

## UNE THÉRAPIE INNOVANTE RÉCEMMENT AUTORISÉE POUR LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS ATTEINTS DE CERTAINES HÉMOPATHIES MALIGNES EN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE.

Une rencontre exceptionnelle s'est tenue à Paris pendant 3 jours. Elle a réuni tous les acteurs impliqués, en Europe, dans les premiers traitements à base de cellules CAR-T. Des traitements prometteurs pour la prise en charge de certaines hémopathies malignes.

1<sup>st</sup> CAR T-Cell Meeting  
Paris 14-16 février 2019



Sous l'égide de 2 sociétés savantes européennes, la Société européenne de Transplantation de sang et de moelle osseuse (EBMT) et l'Association Européenne d'Hématologie (EHA), ce rendez-vous fut l'occasion de faire un état des lieux de cette thérapie issue d'essais cliniques américains et européens et mise en œuvre dans certains centres suite à l'approbation récente de mise sur le marché.

Ce dispositif, qui **part du patient pour revenir au patient**, requiert les compétences conjuguées des médecins, des chercheurs, des pharmaciens, des infirmières, des hôpitaux et la coopération avec les laboratoires pharmaceutiques qui développent les CAR T-cells.

La production des CAR T-cells conduit à la fabrication d'un **médicament vivant, génétiquement modifié**. Nous sommes dans un contexte de complexité touchant la technique, la clinique, les autorités de santé.

Cette rencontre fut un partage d'expériences (résultats des essais cliniques menés à travers le monde), d'énoncés de perspectives dans le but d'amélioration (gestion des toxicités spécifiques, organisation des unités de traitements, gestion d'un coût croissant).

### Contexte clinique et scientifique : comment la thérapie CAR T-cells a-t-elle pu voir le jour ?

Depuis les années 2000, de nombreuses études ont été menées pour identifier les possibilités de traitement par immunothérapie\* puisqu'il est établi que les cellules tumorales échappent à la surveillance de notre système immunitaire. Ce dernier, appelé système adaptatif, est constitué d'un réseau de cellules et d'organes qui protègent l'organisme contre les substances étrangères appelées « antigènes ».

Des voies ont été explorées pour redonner à notre système immunitaire la capacité de cibler les cellules tumorales, comme les autres « agresseurs », et de les supprimer : notamment, renforcer l'immunité et trouver les points de contrôle par la cellule cancéreuse qui freinent la réponse immunitaire.

La thérapie CAR T-cells a pu voir le jour grâce aux avancées issues du décryptage du génome humain et aux formidables innovations de la biologie moléculaire.

Un type de globules blancs, **les lymphocytes**, sont très importants dans notre défense adaptative et sont le point de départ de la chaîne du traitement par CAR T-cells.

### La thérapie CAR T-cells, comment ça marche ?

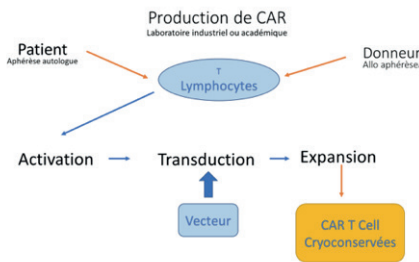
#### Les lymphocytes T du patient sont modifiés pour devenir des CAR T-cells

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (Chimeric Antigen Receptor) est une immunothérapie allogénique qui utilise les lymphocytes T du patient pour reconnaître et attaquer ses cellules cancéreuses.

La thérapie CAR T-cells consiste à prélever des lymphocytes T dans le sang du patient, par aphérèse, puis à les modifier génétiquement in vitro par des *techniques d'ingénierie cellulaire en laboratoire*. Les lymphocytes T sont modifiés pour les doter d'un récepteur spécifique qui fait office de radar pour reconnaître et attaquer les cellules exprimant un antigène cible connu à la surface des cellules tumorales. Au laboratoire, les lymphocytes T ainsi « reprogrammés » sont mis en culture pour se multiplier. Les cellules modifiées sont ensuite cryoconservées jusqu'au jour de l'injection intraveineuse au patient.

\*Immunothérapie : traitement visant à augmenter l'immunité d'un organisme par vaccination par exemple ou en provoquant l'immunité par injection d'anticorps ciblé.

On procède à une manipulation génétique des lymphocytes T du patient, ou d'un donneur, pour que ces lymphocytes puissent traquer et détruire les cellules tumorales. Pour modifier les lymphocytes, on utilise le plus souvent un virus inactivé comme vecteur pour l'insertion de gènes. Cette étape dure de 1 à 2 semaines.



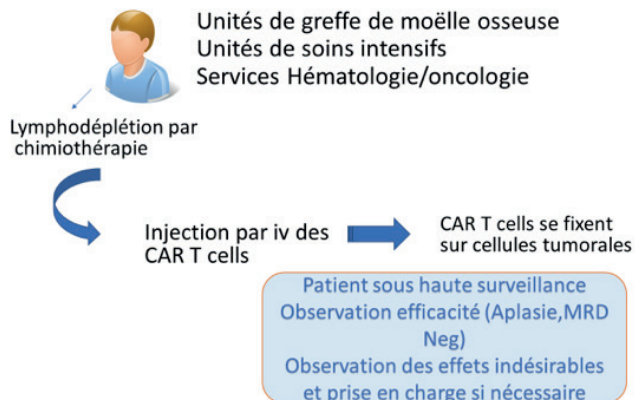
*Ces gènes commandent aux lymphocytes T de fabriquer des récepteurs particuliers, appelés CAR, en surface.*

Les lymphocytes T modifiés sont appelés cellules CAR T-cells. Ils expriment un récepteur chimérique capable de reconnaître les cellules tumorales. C'est cette chimère qui permet aux cellules cancéreuses portant les antigènes cibles d'être reconnues et détruites.

Les cellules CAR-T peuvent persister dans l'organisme quelque temps et aident à empêcher le retour des cellules cancéreuses. Cependant, il y a un obstacle majeur associé à l'immunothérapie actuelle des CAR T-cells. En effet, la durée de vie répliquative des lymphocytes T du récepteur de l'antigène chimérique est limitée et empêche la persistance à long terme et l'expansion de ces cellules in vivo, pouvant potentiellement entraver les effets thérapeutiques à long terme de l'antigène chimérique.

### La perfusion des CAR T-cells à l'hôpital

Au lit du patient, les cellules CAR T-cells sont injectées dans la circulation sanguine par voie intraveineuse, après une chimiothérapie de conditionnement qui supprime les lymphocytes T circulants du patient : c'est l'étape de lymphodéplétion. Les 28 premiers jours après l'injection sont primordiaux pour observer l'efficacité et les effets secondaires.



### Les antigènes cibles de la thérapie CAR-T

Un facteur important dans l'utilisation sûre et efficace des cellules CAR-T est le **ciblage du bon antigène** tumoral. L'antigène idéal pour les cellules CAR-T possède les caractéristiques suivantes : il est exprimé sur la totalité des cellules tumorales, à leur surface ; il n'est pas exprimé sur les tissus sains.

Il est malheureusement rare de trouver une telle cible. Beaucoup d'antigènes tumoraux sont également exprimés sur les cellules saines.

L'antigène le plus souvent ciblé dans l'immunothérapie CAR-T chez les patients atteints de leucémies est le CD19, une protéine exprimée à la surface de presque tous les lymphocytes B sains ou cancéreux, y compris sur les cellules leucémiques et les cellules de lymphome B. Des chercheurs tentent aujourd'hui d'utiliser d'autres antigènes cibles pour traiter d'autres cancers hématologiques (Leucémies Aigües Myéloblastiques, Myélomes multiples) ainsi que des tumeurs solides.

La possibilité de cibler au moins 2 antigènes tumoraux est également en cours de test pour renforcer l'action des CAR T-cells.

#### Quelques antigènes :

- CD19 pour classe de différenciation comme CD19, CD 33, CD133 etc
- BCMA : antigène de maturation des lymphocytes B aussi appelé « récepteur du facteur de nécrose tumorale »
- IgK : chaîne légère d'immunoglobuline kappa
- Ligands du récepteur NKG2D (natural killer group 2D)
- ROR 1 : récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1
- BCMA (B-Cell Maturation Antigen) dans le traitement des myélomes multiples

BCMA : antigène de maturation des lymphocytes B (aussi appelé « récepteur du facteur de nécrose tumorale »)

## Les CAR T-cells autorisés aux USA et en Europe

Des essais cliniques conduits à travers le monde ont abouti à la production par les laboratoires pharmaceutiques des 2 premiers CAR-T approuvés par l'Administration des aliments et drogues des États-Unis (FDA) en juillet 2017 et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), en Europe (juin 2018).

- **Le tisagenlecleucel**, pour le traitement des patients, de 25 ans et moins, atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B précurseurs réfractaire ou récidivante. Il est également approuvé pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique (traitement préventif, curatif ou destructif réalisé généralement au moyen d'un produit chimique).
- **L'axicabtagène ciloleucel**, pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique, y compris le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, le lymphome à cellules B de haut grade et le LDGCB secondaire à un lymphome folliculaire.

## Qu'a-t-on observé jusqu'à ce jour ?

### Les résultats suscitent de grandes attentes

Pour les cancers hématologiques, les essais cliniques où la thérapie CAR-T est utilisée donnent des résultats encourageants, en particulier dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B récidivante ou réfractaire et dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) **où des rémissions durables sont observées.**

Dans certaines études, jusqu'à 90 % des enfants et des adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B ayant récidivé plusieurs fois ou ne répondant pas aux traitements standards ont obtenu une rémission après la thérapie CAR-T.

Ces premières données sont importantes et donnent beaucoup d'espoir pour la prise en charge des malades.

Toutefois, les premières réponses à la thérapie CAR T-cells sont observées chez des patients inclus dans des essais cliniques de **cohorte de taille restreinte** (de 20 à quelques centaines) et les observations sont établies sur des **durées relativement courtes.**

Quand les participants auront été suivis à plus long terme, on en saura davantage sur la durabilité de la réponse. Il est important qu'un plus grand nombre de patients, adultes et enfants, participent aux essais cliniques, d'où la mise en place d'essais ouverts dans tous les pays en coopération.

### Ça ne marche pas pour tout monde ...

Tous les patients éligibles aux CAR T-cells et qui reçoivent le traitement ne sont pas tous répondeurs. Il y a des récurrences attribuables à la perte de l'expression de l'antigène (CD-19 par exemple) sur les cellules tumorales, à la persistance limitée des cellules CAR-T (durée de l'action) ou à l'inhibition de l'activité des cellules CAR-T.

### ... et il y a des effets secondaires

La thérapie CAR T-cells voit ses effets momentanément occultés ou drastiquement compromis par des effets secondaires plus ou moins graves et maîtrisables. En stimulant la réponse immunitaire, il arrive que l'effet aille au-delà de ce qui est attendu. C'est le cas de l'apparition du syndrome de relargage des cytokines (SRC ou CRS en anglais).

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) est un effet secondaire potentiellement grave, fréquemment associé à la thérapie CAR-T. La multiplication des cellules CAR-T dans l'organisme et la destruction des cellules cancéreuses favorisent la production de cytokines (des messagers chimiques qui aident les lymphocytes T à remplir leurs fonctions).

La gravité du SRC est évalué par un score de 1 à 5, selon sa gravité.

Le syndrome de relargage de cytokines peut disparaître spontanément (score 1) nécessitant uniquement des soins de soutien, un médicament et des liquides intraveineux pour abaisser la fièvre ou, au contraire, exiger une intervention rapide par une thérapie immunosuppressive anti cytokines : **le tocilizumab**. Inhibiteurs de la voie de l'interleukine-6, il est approuvé par la FDA pour le traitement des adultes et des enfants (2 ans et plus) présentant un syndrome de relargage de cytokines grave ou menaçant le pronostic vital, causé par les cellules CAR-T.

Si le syndrome est sévère (score 5) et que les symptômes ne s'améliorent pas avec le tocilizumab ou qu'ils s'aggravent rapidement, on utilise des corticostéroïdes.

Il existe d'autres effets indésirables dits neurotoxiques.

Les plus légers sont les **symptômes pseudogrippaux** comme la nausée, la fatigue, les maux de tête, les frissons et la fièvre. Les plus graves comprennent une baisse de la tension artérielle, une tachycardie (fréquence cardiaque anormalement rapide), tous les désordres entraînant une dangereuse chute de tension artérielle, un arrêt cardiaque, une arythmie cardiaque, une insuffisance cardiaque, une immunodéficience mettant en jeu le pronostic.

On observe aussi des toxicités comme le syndrome de lyse tumorale, de l'anaphylaxie (hypersensibilité à une substance entraînant une réaction violente) et un déficit en lymphocytes.

Dans le cas du syndrome de lyse tumorale. Il s'agit d'un ensemble de complications métaboliques attribuables à la décomposition des cellules mortes, habituellement au début d'un traitement toxique contre le cancer. Ce syndrome peut toutefois se manifester plus tardivement, soit un mois ou plus, après la thérapie CAR-T. Il peut endommager des organes comme les reins et représente une complication potentiellement mortelle. La stratégie de prise en charge est un traitement de soutien standard, notamment l'hydratation et l'administration de médicaments adaptés.

**La thérapie CAR-T peut entraîner des effets secondaires graves qui peuvent parfois mettre en danger la vie du patient. Il est impératif de surveiller attentivement le patient après l'injection de cellules CAR-T pour réduire le risque d'effets secondaires graves. En règle générale, les soins de soutien et les médicaments permettent de maîtriser la plupart des effets secondaires associés à la thérapie.**

### **Une inconnue de la thérapie : la persistance in vivo de l'efficacité anti tumorale des CAR T-cells**

Comment éviter la perte d'efficacité des lymphocytes modifiés ?

Un obstacle majeur associé à l'immunothérapie CAR T-cells est la durée plus ou moins limitée de vie répliquative des lymphocytes modifiés ainsi que l'expansion in vivo de ces cellules : ce pourrait être une entrave aux effets thérapeutiques à long terme de l'antigène chimérique.

On traque la piste du raccourcissement de l'ADN à chaque division pour prolonger la durée de vie des cellules CAR-T. En effet, dans la plupart des cellules humaines y compris les cellules T, les télomères perdent une portion de l'ADN répétitif non codant à chaque division cellulaire : ce raccourcissement de l'ADN télomérique est un mécanisme majeur conduisant à la sénescence cellulaire après plusieurs tours de division cellulaire.

### **POUR EN SAVOIR PLUS**

Enhancement of the in vivo persistence and antitumor efficacy of CD19 chimeric antigen receptor T cells through the delivery of modified TERT mRNA Bay Y et al. Cell Discovery, 2016

Cette étude suggère qu'il existerait une corrélation positive entre la préservation de la longueur des télomères et la capacité de réplication des lymphocytes T modifiés. Chez la souris, l'administration d'une enzyme (transcriptase inverse de la télomérase modifiée) augmenterait de manière transitoire l'activité de la télomérase dans ces cellules, entraînant une prolifération accrue et une réplication des CAR T cells ainsi qu'un retard de leur sénescence.

### **Perspectives**

Les recherches se poursuivent pour accroître l'efficacité et l'innocuité de la thérapie CAR-T.

Parmi les stratégies en cours d'évaluation, il y a l'amélioration de l'ingénierie des cellules CAR-T de manière à réduire les effets secondaires, la recherche de cibles et de récepteurs supplémentaires (2 antigènes), la normalisation du dosage des CAR-T injectés, l'ajout d'autres types d'immunothérapie aux cellules CAR-T en combinaison (comme combinaison du traitement CAR T-cells avec des inhibiteurs des points de contrôles, thérapies dites ciblées à base d'anticorps monoclonaux) et la recherche d'autres voies d'administration pour les tumeurs solides.

### **L'expérience française en pédiatrie à l'hôpital Robert-Debré à Paris**

Le Dr André Baruchel a rapporté l'expérience de la prise en charge d'enfants atteints de Leucémie Aigüe Lymphoblastique de type B (LAL B) transfusés par des CAR T-cells UCART19 de l'industrie pharmaceutique.

Il observe de très bons résultats préliminaires dans les cas de LAL B en appliquant cette nouvelle thérapie CAR T-cells. Le Dr Baruchel insiste sur la complexité de cette thérapie et relève beaucoup d'inconnues notamment sur l'efficacité à long terme des CAR T-cells, leur toxicité et sur la prévention de la fuite de CD19. Il questionne la prise en charge des enfants en dessous de 3 ans et l'efficacité dans les maladies moins avancées et s'interroge sur le fait de revoir les critères d'éligibilité des patients. Enfin, il dénonce comme beaucoup « la toxicité financière » de cette thérapie.

Il conclut sur l'urgence de constituer des groupes coopérateurs, interlocuteurs de l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux produits.

L'expérience française de l'Hôpital Robert Debré :  
CAR T cells pour les LAL pédiatriques

L'hôpital Robert Debré est l'unique centre pédiatrique ouvert jusqu'à janvier 2019

- Juin 2016 : 1<sup>er</sup> patient inclus dans l'essai clinique ELIANA pour CTL019
- Juillet 2018 : 1<sup>er</sup> enfant reçoit CAR UCART19
- Juillet 2018 : Autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) du tisagenlecleucel & axicabtagene ciloleucel
- Septembre 2018 : 1<sup>ère</sup> apherèse pour une production avec ATU de tisagenlecleucel
- Janvier 2019 : ouverture d'un essai clinique pédiatrique phase I & II avec une cohorte ATU de 16 patients dont 12 ayant eu une greffe de moëlle osseuse recevant les CAR T cells : quelques cas de SRC de grade 1 à 4 avec Tocilizumab seul ou avec stéroïdes, neurotoxicités avec encéphalites, maux de tête et tremblements, cytopénie non résolue au 28<sup>ème</sup> jour après la transfusion

### **En France, la position de l'Institut National du Cancer – INCa**

**CAR T CHALLENGE IN FRANCE**  
**WORK DEVELOPED BY THE FRENCH NATIONAL CANCER INSTITUTE**  
Poster : C Dreuillet et al.



L'approche thérapeutique CAR T-cells suscite de grands espoirs pour la prise en charge de patients, atteints de certaines hémopathies malignes et tumeurs solides, en impasse thérapeutique.

Dans la thérapie CAR T-cells, l'ingénierie est complexe et oblige :

- à définir plus précisément des **critères standardisés** pour sa mise en œuvre),
- à limiter leur utilisation dans certains **centres bien spécifiés**.

En France, l'Institut National du Cancer (INCa) centralise les résultats issus de la thérapie CAR T-cells pour mieux accompagner son utilisation.

Dans le champ de la recherche, certaines avancées montrent aussi quelques points perfectibles : il est nécessaire d'améliorer, de comprendre et d'automatiser la production des CAR-T.

Pour l'INCa, il apparaît nécessaire d'établir des recommandations de bonne pratique au niveau national au regard de la recherche sur les CAR-T menées en laboratoires du secteur public, d'identifier les obstacles et incertitudes sur lesquels l'INCa peut agir.

Enfin pour l'INCa, la recherche publique sur les CAR-T est une priorité pour être en mesure de proposer une offre académique innovante, globale et complète, non compétitive et complémentaire à l'offre industrielle.

Il faut encore travailler au niveau national et international pour développer les CAR-T. Mais le coût de ces thérapies, souvent taxé de « toxique » par la plupart des intervenants, soulève la question de la capacité des systèmes de santé à maîtriser un accès équitable aux patients.

## Les autorisations de mise sur le marché européen, retombées, coût et remboursement en France

À ce jour, 2 produits CAR T-cells sont approuvés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour des indications précises de pathologies : leucémies lymphoblastiques aigües et un type de lymphomes après échec thérapeutiques d'au moins 2 traitements antérieurs.

Le comité des thérapies innovantes (CAT), un des comités de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), est chargé d'évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante (ATMP pour advanced therapy medicinal product) et de suivre les développements scientifiques dans le domaine.

C'est l'EMA qui délivre l'autorisation de mise sur le marché en Europe en évaluant les avantages/risques du produit CAR T-cell. Pour cela, l'EMA doit évaluer si :

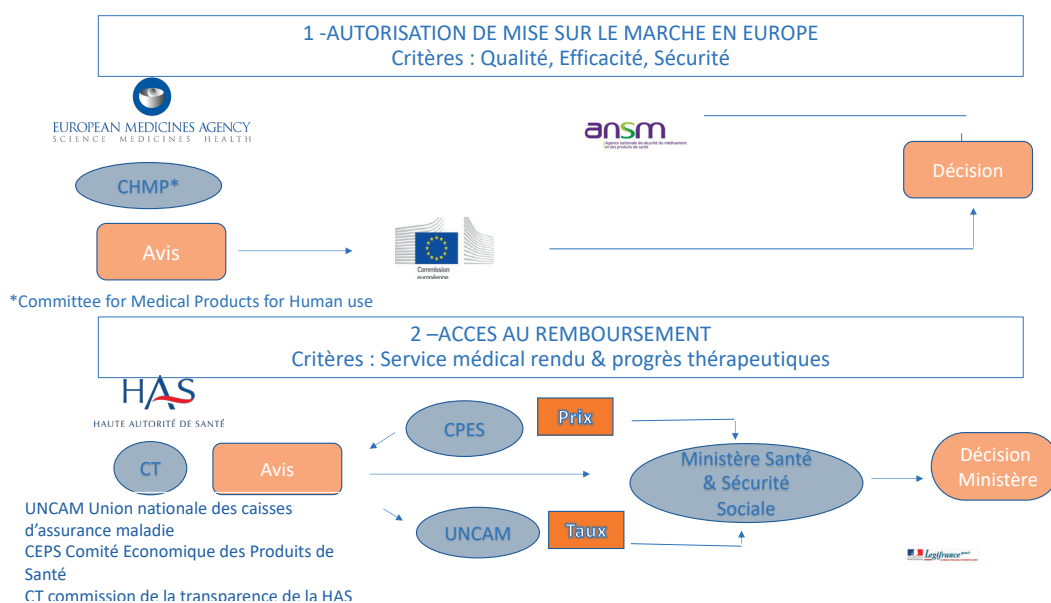
- l'efficacité est maximale et pertinente,
- le groupe des patients traités est représentatif de la population ciblée,
- les toxicités sont gérables dans les conditions réelles du terrain.

En fonction des réponses, le CAT établit un plan de management des risques.

Quand le produit est mis sur le marché, l'EMA doit s'assurer de sa bonne utilisation sans danger, d'identifier, de caractériser, de prévenir et de minimiser les risques.

Afin d'accélérer leur mise à disposition auprès des patients français, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré deux Autorisations Temporaires d'Utilisation de cohorte (ATUc) qui sont entrées en vigueur fin juillet 2018. C'est le résultat d'une décision conjointe EMA/ANSM

En France, les hôpitaux parisiens Saint-Louis et Robert-Debré sont autorisés à développer des soins et des essais cliniques à base de CAR T-cells.



L'HTA pour Health Technology Assessment est utilisé par la Haute Autorité de la Santé (HAS) comme base aux décisions prises en matière de remboursement.

En France, cette thérapie est remboursée par la Sécurité Sociale comme dans plusieurs autres pays dans le monde.

**Pays où la thérapie CAR T-cells est remboursée par l'Assurance Maladie :**

Danemark - Finlande - France  
Allemagne - Israël - Pays Bas  
Norvège - Espagne - Royaume-Uni

## En conclusion

Cette réunion, la première du genre, a tenu ses objectifs d'apprentissage annoncés couvrant les différentes étapes de la thérapie CAR T-cells :

- Comment sélectionner les patients pour les traitements CAR-T actuellement approuvés ?
- Reconnaître et gérer les toxicités liées aux traitements CAR-T
- Décrire les exigences pour la fabrication et l'administration de cellules CAR-T
- Mettre en évidence de nouvelles cibles et technologies pour la prochaine génération de CAR-T

Les premiers essais cliniques fournissent des résultats sur peu de patients sans comparaison possible avec des patients non traités. Néanmoins, les résultats préliminaires sont très encourageants et surtout perfectibles en agissant au moins dans 2 directions : la production des CAR-T et l'éligibilité des patients à recevoir les CAR T-cells.

- 1** **Améliorer la production des CAR-T : avec d'autres cibles combinées pour une prolongation de leur efficacité in vivo**  
**Augmenter efficacité**  
**Améliorer l'innocuité et diminuer le coût**
- 2** **Meilleure éligibilité des patients en identifiant des facteurs prédictifs de bonne réponse à la thérapie en ayant recours à la biologie moléculaire : expression différentielle de gènes, recherche de mutations génétiques**  
**Établir des standards de prise en charge pour les patients réfractaires D'autres autorisations attendues : élargir à d'autres pathologies y compris les tumeurs solides**

Pour parvenir à une nouvelle génération des CAR-T, il faut développer des coopérations actives et synergiques.

Pour les acteurs impliqués dans cette révolution thérapeutique un rendez-vous est déjà pris pour le 2nd European CAR T-cells meeting en 2020, du 30 janvier au 1er février.

D'autres résultats sur la réponse des patients ayant reçu une thérapie par CAR T-cells sont attendus au grand rassemblement de cliniciens de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) du 31 mai au 4 juin 2019 à Chicago.

La revue de la Société Française du Cancer, consacre le volume 105, Supplément 2 du Bulletin du Cancer aux « CAR T-cells : une révolution thérapeutique ».

Jacqueline METRAL

