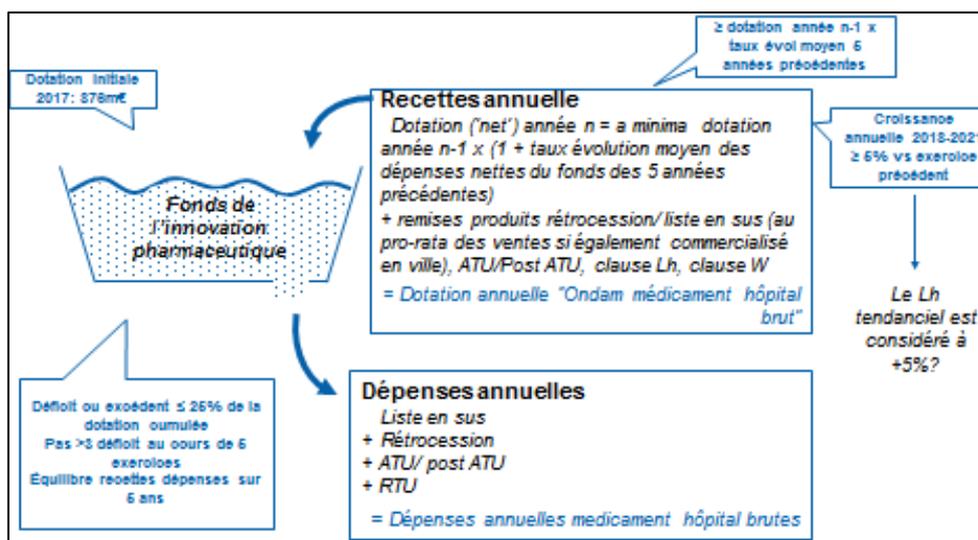


Figure 18 : Dotation, dépenses et recettes du fond pour le financement de l'innovation pharmaceutique (sources : Novartis)

II.5.5.6.4. Hypothèse de financement par le forfait annuel greffe

Par sa similitude avec le processus de greffe de cellules souches, on peut également envisager un financement par le forfait annuel greffe destiné aux greffes de cellules souches hématopoïétiques (FAG CSH).

D'après l'Agence de La Biomédecine(87):

« Le FAG est alloué une fois par an aux établissements autorisés à la greffe sur la base de l'activité réalisée au cours de l'année « N-1 ». Il est calculé par le pôle OFAS de l'Agence de La Biomédecine et notifié par les ARS l'année « N ».

Sa composante CSH permet la prise en charge des activités transversales à la greffe telles que :

- l'inscription des patients sur le RFGM et les registres internationaux,
- les coûts de recherche de donneurs (typages HLA),
- les médicaments facteurs de croissance des donneurs apparentés et non apparentés,
- l'achat des greffons de MO ou sang périphérique, et d'USP, nationaux et internationaux,
- la prise en charge du donneur vivant (bilans, typage HLA, remboursement des transports et restauration),
- la coordination de la greffe.

Depuis 2013, le FAG finance également les missions d'études cliniques. »

Le traitement par cellules CAR-T n'a pas vocation à « remplacer » des greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les pathologies concernées. Le système d'allocation du forfait greffe étant basé sur l'activité de l'année N-1, la prise en charge des cellules CAR-T entraînerait une augmentation substantielle des dépenses non couverte par ce forfait sur l'année N. Une adaptation a priori serait donc nécessaire.

II.5.5.6.5. Hypothèse de prise en charge dans les MERRI

Une autre hypothèse serait un financement par les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI).

D'après le ministère des Solidarités et de la Santé :

« Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), la participation des établissements de santé aux missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation est financée via des dotations budgétaires spécifiques au titre de missions d'intérêt général (MERRI).

Cette dotation fait partie de la dotation nationale de financement des MIGAC (missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation). Elle est allouée aux établissements de santé de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) aux termes de l'article L. 162-22-13 du code de la sécurité sociale.

Parmi ces MERRI, celles relatives à la recherche, à l'innovation et à certaines activités de référence regroupent en 2016 :

- **La dotation socle**

Destinée à financer des activités de recherche, d'enseignement et d'innovation. Elle est répartie en fonction d'indicateurs de résultats ou de moyens, avec une forte valeur incitative.

- **La part variable**

Destinée au financement de missions précises dans le champ de la recherche, de l'innovation et de la référence, dont les catégories sont déterminées par l'article D.162-8 du code de la sécurité sociale. Ces dotations financent les projets de recherche appliquée en santé, les structures et les dispositifs d'appui à la recherche et à l'innovation, les activités hautement spécialisées assurées par des centres de référence, les activités de soins réalisées à des fins expérimentales et pour la validation des innovations dans le champ des technologies de santé et la dispensation des soins non couverts par les nomenclatures ou les tarifs. »

La part variable est constituée entre autre d'une part dite de « **Financement des activités de recours exceptionnel** ».

D'après la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)(88):

« Sont éligibles les activités de recours temporairement mal couvertes par les dispositifs tarifaires en vigueur (difficultés de classification par défaut d'appréciation par l'ENC) mais qui, à terme, ont vocation à l'être, ce qui rend nécessaire un financement supplémentaire (via une enveloppe MIG) pendant une certaine durée.

Cela concerne toute activité techniquement complexe et intéressant un petit nombre de patients, concentrée dans un nombre limité d'établissements Ces activités de recours peuvent faire l'objet d'un paiement MIG en sus des tarifs à titre temporaire (au titre de surcoûts identifiés) »

Ainsi en 2016, un montant total de 154 352 261 € a été alloué à 202 établissements hospitaliers pour financer 28 activités différentes.(89)

Le traitement par cellules CAR-T pourrait entrer, à titre temporaire dans cette enveloppe, dans l'attente d'un dispositif tarifaire viable (par exemple dans l'attente de données permettant une évaluation de la HAS favorable à une inscription sur la liste en sus).

II.5.5.6.6. Conclusions sur le financement :

Comme nous l'avons vu il existe de multiples modalités de financement dont l'accessibilité est conditionnée par l'évaluation de la CT. Le scénario le plus cohérent et simple pour un médicament très coûteux et innovant tel qu'un traitement par cellules CAR-T est bien entendu l'inscription de celui-ci sur la liste en sus des GHS mais cela nécessite l'obtention d'une ASMR de niveau 3 ou 4 avec ISP. Les autres hypothèses évoquées précédemment seraient à explorer dans le cas d'une évaluation inférieure, c'est-à-dire de niveau 4 sans ISP, ce qui rendrait l'accès au marché beaucoup plus complexe, que ce soit d'un point de vue de la négociation du prix ou de la modalité de financement qui en découlerait. Le système d'accès au marché français n'est pas en faveur de cette dernière éventualité, il existerait dans ce cas une forte probabilité que les négociations débouchent sur une impasse, dans l'attente de données permettant une évaluation plus favorable.

Ces réflexions mènent à plusieurs scénarii possibles d'accès au marché pour les cellules CAR-T (tableau 12). L'efficacité démontrée dans les essais cliniques exclut probablement l'obtention d'une ASMR de niveau 5, de même que l'immaturité des données cliniques rend difficile l'octroi d'un niveau 2 ou supérieur. Les 2 scénarii les plus probables sont donc l'ASMR 3 et l'ASMR 4, le premier permettant l'accès à un financement par l'inscription sur la liste en sus, le second rendant très complexe un accès au marché aux prix envisagés et pouvant déboucher sur une impasse si aucun ISP n'est reconnu.

Cas des indications multiples ?

Dans le cas des cellules CAR-T ayant plusieurs indications, c'est le cas par exemple du produit de Novartis, une évaluation différente de chaque indication est possible, il n'existe en revanche qu'un prix unique par spécialité, cette situation complexifierait donc le processus d'accès au marché et la régulation pourrait passer par des contrats d'accès au marché d'autant plus restrictifs. Cette option est possible : les deux pathologies présentent des populations cibles différentes: les patients atteints de LDGCB éligibles à un traitement par CAR-T seraient 3 fois plus nombreux (voir chapitre I.2.3.4) et les résultats observés dans cette pathologie démontrent pour le moment une efficacité moins importante que pour des patients atteints de LAL. On peut par conséquent envisager la possibilité d'une évaluation à deux niveaux avec lequel il faudra composer par la suite.

Tableau 12 : Scénarii possible d'accès au marché des cellules CAR-T en France.

SMR	ASMR	Prix - accord	Financement	Risque
Insuffisant	V	Pas de remboursement	Pas de financement	Peu probable avec ces résultats cliniques
Suffisant	V	Prix accordé si une économie réalisée	Impossible à un prix trop bas	Peu probable avec ces résultats cliniques
Suffisant	IV	Enveloppe +/- Prix volume et/ ou performance	Exclusion de la liste en sus sauf si intérêt de santé public reconnu. Solutions alternatives ? FAG/FFIIP/MERRI	Possible si obtention d'une AMM conditionnelle En particulier pour le LDGCB
Suffisant	III	Enveloppe +/- Prix volume et/ ou performance	Liste en sus	Probable devant les résultats cliniques En particulier pour la LAL
Suffisant	I-II	Enveloppe +/- Prix volume et/ ou performance	Liste en sus	Peu probable vu l'immaturité des données

II.6. Conclusion : des solutions en France pour un accès au marché en minimisant les risques

Nous avons évoqués dans cette seconde partie les principaux obstacles et problématiques du développement clinique, de l'enregistrement, de l'évaluation clinique et enfin du prix et remboursement auxquels doivent faire face les développeurs de cellules CAR-T.

De par leurs spécificités techniques (MTI, thérapie génique et statut OGM), ces traitements sont soumis à une réglementation d'autant plus stricte en ce qui concerne la recherche clinique et les procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché. A l'inverse les mesures incitatives (statut PRIME) et les avis scientifiques possibles au niveau européen et local sont en faveur de l'obtention rapide d'une AMM, probablement conditionnelle, sur la base de données relativement précoces.

L'enjeu suivant reste donc l'obtention d'un prix et d'un remboursement, deux composantes liées en France à l'évaluation de la Commission de Transparence de la HAS, dont le résultat conditionnera les schémas d'accès au marché possibles et les négociations de prix.

Au niveau de l'évaluation clinique, les données qu'évalueront la Commission de Transparence devraient être sensiblement les mêmes que celles soumises aux autorités d'enregistrement, à savoir des résultats présentant une efficacité exceptionnelle, un profil de tolérance maîtrisé malgré les risques, mais une incertitude quant à la durée de la réponse et la possibilité d'une action curative. La façon qu'aura la CT d'appréhender les bénéfices cliniques potentiels des cellules CAR-T au regard de l'incertitude qui les accompagne sera déterminante dans la suite du processus.

Concernant la définition du prix et du mode de financement de ce médicament de thérapie innovante, plusieurs paramètres en font un cas inédit pour le CEPS : un coup très élevé de plusieurs centaines de milliers d'euros pour un traitement unique potentiellement curatif associé à des bénéfices cliniques qui s'étaleront en principe sur un horizon temporel de vie entière. Il est possible d'envisager un contrat du type « enveloppe plafonnée » sur le modèle des accords signés pour le traitement de certaines pathologies orphelines. Dans ce cas l'incertitude quant à l'efficacité réelle des cellules CAR-T ne serait pas prise en compte dans les discussions. La définition du montant de cette enveloppe doit pouvoir répondre à la fois aux attentes de l'industriel en termes de bénéfices et de retour sur investissement et aux contraintes de maîtrise budgétaire du CEPS. Des clauses de remises du type « prix-volume » pourraient également compléter cette enveloppe.

L'option de plafonnement de la dépense par un contrat financier permettrait une visibilité pour le payeur, sur les montants à allouer à cette nouvelle technologie médicale. Cela nécessite une entente avec le laboratoire sur l'envergure de la somme considérée. Dans le cas où les négociations échoueraient dans ce sens, l'option de la définition d'un contrat de performance serait adaptée à une logique de minimisation des risques pour le CEPS. Un accord de ce type, basé sur la performance, nécessiterait alors la fixation d'un ou plusieurs critères de mesure de cette performance (survie etc...) et la mise en place d'un système de recueil des données en vie réelle. Afin de lisser la dépense il serait envisageable de définir un système de paiement en plusieurs versements ou des remises dégressives en fonction du temps et de la survie des patients durant les premières années suivant la cure, corrélé à la performance individuelle mesurée de chaque traitement.

En parallèle viendra la question de la modalité de financement des cellules CAR-T qui, en dehors d'une inscription sur la liste en sus, serait très problématique malgré les différentes hypothèses alternatives évoquées et pourrait déboucher sur une impasse. La négociation du prix et l'établissement d'un contrat d'accès au marché permettant un financement acceptable

pour les deux acteurs feront partie d'une discussion unique dont l'issue favorable dépendra d'une volonté commune et d'un travail collaboratif, à la fois des industriels et du payeur, afin de permettre aux patients de bénéficier de ces traitements dans les meilleures conditions.



Conclusion

Les traitements médicamenteux anticancéreux ont connu plusieurs grandes évolutions : la découverte des chimiothérapies, restant à la base de nombreux protocoles de traitement aujourd'hui, puis l'arrivée des thérapies ciblées : inhibiteurs de tyrosine kinase, anticorps monoclonaux et depuis les années 2010 l'avènement des immunothérapies.

Une nouvelle étape est franchie, celle de l'immunothérapie adoptive, avec la mise au point de plusieurs générations successives de cellules CAR-T, fruit de trois décennies de recherche académique et d'un investissement récent et massif des firmes de biotechnologie. Plusieurs acteurs industriels se sont emparés de ces projets et ont rendu possible un développement clinique de plus grande ampleur, conforme avec la production d'un médicament.

Une cure unique permettant de traiter un patient, en rechute ou réfractaire, de façon définitive, est un vrai changement de paradigme pour les cliniciens mais aussi pour les industriels car un processus de production personnalisé très lourd est nécessaire à l'heure actuelle. De nombreux programmes de développement clinique de cellules CAR-T sont lancés depuis quelques années mais ce sont les CAR-T anti CD 19 indiqués dans les hémopathies malignes à cellules B qui présentent les résultats les plus avancés et les plus probants. La définition de cette cible, l'antigène leucocytaire CD 19, largement présent à la surface des cellules tumorales des patients atteints de LAL et LDGCB, a permis d'obtenir dans les derniers stades de ces pathologies des taux de rémission complète exceptionnels et porteurs de beaucoup d'espoir pour les patients, malgré des phénomènes de toxicité non négligeables. L'amélioration des CAR-T devrait permettre d'allonger la durée des rémissions, de diminuer la fréquence des rechutes et faciliter la prise en charge des événements indésirables inhérents à ces thérapies. En parallèle, des développements ont lieu dans plusieurs autres pathologies cancéreuses : l'optimisation des fonctions des cellules CAR-T pourrait permettre à terme le traitement de cancers solides.

Cette nouvelle technologie médicale fait l'objet d'une véritable course entre les différents industriels développeurs, Novartis et Kite Pharma en tête, la première AMM ayant été délivrée en août 2017 aux Etats-Unis par la FDA, les autorisations en Europe devraient suivre dans les mois qui viennent.

Les cellules CAR-T sont des thérapies cellulaires et géniques et répondent à la définition des médicaments de thérapies innovantes (MTI), soumis en France au statut d'OGM. Ces spécificités ont pour conséquence une procédure particulière d'enregistrement en Europe, faisant intervenir le rôle d'expertise scientifique du Comité for Advanced Therapies. Au niveau local ces statuts ont tendance à allonger les délais d'approbation des protocoles et l'inclusion de patients dans les essais cliniques en France.

La vision internationale de l'industriel s'opposera également à des compétences nationales en ce qui concerne l'accès au marché des cellules CAR-T. Les nombreux échecs en Europe et en France dans l'accès au remboursement des MTI permettent de tirer des enseignements dont les industriels devront tenir compte pour garantir leur succès. Il apparaît en premier lieu qu'il n'existe pas en France un système d'évaluation particulier pour les MTI. Le niveau et la qualité des preuves présentées à la HAS conditionneront l'évaluation, l'accès au remboursement et le financement des médicaments : les industriels développant les cellules CAR-T devront anticiper ces besoins et fournir notamment des données comparatives et médico-économiques aux autorités de santé.

La question du prix est majeure et posera plusieurs interrogations. En premier lieu, que valoriser pour un médicament qui s'apparente plus à une procédure de soins complexe mettant en jeu plusieurs acteurs ? Ensuite, de par sa nature de cure unique, comment rendre acceptable et finançable par la collectivité un prix de plusieurs centaines de milliers d'euros malgré une certaine incertitude sur l'efficacité réelle de ces traitements ? La mise en place de schémas innovant d'accès au marché, notamment en utilisant des contrats basés sur la performance en vie réelle et/ou des systèmes de versements multiples devrait permettre de limiter le risque pour les payeurs. A l'heure d'une prise de conscience du grand public sur le prix des médicaments, les associations de patients prendront certainement part aux débats sur la négociation du tarif de cette nouvelle thérapie.

Un autre défi est à venir pour les laboratoires : l'adaptation à un nouveau *business model* dont un enjeu majeur sera la mise à disposition d'une capacité de production suffisante, à un coût raisonnable et dans des délais acceptables pour les patients, dans un cadre différent de celui des essais cliniques. Les CAR-T allogéniques pourraient à nouveau transformer le paysage dans quelques années en proposant un médicament « prêt à l'emploi » à un tarif probablement bien inférieur rendu possible par une production industrielle à la chaîne et non individuelle comme c'est le cas pour les CAR-T autologues.



Références bibliographiques

1. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
2. CAR T-cells : Une avancée majeure dans l'immunothérapie des leucémies | Association Saint Louis [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.association-saint-louis.org/car-t-cells-une-avancee-majeure-dans-limmunotherapie-des-leucemies>
3. Yang Y, Jacoby E, Fry TJ. Challenges and opportunities of allogeneic donor-derived CAR T cells. *Curr Opin Hematol.* nov 2015;22(6):509- 15.
4. Andersen MH, Schrama D, thor Straten P, Becker JC. Cytotoxic T Cells. *J Invest Dermatol.* 1 janv 2006;126(1):32- 41.
5. Alegre M-L, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol.* déc 2001;1(3):220- 8.
6. Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat Rev Cancer.* janv 2003;3(1):35- 45.
7. Maus MV, Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *The Oncologist.* mai 2016;21(5):608- 17.
8. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 25 juin 2015;125(26):4017- 23.
9. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* 3 août 2015;15(8):1145- 54.
10. Dai H, Wang Y, Lu X, Han W. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(7):djv439.
11. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther - Methods Clin Dev.* 17 mars 2017;4(Supplement C):92- 101.
12. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther - Oncolytics.* 2016;3:16015.
13. Singh H, Huls H, Cooper LJ. A new approach to gene therapy using Sleeping Beauty to genetically modify clinical-grade T cells to target CD19. *Immunol Rev.* janv 2014;257(1):181- 90.
14. Singh H, Moyes JSE, Huls MH, Cooper LJJ. Manufacture of T cells using the Sleeping Beauty system to enforce expression of a CD19-specific chimeric antigen receptor. *Cancer Gene Ther.* mars 2015;22(2):95- 100.
15. Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat Rev Cancer.* janv 2003;3(1):35- 45.
16. Etat des lieux et des connaissances - Publications sur le cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises->

17. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 sept 2016;27(suppl_5):v69- 82.
18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019- 32.
19. HAS. Guide ALD n° 30 « Leucémies aiguës de l'adulte ». nov 2011;
20. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte : rechutes médullaires à haut risque. *Hématologie*. 1 mai 2010;16(2):33- 7.
21. Commissioner O of the. Press Announcements - FDA approval brings first gene therapy to the United States [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>
22. EHA 2017: Updated CTL019 ELIANA Data Show Durable Remission Rates in Children, Young Adults With Relapsed/Refractory B-Cell ALL - The ASCO Post [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/57781>
23. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, Adams S, Amrolia P, Stafford S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med*. 25 janv 2017;9(374):eaaj2013.
24. HAS, Avis de la Commission de Transparence, Blincyto. 3 févr 2016;
25. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome non hodgkiniens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée [en ligne]. Saint-Denis la Plaine : Haute Autorité de Santé (HAS) ; 2012 [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_881776/fr/ald-n-30-lymphomes-non-hodgkiniens-de-l-adulte
26. Haute Autorité de Santé - PIXUVRI (pixantrone), anthracycline et apparentés [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626108/en/pixuvri-pixantrone-anthracycline-et-apparentes
27. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v83- 90.
28. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2516- 22.
29. SFH Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009 http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf.



30. Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2011;29(14):1827- 34.
31. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma>
32. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Ahmed MA, et al. Outcomes in refractory aggressive diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): Results from the international SCHOLAR-1 study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15_suppl):7516- 7516.
33. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. janv 2016;51(1):51- 7.
34. Il P. Joint Session at 14-ICML: interim results of the phase II JULIET and primary results of the pivotal ZUMA-1 trials - CAR-T cell therapy for R/R DLBCL [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: http://www.lymphomahub.com/medical-information/interim-results-of-the-phase-ii-juliet-and-primary-results-of-the-pivotal-zuma-1-trials-car-t-cell-therapy-for-rr-dlbcl-joint-session-at-14-icml?_&__prerender
35. Novartis interim results from global, pivotal CTL019 trial show durable complete responses in adults with r/r DLBCL [Internet]. Novartis. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-interim-results-global-pivotal-ctl019-trial-show-durable-complete>
36. Kite Announces Positive Topline Primary Results of Axicabtagene Ciloleucel from First Pivotal CAR-T Trial in Patients with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma [Internet]. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://ir.kitepharma.com//releasedetail.cfm?releaseid=1014817>
37. Le Guyader Peyrou S, Belot A, Maynadie M, Binder Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: hematological malignancies [Internet]. 2016. 103-12 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12873
38. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 10 juill 2014;124(2):188- 95.
39. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther - Oncolytics*. 2016;3:16011.
40. Bedoya F, Frigault MJ, Maus MV. The Flipside of the Power of Engineered T Cells: Observed and Potential Toxicities of Genetically Modified T Cells as Therapy. *Mol Ther*. 1 févr 2017;25(2):314- 20.
41. Jabbour E, Ribrag V. Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale. *Rev Médecine Interne*. 1 janv 2005;26(1):27- 32.
42. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol*. juill 2016;104(1):6- 17.



43. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther.* 4 janv 2017;25(1):285- 95.
44. Almåsbak H, Aarvak T, Vemuri MC. CAR T Cell Therapy: A Game Changer in Cancer Treatment. *J Immunol Res.* 2016;2016:1- 10.
45. Enblad G, Karlsson H, Loskog ASI. CAR T-Cell Therapy: The Role of Physical Barriers and Immunosuppression in Lymphoma. *Hum Gene Ther.* 1 août 2015;26(8):498- 505.
46. Jerome Paillassa ;Horizons Hémato // Avril/Mai/Juin 2017//Volume 07//Numéro 02. CAR-T CELLS : l'avenir de l'hématologie ?
47. EUR-Lex - 32007R1394 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32007R1394>
48. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
49. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4)
50. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
51. Directive Européenne n°2005-28 du 8 avril 2005 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.
52. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
53. Public summary of opinion on orphan designation, orphan designation (EU/3/16/1745), EMA novembre 2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/11/WC500216144.pdf.
54. Kite Pharma Granted Orphan Drug Designation in the European Union for KTE-C19, Kite's Lead Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://ir.kitepharma.com//releasedetail.cfm?releaseid=889710>
55. European Medicines Agency - Research and development - PRIME: priority medicines [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp

56. OMC | Accès aux marchés pour les marchandises - portail [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/tratop_f/markacc_f/markacc_f.htm
57. EUR-Lex - 31989L0105 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A31989L0105>
58. Code de la sécurité sociale - Article L162-17. Code de la sécurité sociale.
59. Code de la santé publique - Article L5123-2. Code de la santé publique.
60. Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
61. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. 2012-1116 oct 2, 2012.
62. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-4. Code de la sécurité sociale.
63. Qui sommes-nous? | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.leem.org/rubrique/qui-sommes-nous>
64. Communiqué de presse de Marisol Touraine du 11/01/2016; <http://solidarites-sante.gouv.fr>.
65. Mycka J, Dellamano R, Lobb W, Dalal N, Dellamano L. Advanced Therapy Medicinal Products (Atmps) In Europe 8 Years On: What Is The Path To Market Access So Far? Value Health. 1 nov 2016;19(7):A478- 9.
66. Haute Autorité de Santé - CHONDROCELECT (chondrocytes autologues) [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615035/en/chondrocelect-chondrocytes-autologues
67. HAS, Avis de la Commission de Transparence, Chondrocelect; 29 mai 2013.
68. HAS, Avis de la Commission de Transparence, Glybera; novembre 2015.
69. HAS, Avis de la Commission de Transparence, Holoclar ; Juillet 2016.
70. RESERVES IU--TD. Orphanet: Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=277
71. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzagli F, Giannelli S, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. Blood. 7 juill 2016;128(1):45- 54.
72. Politiques - Santé publique - European Commission [Internet]. Santé publique. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: /health/cross_border_care/policy_fr
73. Touchot N, Flume M. Early Insights from Commercialization of Gene Therapies in Europe. Genes. 17 févr 2017;8(2).

74. Gazzetta Ufficiale [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/01/16A05546/sg;jsessionid=bUXdyV+i+K1KmFOfJk9nQw__.ntc-as2-guri2b
75. Hoggatt J. Gene Therapy for « Bubble Boy » Disease. Cell. 14 juill 2016;166(2):263.
76. HAS, Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé, Revue de la littérature, décembre 2014.
77. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. Health Technol Assess Winch Engl. févr 2017;21(7):1- 204.
78. A Cure for Cancer? How CAR-T Therapy is Revolutionizing Oncology [Internet]. Labiotech.eu. 2017 [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <https://labiotech.eu/car-t-therapy-cancer-review/>
79. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. 2016-1827 déc 23, 2016.
80. CEPS, Rapport d'activité 2015, Novembre 2016.
81. Toumi M, Zard J, Duvillard R, Jommi C. Médicaments innovants et contrats d'accès au marché. Ann Pharm Fr. sept 2013;71(5):302- 25.
82. Grandfils N. Fixation et régulation des prix des médicaments en France, Abstract. Rev Fr Aff Soc. 1 mars 2010;(3):53- 72.
83. DE POUVOURVILLE, Gérard. « L'accès au marché remboursé pour les médicaments : les contrats de partage des risques fondés sur les résultats » ESSEC/Collège des Economistes de la Santé , février 2012.
84. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, Dominique Polton, Novembre 2015 http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf.
85. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale | Legifrance [Internet]. [cité 17 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/3/24/AFSH1532721D/jo>
86. Manuel des GHM - Version provisoire 11g | Publication ATIH [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/manuel-des-ghm-version-provisoire-11g>
87. Tarifications à l'activité (T2A) - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Tarifications-a-l-activite-T2A,117>
88. Guide de contractualisation des dotations finançant les missions d'intérêt général, BO Santé – Protection sociale – Solidarité no 2013/5 du 15 juin 2013 http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-05/ste_20130005_0000_0056.pdf.
89. Ministère des Solidarités et de la Santé; Recours Exceptionnel 2016 – montants délégués - <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/les-missions-d-enseignement-de-recherche-de-reference-et-d-innovation-merri>.



Serment de Galien

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

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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



Traitement des cancers par les cellules CAR-T : une révolution médicale face aux défis de l'accès au marché

Les cellules CAR-T, médicaments de thérapie cellulaire et génique issus de la reprogrammation génique des lymphocytes T, apparaissent comme une nouvelle étape dans le traitement des cancers. Le traitement des patients implique un processus de fabrication individualisé, complexe, mais des résultats prometteurs sont observés dans les essais cliniques de phase II avec l'obtention de taux de rémission complète entre 40% et 80% dans des hémopathies malignes à cellules B auparavant sans alternatives. En Europe et en France de nombreux échecs dans l'accès au remboursement de MTI nécessitent que les industriels anticipent les besoins des autorités de santé en termes de données cliniques comparatives et médico-économiques. En France l'évaluation médico-technique revient à la HAS et conditionne l'accès au remboursement, il n'est en effet pas prévu de système d'évaluation spécifique pour les MTI. Pour les cellules CAR-T le financement via l'inscription sur la liste en sus serait la solution la plus pertinente si l'évaluation de la HAS le permet. D'autres options seront néanmoins à explorer dans le cas contraire. Le modèle clinique et économique des CAR-T est inédit : une cure unique permettant de soigner de manière définitive un patient à un prix de plusieurs centaines de milliers d'euros. Pour rendre possible la négociation du prix par le CEPS, la construction de schémas d'accès au marché innovants seront probablement la meilleure solution. Des contrats basés sur la performance individuelle des CAR-T, assortis d'un paiement en plusieurs versements pourraient améliorer l'acceptabilité à payer du CEPS, actuellement dans une logique de minimisation des risques pour la collectivité.

Mots-clés : CAR-T, thérapie cellulaire, thérapie génique, médicament de thérapie innovante, MTI, oncologie, hématologie, accès au marché, évaluation médico-technique, médico-économie, contrat de partage de risque, prix, tarification

Treatment of cancer by CAR-T cells: a medical revolution in the face of market access challenges

CAR-T cells, cell therapy and gene therapy drugs derived from the genetic reprogramming of T-cells, appear as a new stage in the treatment of cancer. The treatment of patients involves a complex individualized manufacturing process but exceptional results are observed in phase II clinical trials with the achievement of complete remission rates between 40% and 80% in B-cell malignancies. In Europe and France, many failures in accessing reimbursement of ATMP require manufacturers to anticipate the needs of health authorities in terms of comparative clinical and medical-economic data. In France, health technology assessment is under the responsibility of the HAS and conditions access to reimbursement, there is no specific evaluation system for ATMP. For CAR-T cells, funding out of DRG would be the most relevant solution if HAS evaluation allows it. However, other options will have to be explored if not. The clinical and economic model of CAR-T is new: a unique cure that makes it possible to treat a patient definitively at a cost of several hundred thousand euros. In order to make it possible for CEPS to negotiate the price, the construction of innovative market access schemes will probably be the best solution. Contracts based on the individual performance of CAR-T cells, with payment in instalments, could improve CEPS' acceptability to pay, which is currently based on risk minimization logic for life insurance.

Keywords : CAR-T, cell therapy, gene therapy, advanced therapy medicinal product, ATMP, oncology, hemato-oncology, market access, health technology assessment, health economic, risk sharing agreement, manage entry agreement, pricing

