



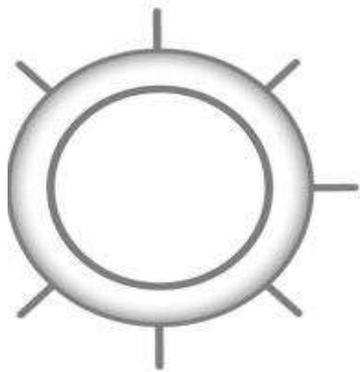
Cellules CAR-T :

Réglementation et circuit

ISABELLE MADELAINE – CHAMBRIN

PHARMACIE

HÔPITAL SAINT-LOUIS



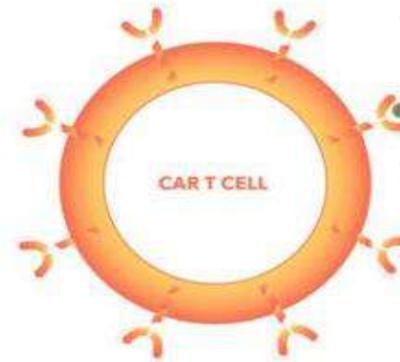
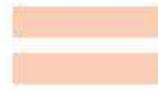
T CELL

A key fighter in your immune system



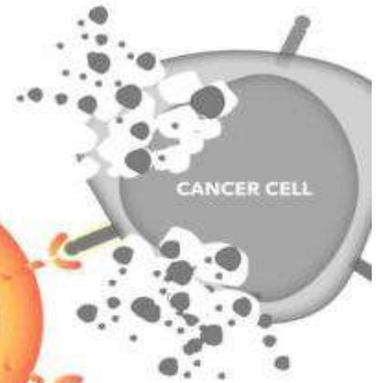
CAR

A specific receptor is added to your T cell



CAR T CELL

Your T cell with the CAR added helps find and fight specific cells



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

THERAPIE GENIQUE → Médicament de thérapie innovante (MTI)

Une longue évolution réglementaire qui accompagne les évolutions techniques



ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product



4 catégories définies

Thérapie cellulaire somatique

Thérapie génique

Ingénierie tissulaire

Combinés de thérapie innovante

Directive européenne 1394/2007 du 13 novembre 2007
transposée dans la Loi n°2011-302 du 22 mars 2011

Décret 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux
médicaments de thérapie innovante

Thérapie génique = OGM

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

ET

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

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

Thérapie cellulaire = CELLULES

Produit qui contient ou est constitué de cellules ou de tissus qui ont fait l'objet de **manipulations substantielles**

OU

qui **ne seront pas destinés** à être utilisés dans **les mêmes fonctions** chez le donneur / le receveur

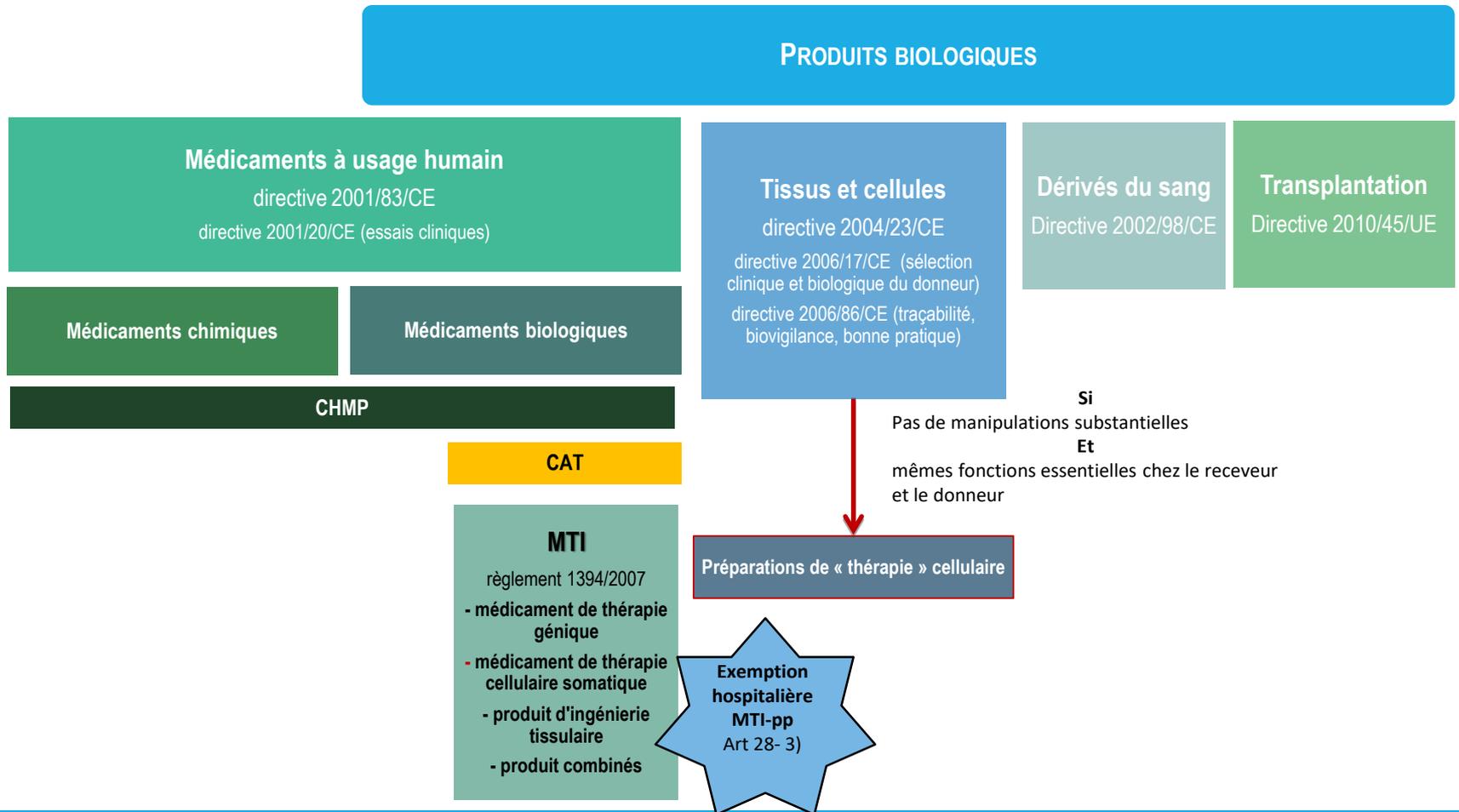
ET

Possédant des propriétés permettant de **traiter, prévenir ou diagnostiquer** une maladie à travers une action métabolique, immunologique ou pharmacologique

➔ Autologue, allogénique ou xénogénique, somatique

Exemple : cellules autologues (mononuclées, dendritiques...) activées (IL2, GM-CSF...)

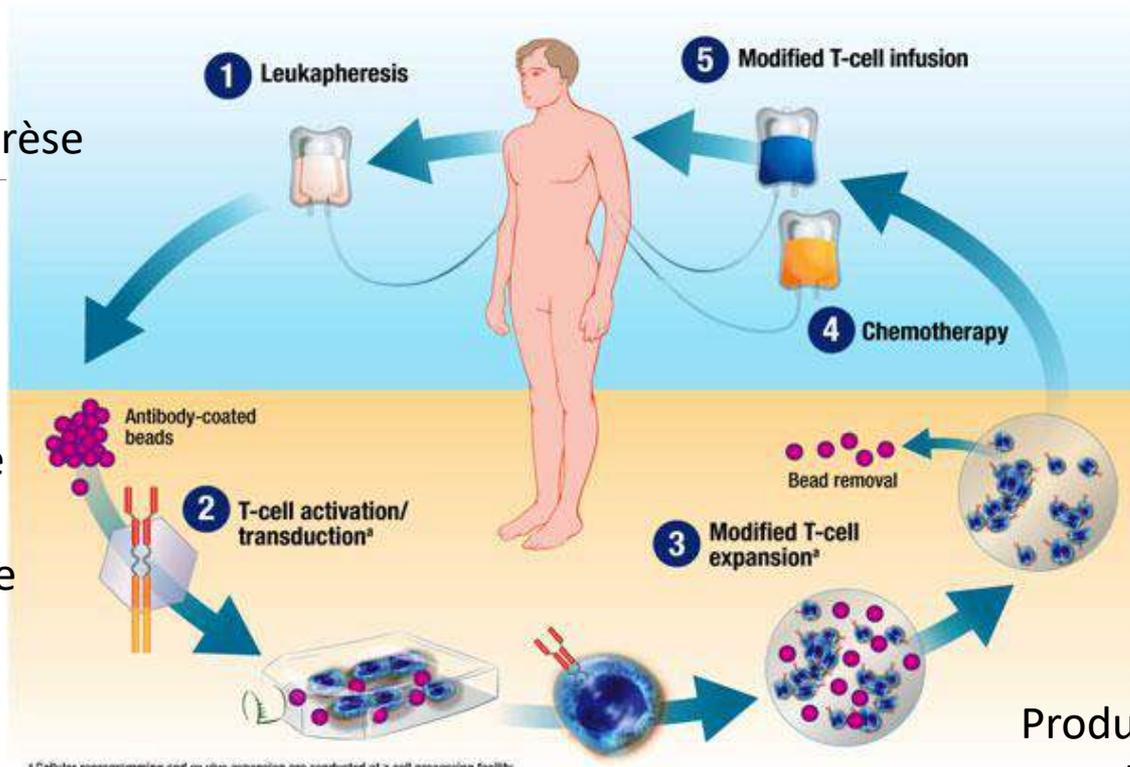
Encadrement réglementaire des produits biologiques





CIRCUITS

COMMERCIALISATION



Produit d'aphérèse

Unité d'aphérèse

Produit cellulaire

Unité de thérapie cellulaire

Médicament

PUI

* Cellular reprogramming and ex vivo expansion are conducted at a cell processing facility.

Matière première =
Cellules vivantes

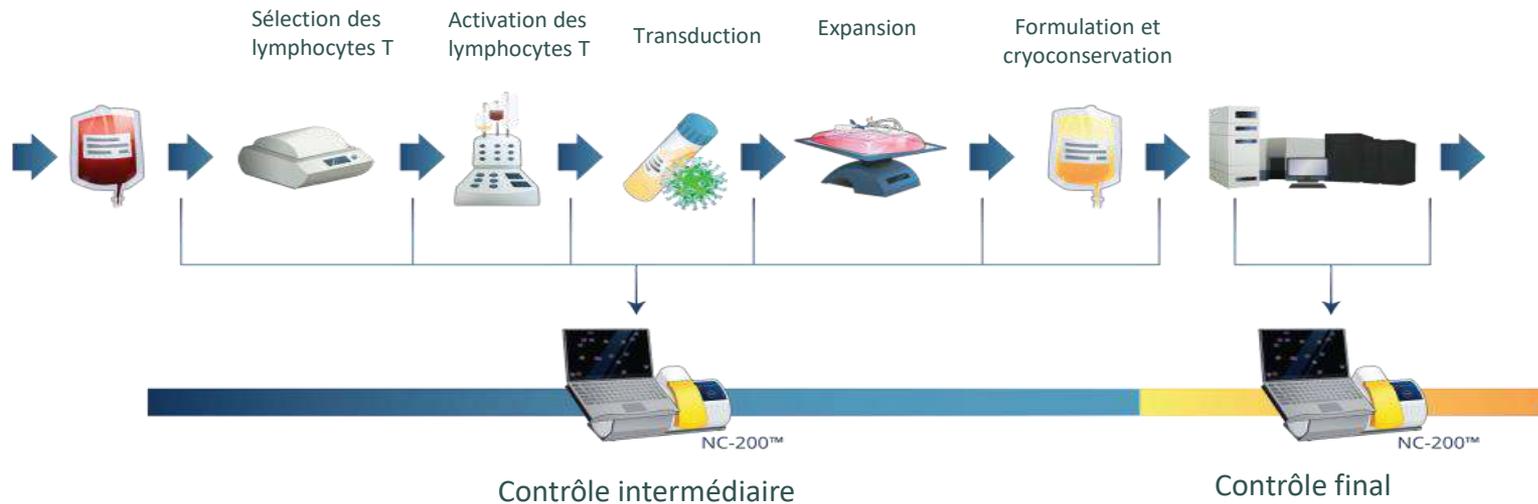
Industriel = EP

Produit fini = Matière
première modifiée =
OGM

Suspension cellulaire

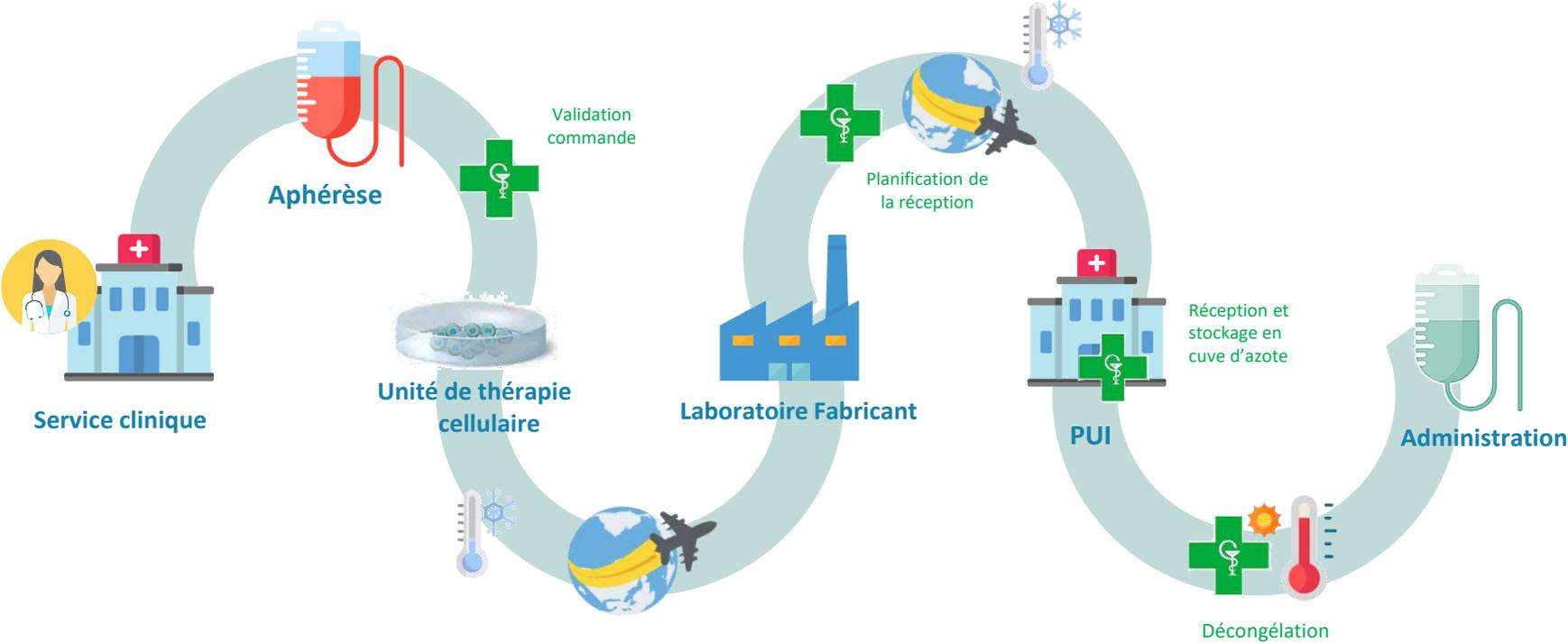
Industriel = EP

Production proprement dite



- Deux types de contrôle qualité
- Produits non conformes au contrôle qualité, produit **OOS** pour « *Out of Specifications* » ou non conformes aux spécifications

Un flux spécifique

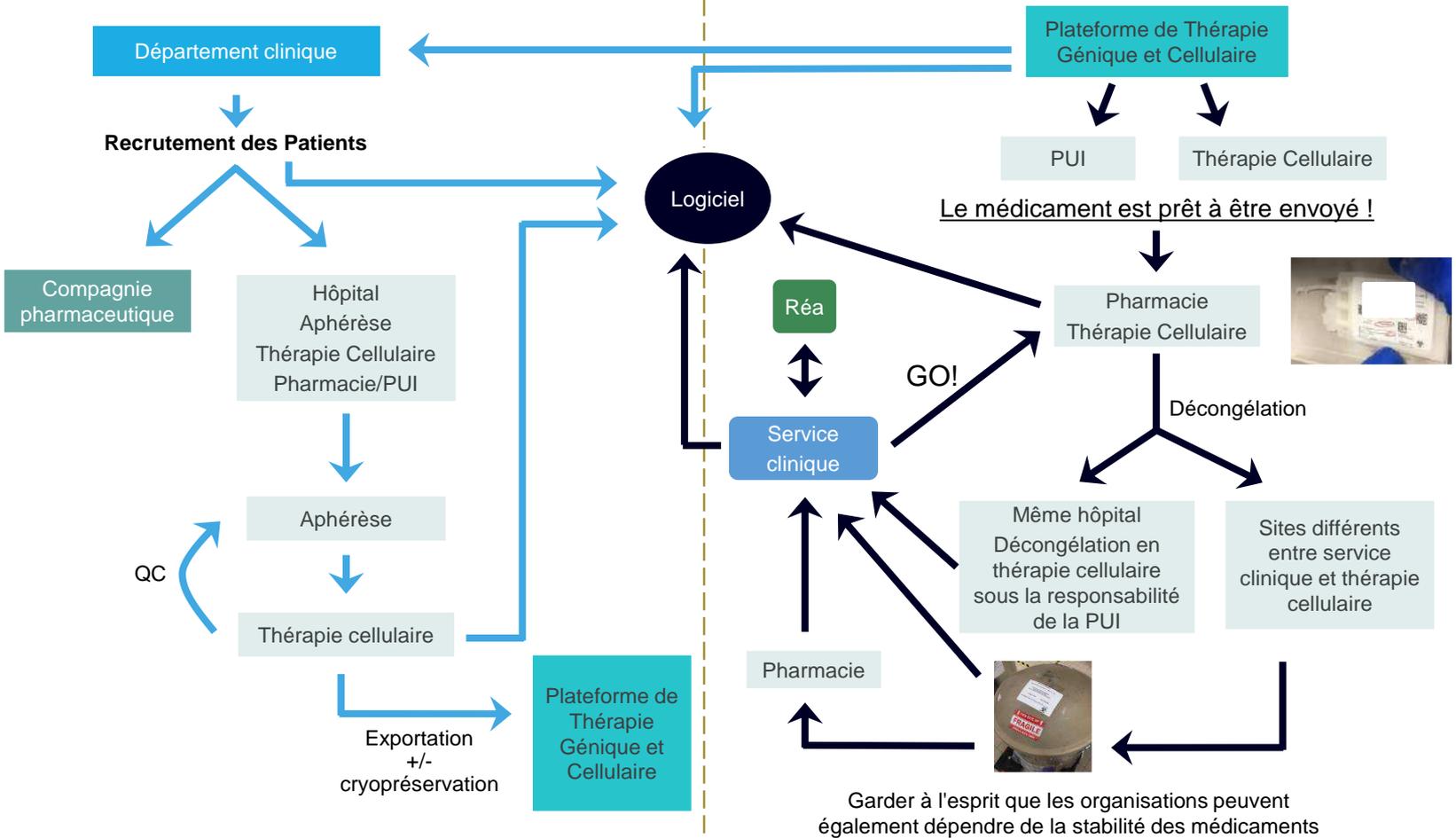


Dryshipper
« R2D2 »



**Bonnes pratiques tissus cellules
(directives sur les cellules et les tissus)**

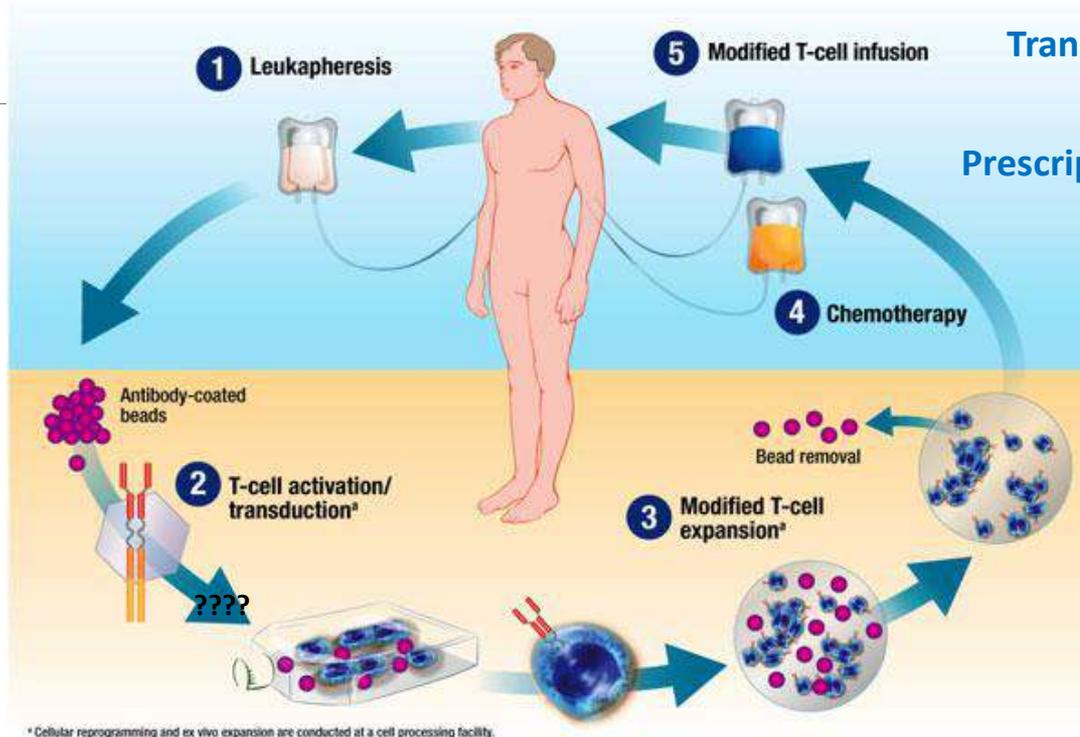
**Bonnes pratiques de fabrication
(Good manufacturing Practices - gmp)**



Inclusion dans le process

Demande de Slot

Commande



Transfusion

Prescription du CART

Fluda – Cyclo
pour LAL
Pour LNH

Réception du médicament

Facturation

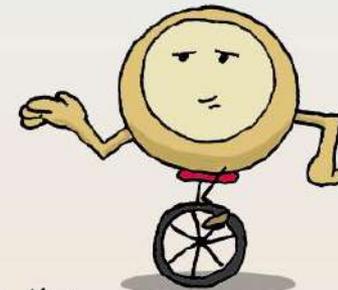
Process de 15 - 21 jours

Un process de fabrication encore un peu lourd
Suivi par un système informatisé

CAR-T CELL



UNICYCLE T-CELL



Draw=Doodles

FINANCES
HABILITATION

Deux spécialités : Yescarta® et Kymriah® anti CD19

Yescarta®

- axicabtagene ciloleucel
- Laboratoire : Kite/Gelead
- Indications
 - LDGCB ou de LMPGCB après au moins 2 lignes de traitement chez l'adulte
- ATU : Juillet 2018

Kymriah®

- tisagenlecleucel
- Laboratoire : Novartis
- Indications
 - LAL chez l'enfant
 - LDGCB de l'adulte en R/R après au moins 2 lignes de traitement
- ATU : Juillet 2018



Un développement très rapide



Un nombre important de patients traités

	AXI - Cell	T-Cell (LNH)	T-Cell (LAL)	Total
Nombre d'ATU accordées	37	27		64
Nombre de patients traités	15	15		30
		6	9	
Nombre de centres	2 puis 4	2	2	6

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

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

**2 Arrêtés en 5 mois
Limitation de l'utilisation**

Autorisation pour les 2 spécialités commercialisées (hors EC et ATU)

Etablissement autorisés à prélever des cellules à des fins thérapeutiques

Service clinique avec médecins expérimentés

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

UTC

Aphérèse

PUI : liée à une autorisation spécifique de produit à risque

- Seule
- Par convention

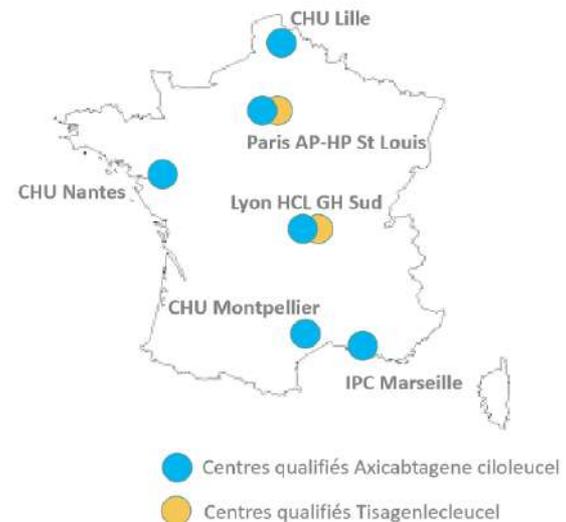
Réanimation

Neurologue

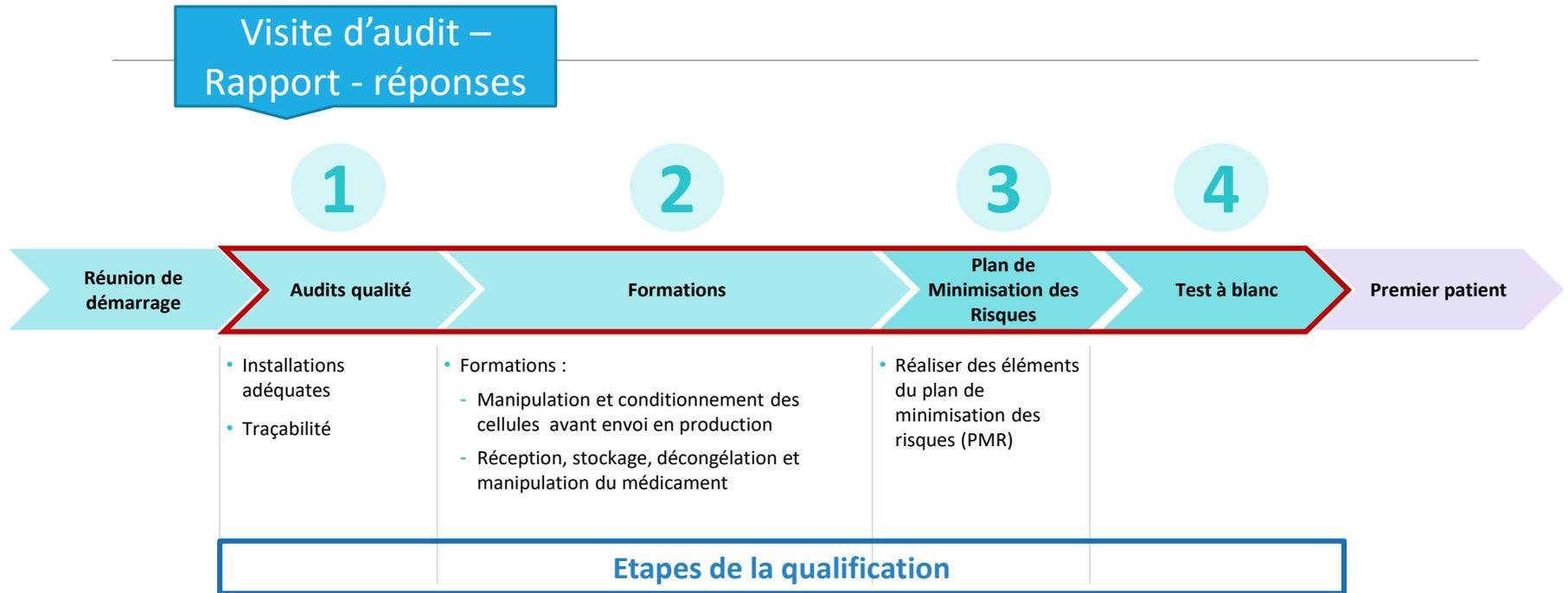
IRM

TOUS LES CRITERES DOIVENT ETRE REMPLIS

31.12.2021 !



Processus de qualification du centre : 3 à 4 mois par les laboratoires



- La qualification du centre combine des éléments relatifs à la qualité et à la façon de procéder
- La qualification requiert une forte collaboration

Pharmaco-économie

AMM : Juillet 2018

- ATU nominative puis de cohorte
- Inscription sur la « liste hors GHS »
- PGR

HAS → ASMR : Février 2019

- Phases II avec d'excellents résultats
- Méthodologie fragile

CEPS → Prix fixé à 320 000 euros l'injection

- PEC subordonnée par le recueil et la transmission de données (prescription) dès le 29 mai 2019

A la performance comme aux USA (réussite à 1 mois)

Prix séparé en plusieurs prix

Yescarta®	Kymriah®
LNH : III	LNH : IV
	LAL : III
327 000 euros	320 000 euros

Registre : recueil de données

Données à fournir par le prescripteur

Transmises par l'établissement à l'ATIH

Patients

- Antécédents
- Bridge

Produit

CRS

Suivi à J28, J100, M6 puis tous les 6 mois

Conséquences économiques

Niveau de prix jamais atteint mais déjà dépassé

→ innovation de rupture

- Financement de l'innovation
- Cout du médicament / cout du traitement

Trésorerie

- Délai entre commande / facturation / remboursement

Recueil des données

- Cout du séjour
- Forfait

Survie mais pas de guérison



Remerciements

PUI

F. Cartier, C. Gailhier, C Davoine , M. Korostelev et des internes enthousiastes

UTC

Pr Jérôme Larghero, M. Mebarki et des internes enthousiastes

Cliniciens

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