



## Coût des traitements et éthique : approche médico-économique

**Exemple des traitement par CAR-T Cells.**

*Dr Mohamed Touati  
CHU de Limoges*



## Traitements par CAR-T cells

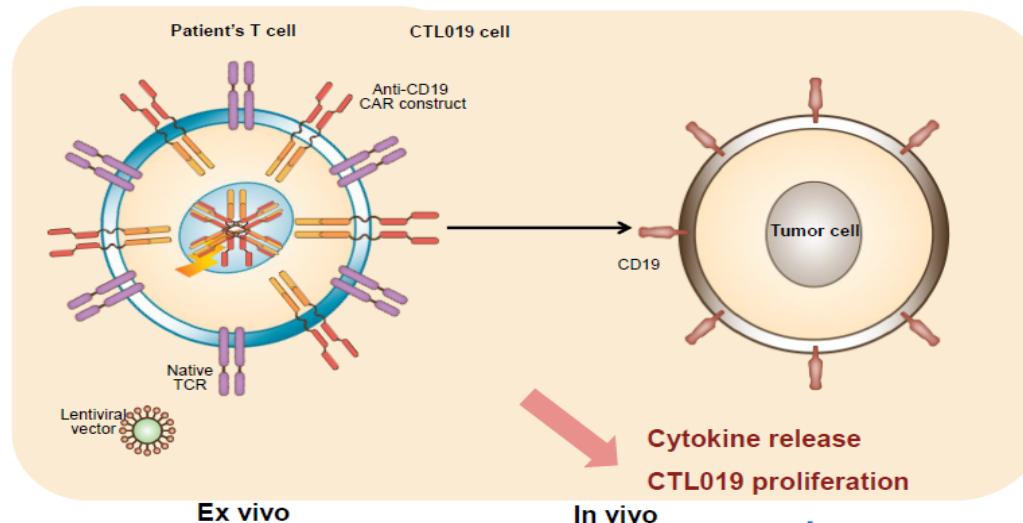
- 1 - Innovation thérapeutique
- 2 - Défit organisationnel
- 3 - Encadrement réglementaire

Traitements couteux ++

# 1 - Innovation thérapeutique : Principe



Réinjection au patient atteint d'une hémopathie maligne, en rechute ou réfractaire, de cellules autologues modifiées génétiquement exprimant un récepteur à un antigène permettant de neutraliser les cellules tumorales.



- Les CARs combinent un domaine de reconnaissance de l'antigène à un anticorps possédant un domaine de signalisation intracellulaire (CD3-z et 4-1BB) au sein d'une seule protéine chimérique.
- Le transfert de gène (vecteur lentiviral) qui permet d'exprimer les CAR à la surface des cellules T, confère de nouvelles propriétés antigéniques.

## 1 - Innovation thérapeutique : AMM



### **YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) : « Axi-Cel » = 327 000 euros**

Indications : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) et Lymphome Médiastinal Primitif à Grandes Cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

Immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre le CD19. Pour préparer YESCARTA, les cellules T du patient sont prélevées et génétiquement modifiées ex vivo par transduction rétrovirale, pour exprimer un récepteur antigène chimérique (CAR) comprenant un fragment variable à chaîne simple (scFv) anti-CD19 murin relié aux domaines co-stimulateurs CD28 et CD3-zeta. Les cellules CAR T anti-CD19 sont amplifiées et reperfusées au patient, pouvant alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant CD19.

### **KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) : « Tisa » = 320 000 euros**

Indications : Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) et Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL)

Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo au moyen d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19. Le récepteur CAR comprend un fragment variable à chaîne simple (scFv) anti-CD19 murin relié aux domaines co-stimulateurs 4-1BB et CD3-zeta. Les cellules CAR T anti-CD19 sont amplifiées et reperfusées au patient, pouvant alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant CD19.

# 1 - Innovation thérapeutique : efficacité



## Efficacité ++

LNH en rechute ou réfractaires

Traitement standard : 100% de décès des

Traitement CAR-T cells : jusqu'à 80% de réponses globale et 40 à 50% de RC avec courbes de survies en plateau

## Toxicité :

essentiellement,

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)  
Atteinte neurologique grade 3/4

...

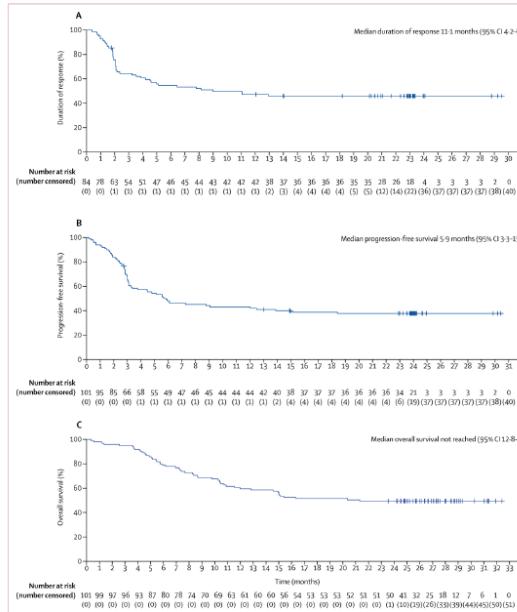


Figure 1: Kaplan-Meier estimates of investigator-assessed duration of response (A), progression-free survival (B), and overall survival (C)

All 101 patients assessable for activity in phase 2 are shown. The x-axis shows time since infusion of chimeric antigen receptor T cells. NE=not estimable.

Locke et al. Lancet Oncol 2019

## 2 – Défis organisationnel



### A l'échelle locale :

Coordination étroite des équipes cliniques d'hématologie, d'aphérèse thérapeutique, de thérapie cellulaire et de la pharmacie, mais également des équipes de réanimation médicale et neurologie, afin de gérer la prise en charge des cellules et leur réinjection.

### A l'échelle internationale :

Pour YESCARTA® : prélèvement dans les services autorisé puis acheminement aux Pays bas sur une plateforme qui centralise les prélèvements européens et les adressent à Santa Monica en californie pour conditionnement puis expédiés à Sant Monica en Californie pour la modification génétique puis les cellules font le chemin inverse pour une réinjection au patient.

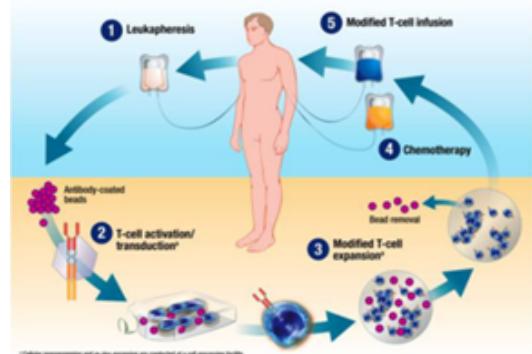
### Difficultés supplémentaires :

Problème des SLOT pour YESCARTA®

### Délai médian de réinjection : selon une étude du LYSA en 2018

Etats unis : 17 jours

France : 40 jours



# 1 - Encadrement réglementaire : qualification



3 & 4 octobre 2019 | Le Couvent des Jacobins, Rennes

10 avril 2019

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 21 sur 139

## Double qualification du centre :

### Qualification par l'industriel

inédit dans le système de santé français !

### Qualification institutionnelle (ARS)

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

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

NOR : SSAH1909328A

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1151-1, L. 1431-2, R. 6122-25 et R. 1242-8 ;  
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles R. 161-70 et R. 161-71 ;  
Vu l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur ;  
Vu l'arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits ;  
Vu les avis de la Haute Autorité de santé du 5 décembre 2018, du 12 décembre 2018 et du 27 février 2019,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>e</sup>.** – Le prélèvement des lymphocytes chez les patients éligibles au traitement par des CAR-T Cells autologues indiquées dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B ne peut être réalisé que dans les établissements de santé ou structures répondant à l'ensemble des critères suivants :



## Actuellement :

Plusieurs **centres « AMM »** agréés répartis en France et **centres « essai clinique »** ouverts en cours

## Différence de cahier des charges pour être agréée :

- Centre « AMM » ou commerciale
- Centre « essai clinique »

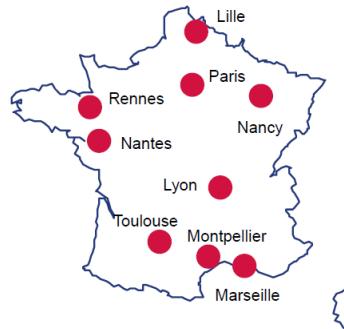
### 3 - Encadrement règlementaire : centres qualifiés



France: Existing SCT (EBMT, SFGM-TC) and lymphoma networks (LYSA) play a key role in referral pathways



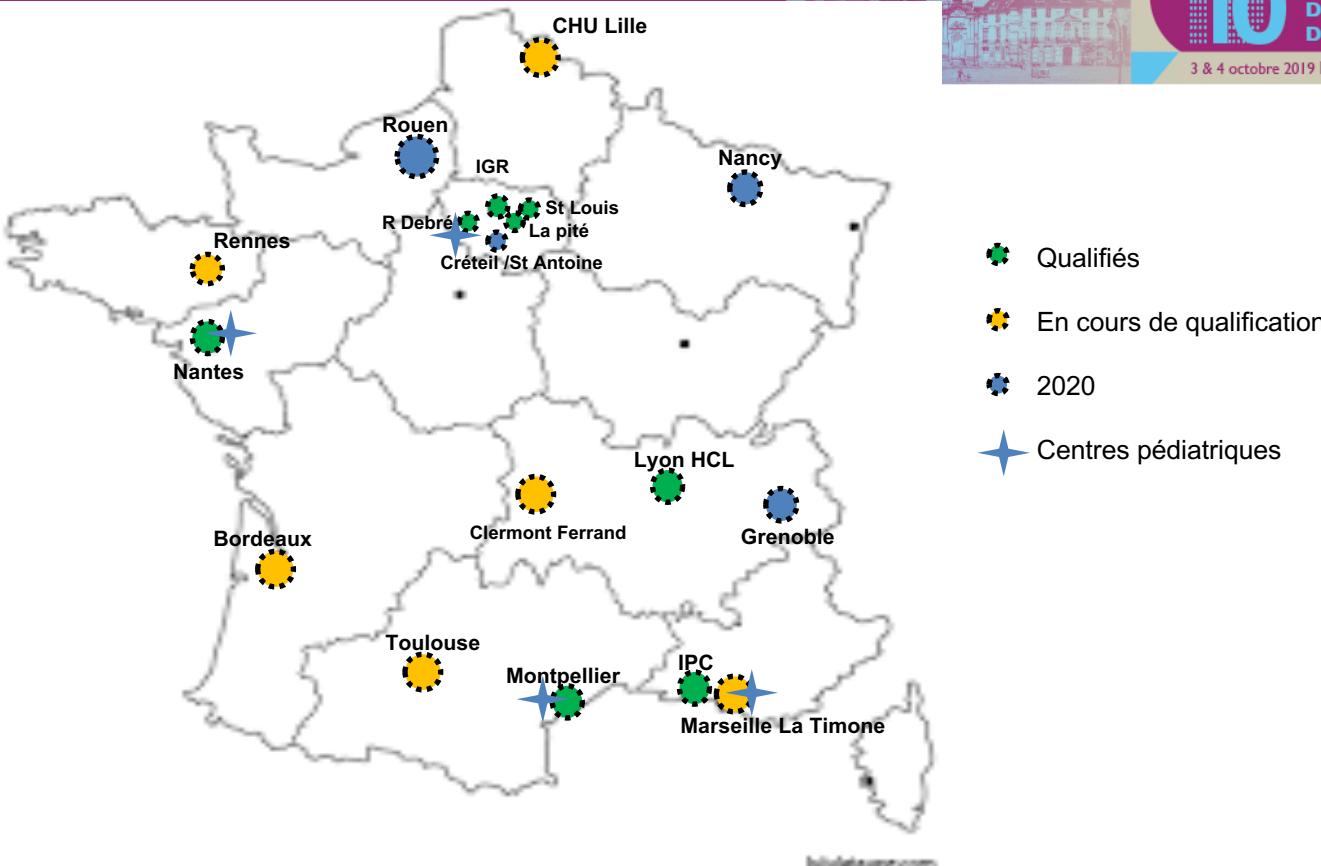
Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell treatment centres as of 1<sup>st</sup> Sept. 2019



CAR: chimeric antigen receptor; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; IPC: Institut Paoli-Calmettes; LYSA: The Lymphoma Study Association; SCT: stem cell transplant; SFGM-TC: Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire; SmPC: Summary of Product Characteristics

### YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) : « Axi-Cel »

### 3 - Encadrement réglementaire : centres qualifiés



KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) : « Tisa »



3 & 4 octobre 2019 | Le Couvent des Jacobins, Rennes

# Combien de patients ?



D'après l'avis d'efficience de l'HAS publié en janvier 2019

Population cible estimée en France :

Pour Gilead (YESCARTA®) : 715 patients par an.

Pour Novartis (KYMRIAH®) : entre 383 et 638 patients par an.

## Conclusion :



**Innovation thérapeutique** : beaucoup d'espoir pour les patients

**La principale difficulté est financière :**

- Coût du traitement proprement dit est élevé, 320 000 euros,
- Coût global de la prise en charge du patient bien supérieur.

**Se pose un problème d'éthique :**

- Sélection des centres : double qualification
- Sélection des patients : comorbidité, nombre de traitement antérieurs, âge...