

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

L'utilisation des CAR-T cells dans le lymphome B diffus à grandes cellules est-elle pharmacoéconomiquement pertinente?

WAUTELET, Ugo

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

L'utilisation des CAR T-cells dans le lymphome B diffus à grandes cellules est-elle pharmacoéconomiquement pertinente ?

Auteur : Ugo Wautelet

Promoteur(s): Marc André, Gilles Crochet

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en pharmacie à finalité spécialisée

Table des matières

1. Introduction.....	7
1.1. Le lymphome B diffus à grandes cellules	7
1.1.1. Définition et épidémiologie.....	7
1.1.2. Le diagnostic.....	7
1.1.3. Le pronostic.....	8
1.1.4. Les traitements actuels	9
a) La première ligne	9
b) La deuxième ligne	10
c) Après la deuxième ligne.....	10
2. Les cellules CAR-T.....	11
2.1. Rappel d'immunologie (Graux, 2019)	11
2.1.1. Les lymphocytes T	11
2.1.2. Le TCR.....	12
2.1.3. Activation des LT	13
2.2. Généralités	13
2.3. L'architecture des cellules CAR-T (Jayaraman et al., 2020; Rubio et al., 2018; Catros, 2019) ...	15
2.3.1. Le domaine extracellulaire	15
2.3.2. Le spacer extracellulaire.....	15
2.3.3. Le domaine d'ancrage transmembranaire	16
2.3.4. Le domaine de signalisation intracellulaire	16
2.3.5. Le domaine de costimulation	16
2.4. Le parcours des cellules CAR-T	16
2.4.1. La leucaphérèse.....	17
2.4.2. Activation in vitro des cellules T.....	17
2.4.3. La transduction.....	18
2.4.4. L'expansion.....	18
2.4.5. La chimiothérapie de lymphodéplétion.	18
2.4.6. La réinjection des cellules	19
2.5. Le mécanisme d'action des cellules CAR-T.....	19
2.6. Effets indésirables.....	20
2.6.1. Le syndrome de relargage des cytokines	20
2.6.2. Troubles neurologiques.....	21
3. Les essais cliniques.....	22
3.1. Les essais cliniques des CAR-T	22
3.1.1. Les essais de troisième ligne	22
3.1.1.1. ZUMA-1 (Locke et al., 2019)	22
3.1.1.2. JULIET (Westin et al., 2021)	25
3.1.1.3. TRANSCEND (Westin et al., 2021)	25
3.1.2. Les essais de deuxième ligne : études comparatives	26
3.1.2.1. ZUMA-7 (Locke et al., 2022)	26
3.1.2.2. BELINDA (Bishop et al., 2022).....	27
3.1.2.3. TRANSFORM (Kamdar et al., 2022)	28
4. Les différents impacts des cellules CAR-T.....	31
4.1. Impact actuel des cellules CAR-T	31
4.2. Impact futur des cellules CAR-T.....	36

5. Discussion de la place des cellules CAR-T.....	41
6. Conclusion	45
7. Bibliographie	46

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné Wautelet Ugo

Déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

L'utilisation des CAR-T cells dans le lymphome B diffus à grandes cellules est-elle pharmacoéconomiquement pertinente ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Marbais, le 27/01/2023

Signature de l'Étudiant,

Ugo Wautelet

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnées pendant la réalisation de ce mémoire :

Mes promoteurs, Monsieur Marc André et Monsieur Gilles Crochet, pour leur disponibilité, leur accompagnement, leurs conseils avisés et leur aide précieuse tout au long de la réalisation de ce mémoire. Le professionnalisme dont ils ont fait preuve dans leur rôle de promoteur m'a permis d'aller au fond des choses et d'enrichir mes recherches.

Mes parents et amis, pour le temps passé à la relecture de ce mémoire. De même que pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés durant tout mon parcours universitaire à l'UNamur.

Liste des abréviations

ACSH	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
CAR-T	Chimeric Antigenic Receptor
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
DoR	Duration of reponse
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Évènements indésirables
EMA	European Medicines Agency
EN	Évènements neurologiques
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine – based Activation Motif
LBDGC	Lymphome B diffus à grandes cellules
LCM	Lymphome à cellules du manteau
LDH	Lactase déshydrogénase
LF	Lymphome folliculaire
LF3B	Lymphome folliculaire de grade 3B
LH	Lymphome de Hodgkin
LHGCB	Lymphome de haut grade à cellules B
Liso-cel	Lisocabtagene maraleucel
LMPGCB	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B
LNH	Lymphomes non hodgkiniens
LT	Lymphocyte T
MTI	Médicaments à thérapie innovante

ORR	Overall response rate
R-CHOP	Rituximab Cyclophosphamide Hydroxyadriamycine Vincristine (Oncovin™) Prednisone
R/R	Rechute ou réfractaire
RC	Réponse complète
RP	Réponse partielle
SG	Survie globale
SoC	Standard of Care
SRC	Syndrome de relargage des cytokines
SSE	Survie sans évènement
SSP	Survie sans progression
TCR	Récepteurs des lymphocytes T
THD	Thérapie à Haute Dose
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
WTP	<i>Willing to pay</i>

1. Introduction

1.1. Le lymphome B diffus à grandes cellules

1.1.1. Définition et épidémiologie

Les lymphomes sont des tumeurs malignes qui dérivent d'une prolifération excessive de lymphocytes anormaux et qui sont principalement localisés dans les ganglions. Il existe deux grandes familles : les lymphomes de Hodgkin (LH) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH). Le LH se distingue principalement par la présence au niveau anatomopathologique d'une cellule spécifique : la cellule de Sternberg.

Les LNH sont plus fréquents que le LH et constituent un vaste groupe de pathologies hétérogènes dérivant dans 85% des cas du lymphocyte B (LNH-B). En représentant environ un tiers des LNH-B, le Lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le sous-type le plus fréquent et représente l'archétype du lymphome agressif.

En Belgique, on a dénombré 2.833 nouveaux cas de LNH sur l'année 2020, les hommes étant touchés 1,4 fois de plus que les femmes (*Cancer Today*, s. d.). Le nombre de patients atteints d'un LBDGC représente environs 30 à 40% des LNH (Sehn & Gascoyne, 2015). Que ce soit chez la femme ou chez l'homme, la fréquence d'apparition augmente proportionnellement à l'âge avec un pic vers 65 ans (*Belgian Cancer Registry*, 2020).

Par ailleurs, on estime que l'incidence mondiale du LBDGC était de 150.000 nouveaux patients en 2018 (Bristol Myers Squibb, 2021).

1.1.2. Le diagnostic

Les principaux symptômes de cette maladie sont liés à l'apparition d'une tuméfaction au niveau des zones ganglionnaires à la suite d'une prolifération et d'une augmentation de taille des lymphocytes B. Des symptômes plus généraux (ou « symptômes B ») y sont souvent associés : perte de poids, fièvre, sudations nocturnes (Société Française d'hématologie, 2019).

Afin de confirmer le diagnostic, une analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire sera indispensable. Elle révélera une prolifération anormale de lymphocytes B de grandes tailles associée à une perte d'architecture du ganglion. En immunohistochimie, les marqueurs CD19, CD20, CD22, CD79a sont généralement positifs et permettent de conforter le diagnostic. Des analyses complémentaires par immunophénotypage, cytogénétique (FISH) ou biologie moléculaire peuvent également être réalisées afin de préciser le sous-type de LBDGC.

En plus d'un bilan biologique complet (hémogramme, coagulation, biochimie, fonction rénale, fonction hépatique, sérologies virales, ...), le bilan d'extension consiste en général en la réalisation d'une tomographie par émission de positons associée à une tomodensitométrie (TEP-CT) de l'ensemble du corps. En fonction des situations cliniques, le bilan au diagnostic peut être complété par une imagerie par résonance magnétique cérébrale, d'une ponction/biopsie médullaire ou d'une ponction lombaire (Bonnet et al., 2012).

1.1.3. Le pronostic

Le LBDGC est un lymphome agressif et à évolution rapide, sans traitement, la survie médiane ne dépasse pas un an. Il est donc primordial d'agir dès confirmation du diagnostic. Toujours d'actualité, l'index thérapeutique international (IPI), validé en 1993, est le principal score pronostic utilisé en pratique clinique courante. Il associe 5 facteurs (Bonnet et al., 2012) :

- L'âge,
- Le nombre de localisations extra-ganglionnaires,
- Le stade,
- L'indice de performance selon *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG),
- Le taux de lactase déshydrogénase (LDH)

La stadification se base sur la classification d'Ann Arbor (Lymphoma Care, 2021) :

- Stade I : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde extra-ganglionnaire (IE).
- Stade II : Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, éventuellement associée à une seule atteinte extra-ganglionnaire de contiguïtés (IIE).
- Stade III : Atteintes ganglionnaires de chaque côté du diaphragme, éventuellement associées à une atteinte splénique (III S), atteinte d'un seul organe extra-ganglionnaire de contiguïtés (IIIE)
- Stade IV : Atteintes extra-ganglionnaires distincte d'une localisation extra-ganglionnaire contigüe.

Figure 1.1 : Échelle d'activité de ECOG

0	Activité normale
1	Capable de réaliser de petits travaux
2	Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps
3	Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% du temps
4	Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

Source : (Bonnet et al., 2012)

Figure 1.2 : Index pronostique international

Index pronostique international (IPI): Facteurs défavorables	
• Age	≥ 60 ans
• Localisations extraganglionnaires	≥ 2
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables	
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Source : Bonnet et

al. (2012)

1.1.4. Les traitements actuels

La stratégie thérapeutique actuelle prend en compte de multiples facteurs (âge du patient, état général, extension de la maladie, ...).

a) La première ligne

Depuis une vingtaine d'années, le traitement de première ligne du LBDGC consiste en une immunochimiothérapie de type R-CHOP associant (Graham Collins, 2021) :

- Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, 375 mg/m² au jour 1
- Cyclophosphamide, agent alkylant, 750 mg/m² au jour 1
- Hydroxydriamycine, antracycline, 50 mg/m² au jour 1
- Vincristine (**Oncovin**TM), inhibiteur de la polymérisation des microtubules lors de la mitose, 1,4 mg/m² (max 2 mg et 1mg pour les patients au-dessus de 70 ans) au jour 1
- Prednisone, corticoïde, 40 mg/m² du jour 1 au jour 5 par voie orale en deux prises

En général, le patient bénéficie de 4 à 6 cycles de 21 jours de R-CHOP. Ce traitement permet d'obtenir une rémission complète chez environ 85% des patients. Malheureusement, en plus des 15% de patients présentant une maladie d'emblée réfractaire (« réfractaire primaire »), 25-30% de patients supplémentaires rechutent, essentiellement dans les deux premières années. Au total, on estime que ce traitement permet une guérison chez environ 50 à 60% des patients. Chez un certain nombre de patients sélectionnés, une radiothérapie peut également être associée à la chimiothérapie (Beignon, 2019).

Plusieurs approches ont été tentées pour améliorer l'efficacité de R-CHOP, l'intensification de la chimiothérapie ou du rituximab, l'ajout d'un traitement d'entretien, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-CD20 de deuxième génération ou l'incorporation de nouveaux agents mais aucun de ces essais n'a montré une amélioration significative à R-CHOP.

Néanmoins, récemment, dans un essai randomisé de phase III, le remplacement de la vincristine par le polatuzumab vedotin, un anticorps conjugué composé d'un agent antiméiotique monométhylauristatine E lié de manière covalente à un anticorps monoclonal dirigé contre le CD79b (pola-R-CHP), a objectivé un gain au niveau de la survie sans progression par rapport au traitement de référence (R-CHOP), sans que ce gain sur la survie globale ne soit pour le moment formellement objectivé. (Tilly et al., 2022).

b) La deuxième ligne

Actuellement, chez les patients en rechute ou réfractaire (R/R), le traitement standard de seconde ligne du LBDGC consiste en une chimiothérapie de rattrapage à base de sels de platine suivie d'une intensification thérapeutique puis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétique (ACSH). Cependant, seule la moitié des patients sont éligibles à un tel traitement du fait de l'âge et des comorbidités. Par ailleurs, seuls 50 % des patients répondent au traitement de rattrapage initial et bénéficient ensuite d'une ACSH, avec un taux de guérison global de l'ordre de 25 à 35 %. Le pronostic des patients R/R dans les 12 mois après une ACSH est particulièrement sombre avec une médiane de survie d'environ 6 mois (Beignon,2019). Chez les patients inéligibles à l'autogreffe, il existe de multiples schémas de chimiothérapies de seconde ligne avec souvent des résultats décevants et un pronostic sombre (Beignon,2019).

c) Après la deuxième ligne

Jusqu'il y a peu, les possibilités thérapeutiques dans le LBDGC R/R au-delà de la seconde ligne étaient faibles avec un pronostic sombre pour ces patients. Toute fois, depuis quelques années, les cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique ou Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells autologues anti-CD19 sont apparues comme les agents les plus prometteurs pour le traitement des LBDGC R/R.

2. Les cellules CAR-T

2.1. Rappel d'immunologie (Graux, 2019)

L'immunité est un ensemble d'actions biologiques permettant à l'organisme de tolérer le soi et rejeter le non soi. Pour ce faire, le corps humain possède deux rideaux de défenses. En premier lieu il y aura l'immunité innée qui comprend des cellules (NK, CPA, ...), des tissus (Thymus, ganglions, ...) et des molécules (Cytokines, récepteurs, ...). Cette première défense est immédiate, non spécifique à un antigène et ne possède pas de mémoire. Ensuite vient l'immunité acquise, divisée elle-même en deux : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

L'immunité humorale est principalement composée de lymphocytes B, qui sont chargés de la production des anticorps qui reconnaissent des antigènes spécifiques.

L'immunité cellulaire est principalement médiée par les lymphocytes T.

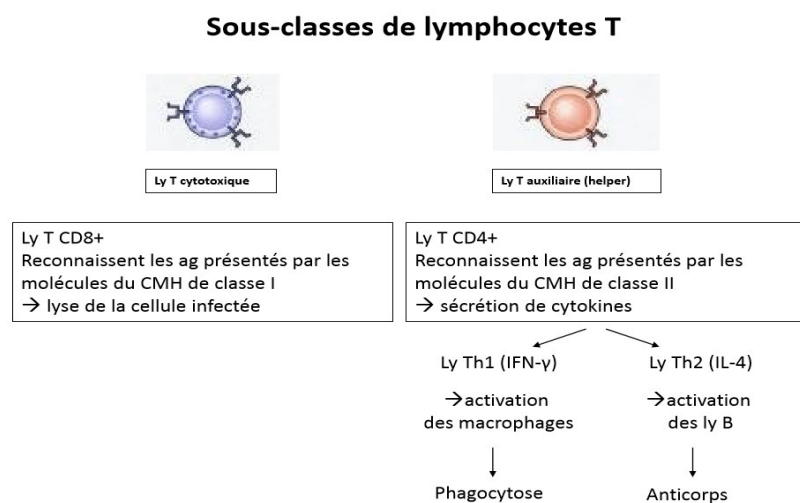
A l'inverse des lymphocytes B, les récepteurs des lymphocytes T (TCR) reconnaissent des peptides présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (CMH II) ou de toutes cellules nucléées (CMH I).

2.1.1. Les lymphocytes T

On trouve deux grands types de lymphocytes T :

- Les **CD4+**, dit lymphocytes T helper. Ils reconnaissent un peptide lorsque celui-ci est associé à un CMH II. Les CD4+ sont divisés en 2, les Th1 et Th2.
- Les **CD8+**, ce sont les lymphocytes cytotoxiques et ils reconnaissent les CMH I.

Figure 2.1 : Les sous-classes de lymphocytes T



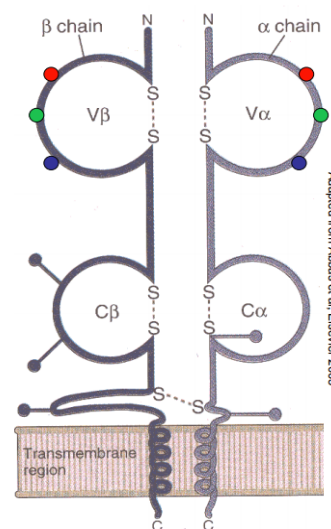
Source : Graux (2019)

Les lymphocytes Th1 produisent une cytokine (Interféron gamma) qui aide à l'activation des macrophages et donc de la phagocytose. Les Th2 eux produisent d'autres cytokines (IL4 et IL5) qui aident les LB à produire des anticorps, IgE en particulier.

2.1.2. Le TCR

Le TCR est composé de deux chaînes reliées entre elles par des ponts disulfures et chacune d'elles est formée d'un domaine variable (Vbeta/alpha) et d'un domaine constant (Cbeta/alpha). Au bout de chaque chaîne on trouve un domaine C-terminal constant et un N-terminal variable. Afin de maintenir l'ancrage à la membrane, les chaînes possèdent une portion intramembranaire hydrophobe et une portion intracytoplasmique hydrophile.

Figure 2.2 : L'architecture du TCR



Source : Graux (2019)

La portion intracytoplasmique étant assez courte elle ne permet donc pas le déclenchement de la cascade de signalisation. Pour ce faire, il va devoir s'associer de manière non covalente au CD3. Le CD3 est un complexe formé par 4 chaînes différentes, non polymorphes, qui s'organisent en deux hétérodimères ($\epsilon\gamma$ et $\epsilon\delta$) et un homodimère ($\zeta\zeta$: zêta) qui transmettent le message d'activation à l'intérieur de la cellule.

La cascade de signalisation sera déclenchée par la phosphorylation des motifs ITAM (Immunoreceptor Tyrosine – based Activation Motif), située sur la portion intracytoplasmique des chaînes CD3, par des tyrosines kinases.

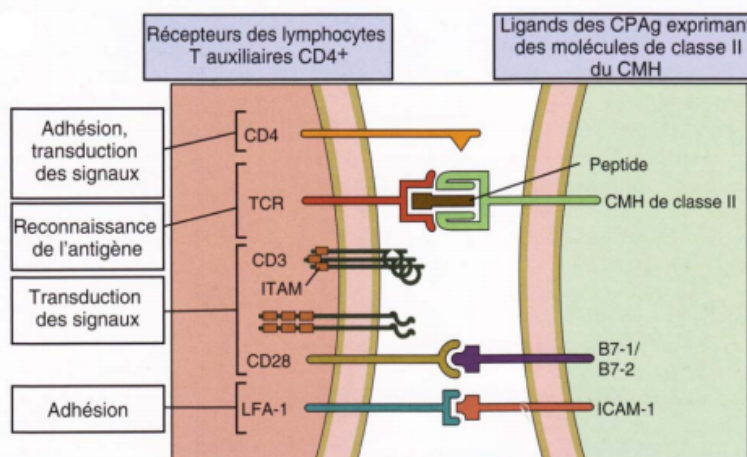
2.1.3. Activation des LT

Pour qu'un lymphocyte T s'active, il est nécessaire d'avoir 3 signaux :

- Liaison de l'antigène au TCR
- Liaison à un CMH I ou II
- Un signal de costimulation entre B7(CPAg) et CD28 (LT)

De plus la liaison est stabilisée par des molécules d'adhésion, par exemple liaison entre l'intégrine LFA-1 (LT) et ICAM-1 (CPAg).

Figure 2.3 : Activation d'un lymphocyte T auxiliaire CD4+



Source : Graux (2019)

2.2. Généralités

Autorisé depuis seulement 2017 aux États-Unis et 2018 en Europe par la FDA et l'EMA respectivement, le traitement par cellules CAR-T est une immunothérapie récente et en pleine expansion. Les cellules CAR-T sont des cellules T génétiquement modifiées afin qu'elles expriment un récepteur d'antigène chimérique (CAR). Exprimés à la surface des lymphocytes T, les CAR vont permettre une jonction entre antigène et cellule T.

A l'heure actuelle, il existe trois traitements à base de cellules CAR-T indiqués dans le LBDGC R/R ; Axicabtagène ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel. Le tableau 2.1 présente les différentes indications de tisa-cel, liso-cel et axi-cel (Haute Autorité de Santé, 2022. ; CBIP, s. d.).

Tableau 2.1 : Indication de tisa-cel, liso-cel et axi-cel

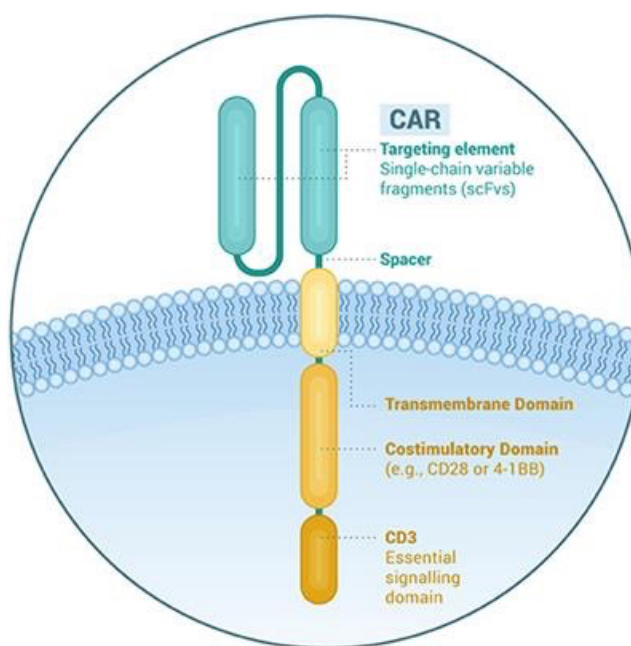
DCI	Indication 1	Indication 2	Indication 3
<i>Tisagenleucel</i> (<i>tisa-cel</i>)	Leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus chez l'enfant ou le jeune adulte jusqu'à 25 ans	LBDGC réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitements systémiques chez l'adulte	Lymphôme folliculaire (LF) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitements systémiques chez l'adulte
<i>Lisocabtagene maraleucel</i> (<i>liso-cel</i>)	LBDGC réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
<i>Axicabtagene ciloleucel</i> (<i>Axi-cel</i>)	LBDGC réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitements systémiques chez les adultes	Lymphome B primitif du médiastin réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitements systémiques chez les adultes	LF réfractaire ou en rechute, après au moins trois lignes de traitements systémiques chez l'adulte

2.3. L'architecture des cellules CAR-T (Jayaraman et al., 2020 ; Rubio et al., 2018 ; Catros, 2019)

Les CAR sont des polypeptides composés de 5 éléments bien distincts l'un de l'autre :

- Un domaine extracellulaire qui se liera à l'antigène cible.
- Un *spacer* extracellulaire
- Un domaine d'ancrage transmembranaire
- Un domaine de signalisation intracellulaire
- Un domaine de costimulation (absent dans les CAR de première génération)

Figure 2.5 : Architecture d'un CAR



Source : (Beignon, 2019)

2.3.1. Le domaine extracellulaire

Le plus souvent, les domaines extracellulaires sont les fragments variables à chaîne unique (scFvs : single-chain variable fragments) des anticorps. Ces scFvs sont formés de chaînes variables lourdes et légères d'anticorps monoclonaux liées entre elles. Cette partie du CAR va dicter l'affinité et la spécificité des CAR envers l'antigène associé aux tumeurs.

2.3.2. Le spacer extracellulaire

Le spacer permet de faire le lien entre le domaine extracellulaire et transmembranaire. La longueur et la composition de ce lien va jouer sur la reconnaissance d'épitopes cibles en donnant de la flexibilité au scFvs. La longueur du spacer va être influencée par la position de l'épitope et du niveau d'encombrement stérique. Les plus utilisés pour les CAR sont des dérivés des récepteurs membranaires des CD8 ou CD4 ou d'immunoglobulines IgG1 ou IgG4.

2.3.3. Le domaine d'ancrage transmembranaire

Comme son nom le laisse le supposer, ce domaine ancre le domaine extracellulaire à la membrane des cellules T. A l'instar du spacer, le choix du domaine transmembranaire, provenant fréquemment de ceux des CD4, CD8, CD28 ou CD3, peut améliorer la stabilité et la signalétique du CAR. Bien que les domaines provenant de CD3 activent plus les lymphocytes T, ils montrent une diminution de stabilité. Là où avec les domaines dérivés de CD8 ou CD28, il en résulte une meilleure stabilité. Il a été également montré que ce domaine entraîne une libération de cytokines.

2.3.4. Le domaine de signalisation intracellulaire

Le domaine de signalisation intracellulaire est donc situé dans le cytoplasme et est en fait la partie fonctionnelle du récepteur. Il est là pour transmettre le signal au lymphocyte T ce qui engendrera la cascade de signalisation. Habituellement ce sont les domaines cytoplasmiques des CD3 qui sont utilisés, même si d'autres domaines semblent possibles comme CD3 ou Fc mais ont montré une moins bonne efficacité.

2.3.5. Le domaine de costimulation

Afin d'assurer l'efficacité du domaine cytoplasmique et le maintien de la cascade de signalisation, l'utilisation d'un domaine de costimulation est primordiale. Ces domaines intracellulaires sont des dérivés de récepteurs impliqués dans l'activation des cellules T, CD28 et 4-1BB étant les deux plus fréquents. Comme pour les lymphocytes T normaux où un second signal, en plus de celui provenant de la liaison de l'antigène avec le TCR, est nécessaire pour une activation complète et éviter l'anergie, les domaines de costimulations des CAR empêchent l'inaction des lymphocytes. Ainsi, du fait de l'absence de ces domaines dans les CAR-T de première génération, l'expansion et la persistance des CAR-T étaient limitées. Les CAR-T de seconde génération ont vu l'implémentation de ces domaines qui favorise l'expansion ou la persistance du CAR-T en fonction du domaine de costimulation. Dans le futur, il est probable que les CAR-T de 3^{ème} génération voient ces deux domaines associés.

2.4. Le parcours des cellules CAR-T

Le cheminement jusqu'à l'injection des lymphocytes T génétiquement modifiés est assez long et complexe. En effet, même si dans les essais cliniques aux USA le temps médian d'attente entre le prélèvement et le début du traitement était entre deux et trois semaines, le constat en vie réelle est différent, avec des délais parfois plus longs (jusqu'à 6-8 semaines). Cependant, depuis l'ouverture du centre de production européen de Gilead aux Pays-Bas, le délai en Belgique a fortement diminué.

Par exemple pour l'axi-cel, les délais moyens sont de 23 jours aujourd'hui en Belgique alors qu'avant, il fallait attendre en moyenne 2 mois (Usine Nouvelle, 2019). De plus, pour 2024 Bristol Myers Squibb devrait ouvrir un nouveau centre de production européen consacré à la thérapie cellulaire à Leiden ce qui devrait encore diminuer les délais d'attentes (*Bristol Myers Squibb*, 2021).

Un tel délai s'explique par un processus impliquant 6 étapes (Wang & Rivière, 2016) :

- La leucaphérèse,
- Activation in vitro des cellules T,
- La transduction,
- L'expansion des cellules CAR-T,
- La chimiothérapie de lymphodéplétion,
- La réinfusion des cellules au patient.

2.4.1. La leucaphérèse

La leucaphérèse, qui est réalisée à l'aide d'un appareil d'aphérèse, sert à extraire et séparer les leucocytes du patient. Une fois les leucocytes récoltés, il faut séparer les lymphocytes (CD4+ et CD8+ surtout) des autres globules blancs. Pour cela, on utilisera une technique d'élutriation centrifuge à contre-courant qui trie les leucocytes suivant leur taille et leur densité. Cette technique utilise un fluide, que ce soit un gaz ou liquide, qu'elle envoie dans une colonne à une vitesse connue et dans le sens inverse de la force centrifuge : les particules restent en suspension lorsque la vitesse du fluide est équivalente à leur vitesse terminale. Les systèmes Terumo Elutra ou Biosafe Sepax sont couramment utilisés.

2.4.2. Activation in vitro des cellules T

Cette étape est cruciale car elle jouera un rôle sur les étapes d'expansion et de transduction qui suivent. Dans le corps humain, c'est une cellule présentatrice d'antigène avec son CMH qui présente un fragment antigénique au TCR, suivi d'une costimulation qui amènera l'activation du lymphocyte.

In vitro il existe 3 possibilités :

- Présentation du CMH par une cellule

- Utilisation de perles chimiques permettant l'activation des lymphocytes T. On trouve sur le marché des perles magnétiques recouvertes d'anticorps ou des nano perles magnétiques recouvertes d'anticorps. Ces dernières ont l'avantage d'être biodégradables. Cette technique a beaucoup facilité cette étape.
- Utilisation des anticorps anti-CD3 avec de l'IL2, technique la plus utilisée en pratique (Catros, 2019).

2.4.3. La transduction

Afin que les lymphocytes T acceptent les CAR, il faut modifier leur patrimoine génétique. C'est le rôle de la transduction.

Il existe deux méthodes possibles : soit l'expression génique à médiation par transfert d'ARNm, soit l'utilisation d'un des trois vecteurs suivants (qui est la méthode utilisée dans les CAR-T actuellement commercialisés) :

- Les vecteurs γ -rétroviraux,
- Les vecteurs lentiviraux
- Le système transposon/transposase

Les vecteurs viraux ont l'avantage d'exprimer des CAR stables mais peuvent induire une certaine génotoxicité qu'il faut surveiller.

2.4.4. L'expansion

Dès que la transduction a eu lieu, il faut multiplier les lymphocytes génétiquement modifiés afin d'atteindre la dose thérapeutique. Le moyen de multiplication dépend de la technique de transduction utilisée. Pour les vecteurs viraux on utilise des fermenteurs et pour la transduction par électroporation, l'expansion se fait via une stimulation récursive avec des cellules artificielles irradiées aux rayons gamma en présence d'IL-2 et IL-21.

2.4.5. La chimiothérapie de lymphodéplétion.

La chimiothérapie de lymphodéplétion a pour but de rendre l'environnement favorable au bon fonctionnement des CAR-T et est en général à base de cyclophosphamide et de fludarabine. Pour ce faire, elle empêchera les LT régulateurs, certaines interleukines (IL-7 et IL-15 surtout) et le système immunitaire inné d'agir.

2.4.6. La réinfusion des cellules

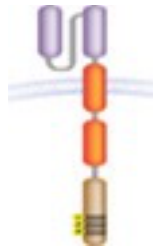
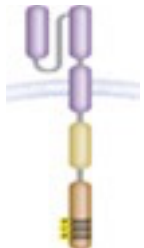
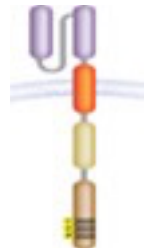
Les étapes précédentes réalisées avec succès, la transfusion d'une ou plusieurs poches peut avoir lieu. Elle se fait via une perfusion veineuse à haut débit et dure environ 15 minutes par poche. La tension, la teneur en oxygène et la fréquence cardiaque sont surveillées le temps de l'administration.

2.5. Le mécanisme d'action des cellules CAR-T

Les cellules CAR-T présentes sur le marché dans le LBDGC R/R ont toutes les trois la même cible, c'est l'antigène CD19. C'est une protéine qu'on retrouve essentiellement à la surface de tous les lymphocytes B. Les cellules T exprimant un CAR se lient directement à la protéine CD19 sans l'aide du CMH. Le fragment d'anticorps permet la reconnaissance de la cible et la liaison, créant ainsi une synapse immunologique entre le CAR et le CD19. Les domaines de co-stimulation jouent un rôle dans l'expansion et la persistance des cellules CAR-T dans l'organisme, tandis que les domaines d'activations sont responsables de l'activité anti-cancéreuse. Bien qu'axi-cel, tisa-cel et liso-cel possèdent une structure un peu différente, leur mécanisme d'action est très similaire.

Dans les trois cas, c'est un fragment d'anticorps murin à chaîne unique (FMC63) qui reconnaîtra l'antigène CD19 à la surface des cellules B. La différence entre les trois se situe au niveau des domaines de signalisations. Les domaines transmembranaires sont identiques chez axi-cel et liso-cel, à savoir CD28 tandis que tisa-cel utilise le CD8. Axi-cel possède comme domaine de costimulation, CD3 zêta et CD28. Ces deux domaines vont enclencher la cascade de signalisation qui mènera à l'apoptose des cellules exprimant CD19. Alors que tisa-cel et liso-cel utilisent également CD3 zêta pour initier l'activation des lymphocytes T et la réponse antitumorale, le domaine 4-1BB est présent pour favoriser l'expansion et la persistance des deux CAR-T. Cette différence explique pourquoi axi-cel persiste moins longtemps dans le sang comparé à tisa-cel et liso-cel (Maloney, s. d. ; Westin et al., 2021).

Tableau 2.2 : Caractéristiques d'axi-cel, tisa-cel et liso-cel

	Axi-cel	Tisa-cel	Liso-cel
			
<i>Domaine transmembranaire</i>	CD28	CD8	CD28

<i>Domaine de costimulation</i>	CD28	4-1BB	4-1BB
<i>Domaine d'activation</i>	CD3ζ	CD3ζ	CD3ζ
<i>ScFv (CD19)</i>	FMC63	FMC63	FMC63
<i>Vecteur viral</i>	Rétrovirus	Lentivirus	Lentivirus
<i>Leucaphérèse</i>	Produit frais directement à la fabrication	Produit pouvant être cryoconservé	Produit frais directement à la fabrication
<i>Thérapie relais</i>	Pas permis	Permis	Permis
<i>Gestion ambulatoire</i>	Interdit	Autorisé	Autorisé
<i>Traitement anti-CD19 antérieur</i>	Interdit	Interdit	Autorisé, si présence de tumeur CD19+
<i>Persistance dans le sang</i>	< 6 semaines	> 1 an	> 1 an

2.6. Effets indésirables

Parmi les 3 essais principaux (*ZUMA*, *JULIET*, *TRANSCEND*) réalisés, 100% des patients ont eu des effets indésirables. Outre les effets fréquents avec les traitements hématologique tels que fièvre, fatigue, perte de poids, infections et altération de l'hémogramme, il existe des effets secondaires, parfois graves, plus spécifiques aux CAR-T comme le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et une neurotoxicité.

2.6.1. Le syndrome de relargage des cytokines

Les CRS est la complication la plus fréquente lors de l'administration de cellules CAR-T. En effet ce syndrome est une réponse inflammatoire systémique qui s'explique par une libération trop importante des cytokines pro-inflammatoires. Lorsque que le lymphocyte T modifié rencontre sa cible, il libère ses cytokines effectrices telles que IFN γ , TNF α et IL2. Ces dernières vont à leur tour activer le système macrophage/monocyte ce qui mènera à la libération des cytokines pro-inflammatoires et une élévation de la CRP. Parmi les cytokines du système macrophage/monocyte on trouvera l'IL6, IFN- γ , IL10 ou encore MCP1. Le symptôme le plus fréquent est la fièvre, elle peut être associée à de la fatigue, céphalées, rash, arthralgies voire une chute de la pression artérielle avec besoin d'un support vasopresseur dans les formes les plus graves. La prise en charge de cet effet est basée sur la symptomatologie. En effet on peut aller d'un simple traitement symptomatique à un traitement à base

d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL6 ou son récepteur (Tocilizumab®). Lorsque la réponse est insuffisante, des corticoïdes peuvent y être associés (Frey & Porter, 2019 ; Yakoub-Agha et al., 2019).

2.6.2. Troubles neurologiques

On parle d'*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices). C'est le deuxième événement indésirable le plus fréquent. Parmi les symptômes de l'ICANS on trouve des troubles neurologiques comme l'encéphalopathie, l'état confusionnel, le délire, la diminution du niveau de conscience, des crises convulsives, une aphasie, œdème cérébrale ou un trouble de la parole. Ces symptômes peuvent être progressifs. Ces manifestations surviennent en moyenne après 7 jours et ont une durée moyenne de 14,5 jours. Un ICANS sévère serait corrélée à une diminution de la survie globale.

Les mécanismes menant à ces troubles sont encore assez flous. Bien qu'il ne soit pas impossible qu'il existe une implication directe des cellules CAR-T, il n'existe encore aucune preuve tangible

Une surveillance quotidienne stricte est indispensable. Pour traiter les troubles neurologiques on utilise la dexaméthasone à forte dose qui passe bien la BHE. (Sievers et al., 2020)

3. Les essais cliniques

3.1. Les essais cliniques des CAR-T

3.1.1. Les essais de troisième ligne

C'est grâce aux résultats de trois essais cliniques qu'axi-cel, tisa-cel et liso-cel ont pu recevoir leur AMM et de ce fait être commercialisés. Les noms de ces trois essais sont ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND.

3.1.1.1. ZUMA-1 (Locke et al., 2019)

L'essai ZUMA-1 est l'essai qui a permis aux laboratoires Gilead d'enregistrer axi-cel. C'est un essai de phase II qui évalue l'efficacité et la sécurité du traitement sur 111 patients. Les patients sont atteints de LDGCB, de LMPGCB et de t-LF. Ces patients ont suivi une chimiothérapie à base de fludarabine et de cyclophosphamide avant de recevoir une seule perfusion de CAR-T cells à une dose cible de 2×10^6 lymphocytes T anti-CD19/kg. Le critère principal est le taux de réponse objective (TRO).

Tableau 3.1 : Caractéristiques des patients des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND

Caractéristiques des patients	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND
Nombre de patients enrôlés	111	167	344
LDGCB	81	167	Non-communicué
Nombres de patients traités	101	115	269
LDGCB	77	92	137
Age médian (année)	58	56	63
Hommes (%)	67	61,7	65
ECOG (%)			
0	42	56,5	99
1	58	43,5	
2+	0	0	
Statut par rapport au précédent traitement (%)			
Rechute	/	46,1	67

Caractéristiques des patients	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND
Réfractaire	77	53,9	Non-communicué
Antécédent de ACSH (%)			
0	79	51,3	67
	21	48,7	33
Nombre médian de traitements antérieurs	3	3	3

a) Résultat d'efficacité

Le 13 août 2021, le suivi médian était de 27,1 mois et les patients présentaient un TRO de 74%. ZUMA-1 a montré que 54% des patients ont obtenu une réponse complète et la durée médiane de la réponse (DdR) était de 11,1 mois. La survie globale (SG) médiane n'a pas été atteinte mais plus de la moitié des patients étaient en vie après deux ans. La survie sans progression médiane (SSP) était de 5,9 mois.

Tableau 3.2 : Résultat d'efficacité des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND

	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND
Suivi médian, mois	27,1	32,6	18,8
TRO, %	74	54	73
CR, %	54	40	53
DdR, mois (IC à 95%)	11 ,1 (14,2-NA)	Non atteint	Non atteint
Survie globale médiane, mois (IC à 95%)	NA (12,8-NE)	11,1 (6,6-23,9)	21,1 (13,3-NA)
SG à 12 mois, % (IC à 95%)	59 (49-68)	48,2 (38,6-57,1)	57,9 (51,3-63,8)
SG à 24 mois, % (IC à 95%)	50,5 (40,2-59,7)	40 (30,7-49,1)	44,9 (35,5-52,9)
Survie sans progression médiane, mois (IC à 95%)	5,9 (3,3-15,0)	NR	6,8 (3,3-14,1)

SSP au mois 12, % (IC à 95%)	44 (34-53)	-	44,1 (37,3-50,7)
SSP au mois 24, % (IC à 95%)	-	-	42,1 (35,0-48,9)

b) Résultats de sécurité

L'apparition d'effets indésirables est inévitable avec le traitement axi-cel. En effet, le SRC (92%) et les événements neurologiques (67%) sont les plus importants. On dénombre 10% et 32% de SRC et d'EN de grade 3 ou plus. Le SRC est le premier à apparaître (2 jours contre 5 jours) mais dure moins longtemps (8 jours contre 17 jours). Les patients ont reçu du Tocilizumab (43%) et/ou des corticostéroïdes (27%). Cependant, 3 patients sont décédés dont 2 suite à un SRC de grade 3 ou plus.

Tableau 3.3 : Résultat de sécurité des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND

	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND
SRC	92%	57%	42%
>= grade 3	10%	17%	2%
Durée moyenne d'apparition	2 jours	3 jours	5 jours
Durée moyenne	8 jours	7 jours	5 jours
Toxicité neurologique	67%	20%	30%
>=grade 3	32%	11%	10%
Durée moyenne d'apparition	5 jours	6 jours	9 jours
Durée moyenne	17 jours	12 jours	11 jours
Traitement du SRC et/ou des EN			
Tocilizumab	43%	14%	20%
Corticostéroïdes	27%	10%	21%

Admis en soins intensifs	-	24%	4%
Nombre de décès dus aux EI	3	Non-communicué	0

3.1.1.2. JULIET (Westin et al., 2021)

Dirigé par les laboratoires Novartis, JULIET est un essai multicentre de phase II à un seul bras qui détermine l'efficacité et l'innocuité du CAR-T anti-CD19 Tisa-cel chez des patients atteints d'un LBDGC R/R. Le critère de jugement principal était le TRO sur 5 ans qui incluait les RC et RP. 167 patients ont été admis dans l'étude mais 115 ont reçu la perfusion de 5×10^8 cellules CAR-T.

a) Résultats d'efficacité

Avec un suivi médian de 32,6 mois, le TRO était de 54% dont 40% ont obtenu une RC. Sur les 28 patients ayant initialement obtenu un RP, 15 se sont convertis en RC. La DdR médiane n'a pas été atteinte au même cas que la survie sans progression. La survie globale médiane était de 11,1 mois. Concernant la survie globale, à 12 mois elle était de 48,2% et de 40% à 24 mois (Cfr Tableau 3.2).

b) Résultats de sécurité

Le SRC reste l'effet indésirable le plus présent avec 57% des patients touchés dont 17% ayant eu un SRC de grade 3 ou plus. Seulement 11% ont présenté des événements neurologiques graves (\geq grade 3). Un quart des patients ont été admis aux soins intensifs et 24% ont reçu du Tocilizumab et/ou des corticostéroïdes (Cfr Tableau 3.3).

3.1.1.3. TRANSCEND (Westin et al., 2021)

A l'inverse des deux premiers essais, l'étude menée par les laboratoires Celgene et Juno Therapeutic est une étude pivot de phase I visant à déterminer l'innocuité, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de Liso-cel. Les patients sont atteints de LDGCB r/r, t-FL, LMPGCB, lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ou de lymphome à cellules du manteau (LCM). Le TRO, les EI et les toxicités de la dose limitante sont les principaux critères de jugement.

a) Résultats d'efficacité

Bien que les résultats soient encourageants avec une ORR et un taux de RC similaire à ZUMA-1 (73% et 53% respectivement) et une SG de 21,1 mois, il est important de préciser que TRANSCEND possède le suivi médian le plus court avec seulement 18,8 mois. A 1 an de suivi, la DoR médiane

n'était pas atteinte. La SSP médian était de 6,8 mois et le pourcentage de la population en SSP à 12 mois et 24 mois a légèrement varié, en passant de 44,1% à 42,1% (Cfr Tableau 3.2).

b) Résultat de sécurité

Lors de l'essai, des effets indésirables ont été recensés, 42% ont présenté un SRC dont 2% d'un grade supérieur à 3. Le SRC apparaissait généralement au bout de 5 jours et avait une durée moyenne de 5 jours également. 30% ont présenté des EN avec un tiers de grade 3 ou 4. Puis, seulement 4% ont été admis aux soins intensifs et à ce jour aucun décès dû aux effets indésirables n'a été constaté (Cfr Tableau 3.3).

3.1.2. Les essais de deuxième ligne : études comparatives

Alors que les résultats des premières études d'efficacité et d'innocuité pour axi-cel, tisa-cel et liso-cel se sont montrés prometteurs, 3 essais de phase III ont été menés afin de comparer les cellules CAR-T au traitement de référence chez les patients avec un LBDGC R/R en première rechute <1 an éligibles à l'autogreffe. Ces 3 essais sont ZUMA-7, BELINDA et TRANSFORM.

3.1.2.1. ZUMA-7 (Locke et al., 2022)

Après des résultats encourageants les laboratoires Gilead ont lancé une étude internationale randomisée de phase III, ZUMA-7. Au total, 359 patients ont été enrôlés pour l'essai et ont été randomisés selon un rapport 1:1, ce qui résulte de 180 patients affectés au groupe axi-cel et 179 au groupe soins standard. (Cfr tableau 3.4)

Les patients du groupe SoC ont reçu deux ou trois cycles de chimiothérapie de rattrapage à base de platine. Les patients ayant une RC ou RP ont bénéficié d'une intensification thérapeutique suivie d'une ASCH.

Dans chacun des groupes, 94% des patients ont reçu leur traitement (170/180 et 168/179) et 36% des patients du groupe SoC ont reçu une chimiothérapie à haute dose avec ACSH.

a) Résultat d'efficacité

Après un suivi médian de 24,9 mois la médiane de survie sans évènement était de 8,3 mois dans le groupe axi-cel contre 2 mois dans le groupe SoC ($p < 0,001$) et à 24 mois elle était de 41% pour axi-cel contre 16% pour SoC. L'ORR était de 83% dans le groupe axi-cel contre 50% dans le groupe SoC avec respectivement 65% et 32% de RC. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe axi-cel et s'élevait à 35,1 mois dans le groupe SoC.

b) Résultat de sécurité

Parmi les 359 patients traités, tous ont été sujets à des effets indésirables. Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été recensés dans chacun des bras de l'étude avec un pourcentage plus important dans le groupe axi-cel (91% contre 83%). Les toxicités neurologiques étaient 3 fois plus présentes dans le groupe axi-cel, qui comprenait également 21% d'EN de grade 3 ou plus contre seulement 1%. Le SRC est logiquement absent dans le groupe SoC et présent chez 92% des patients du groupe axi-cel. On peut également noter que les résultats de sécurité de ZUMA-7 sont comparables à ceux de ZUMA-1.

3.1.2.2. BELINDA (Bishop et al., 2022)

Mené par Novartis, cet essai international de phase 3 visait à comparer le tisa-cel aux soins standards chez les patients atteints d'un LBDGC R/R.

Un total de 322 patients ayant participé à l'étude est réparti de la manière suivante : 162 dans le groupe tisa-cel et 160 dans le groupe SoC. Les deux groupes présentaient quelques différences dans les caractéristiques des patients, le groupe tisa-cel contenait un plus grand nombre de patients avec un LDGCB de haut grade (24,1% contre 16,9%) et avec un score IPI supérieur à deux (65,4% contre 57,5%).

Deux tiers de la population étaient réfractaires primaire et le reste avait rechuté dans les 6 mois (18,5% pour tisa-cel et 20% pour SoC) ou entre 6 et 12 mois (15,4% pour tisa-cel et 13,1% pour SoC). Parmi le groupe SoC, 32,5% ont reçu une ACSH, ce qui est représentatif des essais précédents et de la population mondiale.

a) Résultat d'efficacité

Le critère d'évaluation principale était la survie sans événement qui est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la stabilisation ou la progression de la maladie lors de l'évaluation à la semaine 12 ou après, ou le décès. Le tisa-cel n'a montré aucun avantage par rapport aux soins standards de deuxième ligne. La médiane de survie sans événement était de 3 mois dans chaque groupe. Le taux de RC dans le groupe tisa-cel (28,4%) s'est avéré également similaire à celui du groupe SoC (27,5%) après l'évaluation de la semaine 12.

b) Résultat de sécurité

Si les résultats d'efficacité se sont révélés pratiquement identiques dans les deux groupes, les résultats de sécurité semblent être légèrement meilleurs dans le groupe tisa-cel. En effet, des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont apparus chez 85,6% des patients du groupe SoC contre

74,7%. 61,3% des patient ayant été perfusés par tisa-cel ont été touchés par le SRC et 10,3% ont présenté des évènements neurologiques. Dans le groupe tisa-cel, 52 patients sont décédés dont 10 à la suite d'effets indésirables. Tandis que dans le groupe SoC, en résulte 45 décès dont 13 à cause d'effets indésirables.

3.1.2.3. TRANSFORM (Kamdar et al., 2022)

TRANSFORM est un essai mondial randomisé multicentrique de phase 3 de liso-cel par rapport à la norme de soins. L'étude est encore en cours et la date de fin est estimée au 8 décembre 2023.

Les 184 patients ont subi un leucaphérèse avant d'être assignés soit au groupe liso-cel (n=92) soit au groupe SoC (n=92). La norme des soins dans l'essai était de trois cycles d'immunochimiothérapie à base de platine (R-DHAP, R-ICE ou R-GDP) suivi d'une chimiothérapie à haute dose et d'une ACSH chez les patients répondeurs. Pas loin de la moitié (46%) des patients du groupe SoC ont reçu une ACSH autologue, ce qui est plus que la norme théorique de 30%. Quant au groupe liso-cel, après la chimiothérapie de lymphodéplétion, les patients ont reçu deux perfusions intraveineuses de cellules CAR-T.

L'ensemble de la population avait un score ECOG de maximum 1 et la grande majorité était réfractaire à la ligne de traitement précédente (73% et 74%). La survie sans évènement sur environ 3 ans était le critère principal de jugement tandis que le taux de RC, l'ORR, la SG ou encore la survie sans progression étaient des critères secondaires.

a) Résultat d'efficacité

La médiane de survie sans évènement a été significativement améliorée dans le groupe liso-cel (10,1 mois) par rapport au groupe SoC (2,3 mois). Les patients du groupe liso-cel ont eu un taux de réponse complète statistiquement plus élevé (66 % contre 39 % ; $p < 0-0001$). La médiane de la survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe liso-cel et était de 16,4 mois dans le groupe SoC.

b) Résultat de sécurité

Les deux groupes ont présenté des effets indésirables avec le même taux d'effets indésirables graves liés au traitement de chaque côté (48%). Le SRC a été rapporté chez 49% des patients du groupe liso-cel dont seulement 1% de grade 3. Les évènements neurologiques ont été rapportés chez 12% de la population liso-cel avec 4% de grade 3.

Tableau 3.4 : Principales caractéristiques et résultats des trois essais de phase III

	ZUMA-7 (n=359)	BELINDA (n=322)	TRANSFORM (n=184)
Groupe expérimental	Axi-cel	Tisa-cel	Liso-cel
Suivi médian, mois	24,9	10	6,2
Age médian, ans	58	59,5	60
, %	28	33,3	39
Score ECOG, %			
0	53	56,8	52
1	47	43,2	48
Score aaIPI 2-3, %	46	-	39
Score IPI 2-5, %	-	65,4	-
Thérapie de transition, %	0	83	63
1 ligne	-	71	63
2 lignes	-	12	-
Temps médian entre la leucaphérèse et la perfusion de cellules CAR-T, jours	29	52	36
Thérapie lymphodéplétive	Flu/Cy 30/500 mg/m ² durant 3 jours	Flu/Cy 25/250 mg/m ² durant 3 jours ou Bendamustine 90mg/m ² durant 2 jours	Flu/Cy 30/300 mg/m ² durant 3 jours
Dose	2 x10 ⁶ cellules /kg	0,6-6x10 ⁸ cellules	0,5-1,1x10 ⁸ cellules
ORR, %	83	75	86

RC, %	65	46	66
SSE médiane, mois	8,3	3	10,1
SSP médiane, mois	14,7	-	14,8
SG médiane, mois	Non-atteinte	16,9	Non-atteinte
Groupe contrôle	2 ou 3 cycles de chimio + THD/ACSH	2 cycles de chimio +- cycles si pas de RC/RP à S6 + THD/ACSH	3 cycles de chimio + THD/ACSH
Age médian,	60	58	58
, %	32	28,8	27
Score ECOG, %			
0	56	59,4	62
1	44	40,6	38
Score aaIPI 2-3, %	44	-	40
Score IPI 2-5, %	-	57,5	-
Patient ayant reçu ACSH, %	36	33	46
ORR, %	50	54 (avant GCSH)	48
RC, %	32	27	39
SSE médiane, mois	2	3	2,3
SSP médiane, mois	3,7	-	5,7
SG médiane, mois	35,1	15,3	16,4

4. Les différents impacts des cellules CAR-T

4.1. Impact actuel des cellules CAR-T

Les CAR-T répondent à la définition des médicaments à thérapie innovante (MTI) : « *Les médicaments de thérapie innovante sont des produits cellulaires ou tissulaires modifiés dans le but de suppléer à des fonctions perdues chez le patient, de favoriser des mécanismes de réparation (médecine régénérative) ou de stimuler le système immunitaire contre des virus ou des tumeurs (immunothérapie).* » (Glossaire | MTI, s. d.).

Par ce fait et pour favoriser leur accès au marché, l'EMA a décidé de leur attribuer le statut de médicament orphelin en décembre 2014 pour l'axi-cel et en octobre 2016 pour le tisa-cel (EMA, 2018). Un médicament orphelin est réservé au traitement d'une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas de traitement ou s'il en existe, le bénéfice apporté n'est pas suffisamment important. L'utilisation des CAR-T dans le traitement du LBDGC ne répond pas vraiment à cette définition car il existe déjà des traitements sur le marché avec une efficacité prouvée (R-CHOP) et le LBDGC n'est pas considérée comme étant une maladie rare (maximum 5 personnes atteintes sur 10.000) (INAMI, 2022). Néanmoins, la désignation d'axi-cel et tisa-cel comme médicament orphelin a pour but de leur conférer de nombreux avantages tels que (Leem, 2017) :

- Une désignation, qui correspond à la reconnaissance officielle du statut de médicament orphelin
- Une aide scientifique pour le développement du médicament
- Des exemptions de taxe
- Une exclusivité commerciale de 10 ans

En plus de ces avantages, les CAR-T ont bénéficiés d'une autorisation conditionnelle et précoce d'utilisation, ce qui a permis de les utiliser sans AMM. On trouve l'Early temporary Authorization (ETA) en Belgique, l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France ou encore le Early Access to Medicines Scheme (EAMS) au Royaume Uni.

Pour qu'un médicament orphelin soit remboursé en Belgique, il faut d'abord que la firme pharmaceutique en fasse la demande auprès de la commission de remboursement des médicaments (CRM). Ensuite, le ministre en charge des affaires sociales décide de rembourser

ce produit sur base des avis positifs émis par la CRM, l'Inspecteur des Finances et de l'accord du Service public fédéral (SPF) du budget (*INAMI*, 2022). Une fois le médicament inscrit sur la liste des spécialités remboursables, il peut bénéficier d'une intervention, qui dans notre cas est totale car axi-cel et tisa-cel font parties de la catégorie A de remboursement.

Actuellement, en Belgique, seuls l'axi-cel et le tisa-cel sont commercialisés dans le LBDGC R/R en 3^{ème} ligne ou plus : sous le nom de Yescarta® et Kimryah® respectivement.

Selon le CBIP, axi-cel est vendu au prix de 304.220€ et tisa-cel 296.800€ (*CBIP | Spécialités*, s. d.). Quant au liso-cel, il a reçu son accord par l'EMA et il n'est donc pas impossible qu'il soit commercialisé prochainement en Belgique. Cependant, encore aucun prix n'a été dévoilé par l'INAMI mais on suppose qu'il se situera dans la même gamme de prix étant donné qu'aux USA son prix a été fixé récemment à 410.000\$, ce qui est un peu plus élevé que les 373.000\$ de l'axi-cel et du tisa-cel dans le LDGCB (*pharmaphorum*, 2021).

Outre le prix supérieur des CAR-T aux USA par rapport à l'Europe, on notera que le prix du tisa-cel varie en fonction de son indication, ce qui n'est pas le cas du côté européen. En effet, le tisa-cel est vendu à 475.000\$ lorsqu'il est utilisé pour traiter des patients atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaires, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus (Hernandez et al., 2018).

Bien que les CAR-T aient reçu leur AMM par procédure européenne centralisée, ce qui est obligatoire pour les thérapies innovantes, chaque état est libre de discuter et négocier le prix avec les laboratoires. C'est pour cela que les prix varient légèrement entre les pays Européens. Le tableau ci-dessous reprend le cout hors taxe d'une injection d'axi-cel et de tisa-cel de différents pays. (Giclais, 2020).

Tableau 3.5 : Coûts de axi-cel et tisa-cel dans le LBDGC

	Axi-cel	Tisa-Cel
Belgique	304.220€	296.800€
France	327.000€	297.666€
Allemagne	327.000€	320.000€

Royaume-Uni	300000 £	282000 £
Japon	34,113 millions de yens (= 310.692\$)	33,49 millions de yens (= 305.800 \$)
USA	373.000\$	373.000\$

Malgré un prix par produit déjà très élevé, un traitement par cellules CAR-T entraînent d'autres coûts qui peuvent être directs et indirects. Les coûts directs sont divisés en en 2 :

- Les coûts médicaux qui reprennent les visites chez les spécialistes, les traitements annexes, les examens, les hospitalisations, ...
- Les coûts non-médicaux comme les transports, équiper sa maison, ...

Les couts indirects, quant à eux, sont très difficilement estimables car ils concernent tout ce qui est perte de temps, de productivité, de contacts sociaux, de certains hobbies, ... (Ethgen, 2021).

Même si la production des cellules CAR-T représente plus de 80% du coût du traitement, les hospitalisations, la gestion des effets indésirables, les chimiothérapies de transitions et de lymphodéplétions sont toutes des composantes qui tendront à augmenter le prix du traitement de manière significative. En ajoutant ces coûts secondaires au coût du CAR-T on obtient des coûts moyens dépassant largement le prix de base. Le tableau suivant montre les coûts moyens et le poids des CAR-T dans l'ensemble du traitement à travers divers pays européens, l'Allemagne (Skalt et al., 2022), la France (Huguet et al., 2021), le Portugal (Chacim et al., 2022) et les USA (Lin et al., 2019).

Tableau 3.6 : Cout moyen d'axi-cel et tisa-cel dans le LBDGC

	Allemagne	France	Portugal	USA
Cout moyen d'axi-cel	373.324€	366.562€	355.165€	638.000\$
<i>Cout sans CAR-T</i>	46.324€	39.562€	35.162€	265.000\$
<i>Cout CAR-T/cout total</i>	87,6%	89,2%	90,1%	58,5%

Cout moyen de tisa-cel	345.485€	342.903€	355.165€	523.000\$
<i>Cout sans CAR-T</i>	25.485€	45.237€	35.162€	150.000\$
<i>Cout CAR-T/cout total</i>	92,6%	86,8%	90,1%	71,3%

Les coûts aux USA étant supérieurs aux prix Européens, il semble difficile de faire une extrapolation fiable des études pharmaco-économique américaines. Quant au Portugal, l'étude n'a pas séparé les coûts entre les personnes ayant reçu axi-cel (65%) et tisa-cel (35%) et porte seulement sur 20 patients mais nous permet tout de même d'avoir un prix moyen semblable à la France et à l'Allemagne.

A partir de ces différentes données on peut supposer que le prix moyen d'un traitement par axi-cel chez nous soit similaire voir inférieur aux coûts ci-dessus étant donné que la Belgique possède le prix officiel le plus bas pour axi-cel. Concernant tisa-cel, la différence avec la France n'est que de 866€ pour une injection ce qui laisse présager un coût moyen total aux alentours de 340.000€.

A noter que l'Axi-cel est en général associé à des coûts hors CAR-T supérieur. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la durée moyenne du séjour en hôpital est plus élevée avec ce traitement L'étude réalisée en France a montré un séjour d'hospitalisation de 25,9 jours pour l'axi-cel contre 23,8 jours pour tisa-cel. Une autre étude réalisée en Allemagne semble confirmer cette tendance avec une durée d'hospitalisation en moyenne 7 jours inférieure pour le tisa-cel (28 pour axi-cel contre 21 pour tisa-cel). En outre, il est également probable que l'impact des thérapies adjuvantes soit plus important avec l'axi-cel.

En effet, comme mentionné précédemment, les études pivots ont dévoilé une utilisation plus importante de médicaments comme le tocilizumab ou les corticostéroïdes dans ZUMA-1 (70% contre 24%). Ces augmentations d'hospitalisations et de traitements secondaires sont la conséquence d'une toxicité accrue avec 92% de SRC et 67% d'évènements neurologiques pour l'axi-cel contre respectivement 57% et 20% pour le tisa-cel. Par ailleurs, certains patients ont la possibilité de bénéficier du traitement par tisa-cel en ambulatoire à l'inverse de l'axi-cel, ce qui entraîne une réduction des coûts d'hospitalisation.

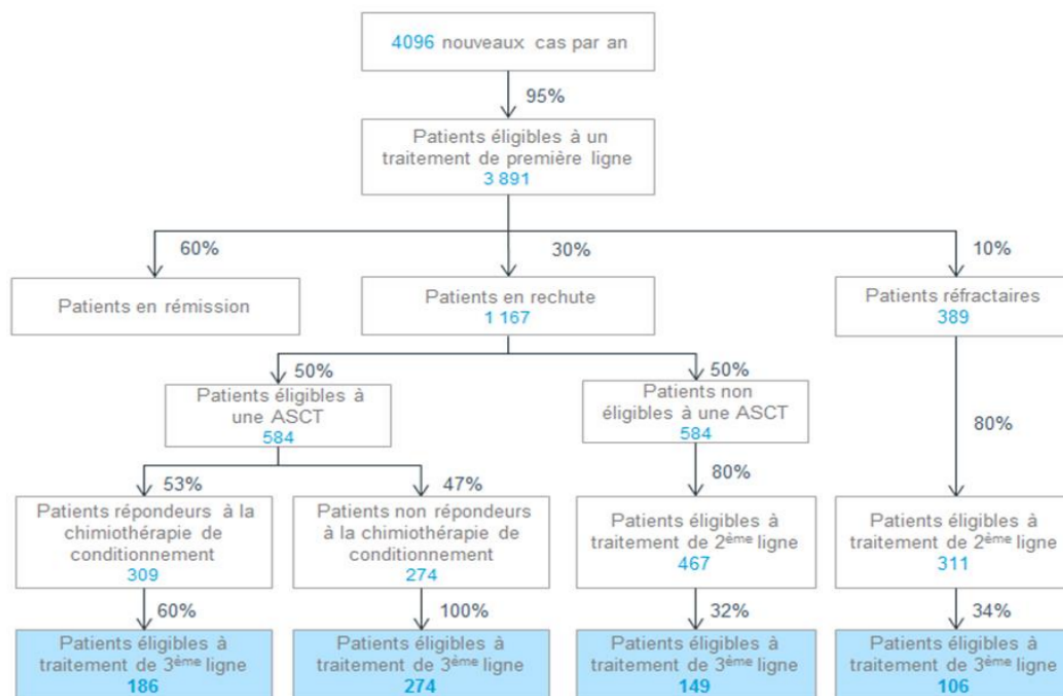
En France, le nombre de nouveaux cas de LBDGC diagnostiqué est de 4096 par an (Haute Autorité de Santé, 2019). Parmi ces nouveaux cas, le laboratoire GILEAD estime à 715 le

nombre de patients éligibles à la troisième ligne de traitement, ce qui représente sur une population de 67,75 millions d'habitants un pourcentage de 0,001056% (Haute Autorité de Santé, 2019). En extrapolant (sous réserve des limites d'un tel exercice) ces données à la population belge estimée à 11,59 millions, cela donne 122 patients/an pouvant potentiellement recevoir un traitement par CAR-T. En considérant un prix d'environ 340.000€ pour un traitement par CAR-T avec une répartition 50/50 entre tisa-cel et axi-cel, cela donnerait un budget total de 41.480.000€ sur une année.

Néanmoins, les faits diffèrent quelque peu dans la pratique. Axi-cel semble plus souvent utilisé comme en témoigne ses ventes à travers le monde. En effet, en 2019 axi-cel a généré 456 millions de dollars contre 278 millions de dollars pour le tisa-cel (Giclais, 2020). Bien que les deux études ne puissent pas être comparées directement compte tenu des nombreuses différences entre elles, ZUMA-1 a présenté un taux de réponse de 74% dont 54% de réponse complète, là où JULIET n'avait un taux de réponse que de 54% et 40% de réponse complète. D'autre part, une étude rétrospective menée par E. Bachy à partir de DESCAR-T, un registre national des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T, cette comparaison a pu être réalisée. Sur base de 809 patients provenant de 23 centres français ayant échoué à au moins deux lignes de traitements précédents, l'étude a enregistré un taux de réponse global/réponse complète de 80%/60% pour l'axi-cel et de 66%/42% pour le tisa-cel. La SSP à 1 an et la survie globale à 1 an étaient toutes deux supérieures dans le groupe axi-cel avec de taux de 46,6% et 63,5% contre 33,2% et 48,8% (Bachy et al., 2022).

A l'heure actuelle, les cellules CAR-T sont indiquées et remboursées uniquement dans le traitement du LDGCB après au moins 2 lignes de traitements. Cela signifie qu'en plus d'un traitement extrêmement coûteux, il faut y rajouter le prix des lignes de traitements précédentes, à savoir différentes chimiothérapies et potentiellement une autogreffe.

Figure 4.1 : Estimation des patients éligibles à un traitement par cellules CAR-T



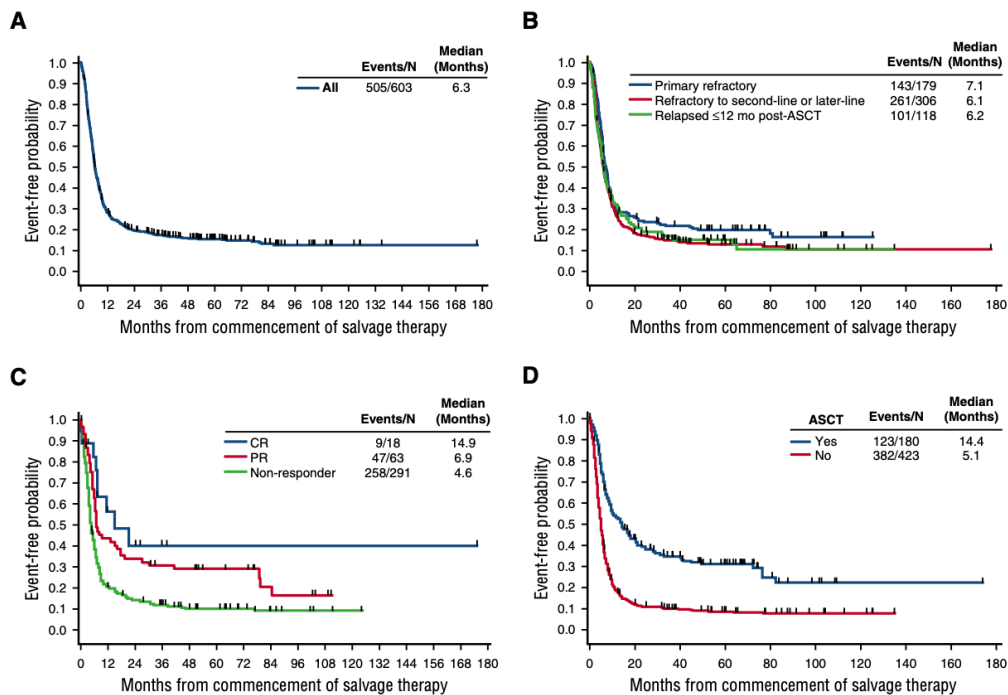
Source: Haute Autorité de Santé (2019)

4.2. Impact futur des cellules CAR-T

A l'heure qu'il est, le traitement de référence pour les patients avec un LBDGC R/R après une première ligne, est une chimiothérapie de rattrapage à base de sels de platine suivie d'une intensification thérapeutique puis d'une autogreffe. Parmi ces patients, environ 50% seront éligibles à un traitement de rattrapage intensif et seul 50% de ces patients bénéficieront de l'autogreffe cellules souches hématopoïétiques (Beignon, 2019). L'étude SCHOLAR-1 s'est intéressée à l'efficacité de cette deuxième ligne. SCHOLAR-1 est une étude de recherche internationale rétrospective multi cohorte. Le LBDGC réfractaire dans l'étude a été défini comme une maladie progressive (ayant reçu ≥ 4 cycles de traitement de première ligne) ou une maladie stable (ayant reçu 2 cycles de traitement de deuxième ligne) en tant que meilleure réponse à la chimiothérapie ou une rechute ≤ 12 mois après l'autogreffe. Au total 636 patients ont participé à l'étude. L'âge médian était de 55 ans, avec une plus forte proportion d'hommes (64%). Une grande majorité était en bon état général avec un ECOG à hauteur de 0 ou 1 (73%).

87% des patients étaient atteints de LBDGC mais un léger nombre de patients présentaient un lymphome folliculaire transformé (t-LF) (4%) ou un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) (2%).

Figure 4.2 : Survie globale à partir du début du traitement de rattrapage



Source : Crump et al. (2017)

Par la suite, les patients ont été divisés en trois groupes : les réfractaires primaires, les réfractaires à au moins deux lignes de traitements et les patients en rechute dans les 12 mois suivant une autogreffe. Le taux de réponse groupé était de 26% avec seulement 7% de réponses complètes. A travers les 3 différents sous-groupes, les taux de réponses étaient assez similaires. Comme l'indique la figure 4.2, la survie globale médiane est de 6,3 mois et concernant les taux de survie à 1 an et 2 ans, ils s'élèvent à 28% et 20% respectivement. Le taux de réponse complète a un impact significatif sur la survie puisque les répondeurs présentent une survie globale de 14,9 mois contre 4,6 mois pour les non-répondeurs. De plus, les patients ayant bénéficié de l'autogreffe présentaient également une survie supérieure (14,4 mois contre 5,1 mois). On remarque que pour les personnes ne pouvant bénéficier de l'autogreffe, le pronostic est mauvais et que l'autogreffe augmente considérablement la survie des patients (Crump et al., 2017).

Récemment, au vu des résultats prometteurs des CAR-T en troisième ligne ou plus, 3 essais de phase III ont été menés pour comparer les CAR-T au traitement de deuxième ligne de référence (autogreffe). ZUMA-7 et TRANSFORM ont montré une survie sans évènement et

un taux de RC plus important face au traitement de référence. En revanche, l'essai BELINDA n'a pas réussi à démontrer un avantage dans l'utilisation du tisa-cel en seconde ligne. Il semble donc très peu probable de voir tisa-cel en seconde ligne. Compte tenu des résultats prometteurs de l'axi-cel et du liso-cel, il est probable que leur implémentation en seconde ligne se pose. Néanmoins, leur coût semble largement supérieur à celui d'une procédure d'autogreffe, estimé à 80.000 € (hospitalisation et chimiothérapie à base de platine compris) selon le docteur Marc André, chef du service d'hématologie du CHU de Godinne.

De plus, outre les coûts des traitements, il faut prendre également en compte l'utilisation des ressources hospitalières comme le temps, le personnel et le matériel. Globalement, le traitement CAR-T implique en moyenne 30 jours de soins hospitaliers (hospitalisation et ambulatoire) contre 48 jours pour la GCSH (Ring et al., 2022). Ces données donnent un aperçu du temps de traitements cumulés mais ne représentent pas la durée totale du traitement. Effectivement, les jours pendant lesquels les activités ont été effectuées n'étaient pas consécutifs et le temps de récupération et les périodes d'attente n'ont pas été comptés. Un traitement par CAR-T demande 44% de temps en moins pour la préparation et l'administration des soins (chimiothérapie, aphérèse, réinfusion cellulaire).

Au niveau du personnel, ce sont surtout les infirmiers qui sont les plus sollicités lors d'une haute greffe (191h51 pour les CAR-T contre 299h55 pour l'autogreffe).

Ces gains de temps résident dans le fait que les CAR-T ne nécessitent qu'une seule injection alors qu'une autogreffe est accompagnée de plusieurs cycles de chimiothérapies. En raison de la nouveauté du traitement et de la complexité des tâches d'une thérapie par cellules CAR-T, le temps pour la gestion et coordination des dossiers a logiquement demandé un délai plus important (+177%). Il est évident que le coût d'un traitement par CAR-T est plus important que l'autogreffe suite aux coûts de production de ce dernier. Mais enlevant ces coûts de production, un CAR-T offre un avantage financier de 29%. Cet écart s'obtient grâce à un coût salarial (infirmier et médecin) moins importants et à des dépenses matérielles (médicaments et articles jetables) réduites également (Ring et al., 2022).

Plusieurs études américaines se sont intéressées à des analyses médico-économiques de l'axi-cel par rapport à la chimiothérapie de sauvetage. Dans ce genre d'analyse, il est important de

maîtriser les concepts d'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER, ratio coût-efficacité incrémental) et de *Quality Adjusted Life Years* (QALY, année de vie ajustée sur la qualité). Dans l'ICER, le gain de santé est mesurable (années de vies gagnées, baisse de pression artérielle,...) mais ne prend pas en compte les conséquences négatives. L'utilisation des QALY's permet de combiner un impact sur l'espérance de vie et sur la qualité de vie des patients traités. L'étude réalisée par Joshua Roth et ses collaborateurs en utilisant les résultats de ZUMA-1 et SCHOLAR-1 a abouti à un ICER par QALY de 55.100\$ et a jugé axi-cel rentable par apport à la chimiothérapie de sauvetage (Roth et al., 2018). A l'inverse de l'étude de *l'Institute For Clinical And Economic Review* qui a conclu que axi-cel n'était pas rentable car son ICER/QALY était de 136.078\$ (ICER 2018). Et pour finir, les résultats suite à l'étude entreprise par John Lin et ses collaborateurs se sont montrés davantage mitigés. Avec un ICER/QALY de 129.000\$, l'étude a démontré qu'axi-cel n'était pour l'instant pas rentable mais qu'en ajustant son prix entre 200.000-250.000\$ il le deviendrait (Lin et al., 2019).

Afin de juger de la rentabilité du produit, les résultats sont comparés à des seuils de 50.000\$/QALY, 100.000\$/QALY et le seuil critique de 150.000\$/QALY.

Ils sont définis comme les seuils *willing to pay* (WTP), ils estiment combien nous sommes prêts à payer pour une unité d'efficacité supplémentaire, ici en l'occurrence pour un QALY. Il s'agit d'un sujet sensible, les seuils sont généralement implicites, rarement publiés et lorsqu'ils le sont, ils sont très théoriques et ne font pas forcément l'unanimité.

En Belgique il n'y a pas de seuil officiel mais il est évalué à 35.000-40.000€/QALY, en Angleterre il est proposé à 100.000€/QALY pour les maladies très rares (Ethgen, 2021). La Haute Autorité de Santé (HAS) a réalisé un avis d'efficience pour axi-cel, le cout par QALY variait de 97.015€ à 372.081€ en fonction des hypothèses et choix méthodologiques choisis. En outre, elle a conclu qu'axi-cel était associé à un ICER de 114.509 €/QALY comparativement aux protocoles de chimiothérapies retenus. Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, le seuil WTP a été proposé à 140.000 €/QALY pour avoir une probabilité de 80 % qu'Axi-cel maximise le bénéfice net (Haute Autorité de Santé, 2019).

Il ne faut d'ailleurs pas oublier qu'un patient qui bénéficie d'un traitement par axi-cel ou liso-cel en seconde ligne ne le recevra pas en troisième. La possibilité d'éviter une troisième ligne de traitement pour un patient n'est pas à négliger. De plus en réalisant un gain monétaire sur

l'autogreffe, on épargne une chimiothérapie à haute dose qui peut s'avérer lourde pour le patient. Il est évident que des patients devront encore suivre les deux traitements mais au vu des résultats prometteurs de ZUMA-7 et de TRANSFORM, on peut supposer que la probabilité d'échec en seconde ligne avec liso-cel et axi-cel soit moindre comparée à l'autogreffe. Il est cependant important de noter que l'INAMI a constaté une utilisation croissante du Roactemra® (tocilizumab, ATC L04AC07) (+2,6 millions d'euros / + 24,7 % en 2021 vs 2019) et du Kevzara® (sarilumab, ATC L04AC14) (+1,6 millions d'euros / + 84,3 % en 2021 vs 2019). Il s'agit d'inhibiteurs de l'interleukine-6 susceptibles d'être de plus en plus utilisés dans le syndrome de relargage des cytokines après perfusion de Kymriah® et d'Yescarta® (INAMI,2021).

Nous avons vu que le cout d'un traitement par cellules CAR-T s'avère important.

Afin de soutenir l'utilisation des CAR-T cell dans le traitement du lymphôme diffus à grandes cellules B, il existe différentes initiatives et politiques mises en place en Europe pour aborder l'aspect financier.

1. Paiement au résultat : Le modèle de paiement au résultat est basé sur le principe de payer le traitement des cellules CAR-T en fonction des résultats cliniques observés. Cela implique la négociation d'accords de remboursement basés sur les résultats obtenus, tels que la rémission complète ou la réduction significative de la taille de la tumeur. Ce modèle met l'accent sur la valeur clinique du traitement et vise à garantir un remboursement équitable tout en maîtrisant les coûts associés. Par exemple Aux Etats-Unis, Novartis et le Centers for Medicare & Medicaid Services sont tombés d'accord pour un remboursement entier du traitement par Novartis en cas d'échec à un mois. (Touraud, 2020)
2. Accords de partage de risques : Les accords de partage de risques sont des mécanismes de financement qui répartissent les risques et les coûts entre les fabricants, les assureurs et les systèmes de santé. Dans ce modèle, les parties conviennent d'un prix initial pour le traitement des cellules CAR-T, mais des remboursements supplémentaires ou des ajustements de prix peuvent être effectués en fonction de l'efficacité réelle du traitement dans la pratique clinique. Cela permet que les résultats cliniques attendus soient atteints avant de payer le coût total du traitement.

3. Initiatives de financement basées sur la valeur : Certaines initiatives européennes visent à évaluer la valeur des traitements innovants, y compris les CAR-T, pour guider les décisions de financement. Ces évaluations tiennent compte des facteurs tels que l'efficacité, la sécurité, l'impact sur la qualité de vie des patients et le rapport coût-efficacité. Les résultats de ces évaluations sont utilisés pour négocier les prix et les conditions de remboursement, en prenant en considération la valeur thérapeutique réelle des cellules CAR-T.

4. Programme de recherche et d'accès précoce : Certains pays européens ont mis en place des programmes de recherches et d'accès précoce pour les thérapies innovantes telles que les cellules CAR-T. Ces programmes permettent aux patients d'accéder à ces traitements avant même qu'ils ne soient approuvés et remboursés officiellement. Ils peuvent être mis en place en collaboration avec les fabricants et les institutions de recherche, et visent à collecter des données supplémentaires sur l'efficacité et la sécurité des CAR-T. Ces programmes fournissent un accès précoce aux traitements prometteurs tout en recueillant des informations essentielles pour évaluer leur efficacité et leur coût-efficacité. En France, axi-cel et tisa-cel ont reçu une ATU.(Touraud, 2020)

En Belgique le remboursement des cellules CAR-T est conditionné à la fourniture de données cliniques supplémentaires sur son efficacité et son utilisation à long terme dans la pratique réelle.

5. Discussion de la place des cellules CAR-T

Tisa-cel a montré des résultats intéressants avec JULIET mais n'a malheureusement pas apporté de bénéfices face aux soins de santé standards de la deuxième ligne. Tisa-cel semble également en retrait sur axi-cel et liso-cel même si la comparaison entre essais différents doit se faire avec prudence. En effet, il a été prouvé que BELINDA possédait le meilleur bras de contrôle et le pire bras expérimental face à ZUMA-7 et TRANSFORM. Le bras contrôle dans BELINDA était autorisé à recevoir un deuxième régime de sauvetage ce qui n'était pas le cas dans les deux autres essais. Les patients de ZUMA-7 ne recevaient pas de thérapie de transition, cela a donc limité le recrutement de patients pour lesquels un traitement urgent était indiqué et laisse supposer qu'ils avaient une maladie moins progressive au départ. Par comparaison, les patients

de BELINDA pouvaient suivre jusqu'à deux thérapies de transitions, ce qui peut rendre la maladie plus réfractaire.

De plus, les études se sont basées sur la SSE où la définition variait dans chacune d'entre-elles. La maladie était considérée comme stable à la semaine 9 dans TRANSFORM, à la semaine 12 dans BELINDA et à la semaine 21 dans ZUMA-7.

La SSP est le meilleur marqueur de substitution pour la SG, qui est le critère incontestable lors d'essais cliniques randomisés. Il faudra attendre d'avoir des données à long terme et de la vie réelle pour pouvoir comparer ces trois traitements mais à l'heure actuelle tisa-cel n'a pas démontré de supériorité à l'autogreffe en seconde ligne, il est donc légitime de se demander s'il doit encore figurer dans l'algorithme de traitement du LDGCB. Pourtant, il possède un avantage par rapport à l'axi-cel : sa meilleure tolérance.

Pour les patients réfractaires qui sont plus âgés, et sont moins aptes à supporter la toxicité de l'axi-cel ou sont chimiorésistants et donc inéligibles à la chimiothérapie de haute dose accompagnée de l'autogreffe, tisa-cel pourrait être une alternative, certes couteuse, mais une alternative avec une certaine efficacité tout de même (Bommier et al., 2022).

Le liso-cel étant arrivé sur le marché plus tard, son impact n'a pas pu être discuté par manque de données économiques, mais avec des résultats d'efficacité similaires à axi-cel et une toxicité moindre, on peut supposer que son utilisation sera probablement aussi pertinente qu'axi-cel.

Quant aux coûts totaux discutés ils prenaient en compte que des coûts médicaux directs sans tenir compte des nombreux autres coûts à ajouter. Effectivement, le RCP d'axi-cel prévoit que les patients devront rester proches d'un établissement de santé pendant 4 semaines après l'injection. Il faut donc compter, selon le rapport HAS, 2015,85€ par nuit (Haute Autorité de Santé, 2019). Nonobstant, la Belgique n'est pas un grand pays et possède 4 centres habilités à administrer des traitements par CAR T cells : L'Ugent, la KULeuven, les cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles et le CHU de Liège. Ce qui fait que la probabilité qu'un patient soit loin d'un centre est beaucoup plus faible qu'en France. Ensuite, il faut un personnel qualifié et des centres habilités. Les centres sont déjà existants en Belgique, mais avec la probable hausse d'utilisation des CAR-T cells, augmenter le nombre de formations pour le personnel deviendra une nécessité. Concernant l'impact financier, principalement axi-cel mais

aussi liso-cel très prochainement, on se retrouve dans le cas d'un traitement plus efficace mais plus cher que la norme. 4 questions doivent alors se poser par le payeur :

1) En avons-nous vraiment besoin ?

40% des patients rechutent ou sont réfractaires à la première ligne de traitements, cela fait plus de 60.000 personnes dans le monde et aux alentours de 300 en Belgique par an qui sont en attentes d'un traitement efficace après l'échec de R-CHOP. Il est certain que tous ne seront pas éligibles aux CAR-T où comme on le sait il est nécessaire d'être en bon état général. Depuis 2016, une nouvelle procédure baptisée « Unmet Medical Need » (UMN) a vu le jour, elle permet de donner accès plus rapidement aux médicaments innovants lorsqu'ils traitent une maladie grave. En 2023, le LBDGC possède un indicateur de priorité de 8,5 dans la liste UMN. Pour se donner une idée, la maladie ayant l'indicateur de priorité le plus élevé est le COVID-19 avec 11,63 et celle avec le plus bas est la toux chronique réfractaire avec 4,03. (INAMI, 2023)

2) Fonctionnera-t-il dans des conditions réelles ?

Les premières données à long terme de ces traitements semblent encourageantes avec des réponses prolongées. Toujours est-il que nous avons encore besoin de suivis supplémentaires. Les résultats des essais, que ce soit de phase II ou III, ont été plus que prometteurs et sur le peu de laps de temps depuis la commercialisation, les résultats en vie réelle semblent similaires. Le doute réside quant à l'incertitude de l'injection unique. Cela pourrait avoir un impact financier trop important si plusieurs injections s'avèrent nécessaire.

3) Est-ce que ça vaut le coup ?

Plus l'utilisation des CAR-T augmente, plus grande sera la récolte des données, ce qui permettra de mieux connaître les CAR-T et même de les améliorer. C'est une nouvelle thérapie qui offre de multiples horizons. Les indications des CAR-T pourraient augmenter dans le futur avec des perspectives de traitements dans des tumeurs solides comme le cancer de la prostate, du mésothéliome ou encore du foie (Beignon, 2019). Prendre le risque aujourd'hui, c'est ouvrir la porte à de nouvelles possibilités de traitements demain.

4) **Pouvons-nous nous le permettre ?**

Un traitement par cellules CAR-T est très couteux, il est l'un des 10 médicaments les plus chers en Belgique mais il est probable que le prix officiel affiché par l'INAMI ne soit pas le prix réel. Il existe « l'article 81 » qui regroupe les conventions passées entre les firmes et le gouvernement pour les médicaments innovants. Officiellement, l'État paye à plein tarif le médicament innovant aux bénéfices thérapeutiques ou impact budgétaire incertains. D'autre part, l'entreprise pharmaceutique octroie à l'État des ristournes tenues secrètes (*Médor magazine*, 2018). Le coût est donc surement inférieur mais difficile d'estimer la ristourne. L'INAMI l'a également mentionné dans un rapport en écrivant ceci : « *Pour note, plusieurs de ces spécialités (Kyprolis®, Lynparza®, Kimryah®, Venclyxto®, Ninlaro®) sont temporairement inscrites au remboursement via une convention entre la firme concernée et l'INAMI. Il est important de souligner que les dépenses mentionnées ici sont basées sur le prix facial de ces médicaments. Les coûts réels pour l'INAMI sont confidentiels et doivent être calculés sur base des compensations établies par une convention entre la firme pharmaceutique concernée et l'INAMI.* » (INAMI, 2021). Ajouter à cela l'arrivée de nouveaux concurrents (CAR-T allogéniques, anticorps bispécifiques,) et d'éventuelles futures nouvelles indications, le prix pourrait baisser davantage.

6. Conclusion

Le LBDGC est le lymphome non hodgkinien le plus fréquent et l'archétype du lymphome B agressif.

Le traitement de première intention offre une rémission complète persistante chez environ 60% des patients mais malheureusement les options pour les patients réfractaires ou en rechute sont maigres. Quant à l'autogreffe, qui est actuellement le standard des soins de santé de deuxième intention, n'est accessible qu'à un faible pourcentage de patient.

Avec l'arrivée d'axi-cel et tisa-cel, l'arsenal thérapeutique du LBDGC a considérablement évolué, ceux-ci ont permis d'améliorer le pronostic des patients en rechute ou réfractaires. Les CAR-T par contre, sont associés à un coût de production aux alentours des 300.000-350.000€ auquel il faut ajouter des coûts supplémentaires de chimiothérapies, de médicaments, de personnels qualifiés et de matériels spécifiques. Un tel coût a mené à l'apparition d'études jugeant la rentabilité de ces traitements tendant de répondre à la question de ce mémoire : « L'utilisation des cellules CAR-T dans le lymphôme B diffus à grandes cellules est-elle pharmacoéconomiquement pertinente ? ».

Dans ce mémoire, nous avons pu détailler l'efficacité et la sécurité des trois CAR-T ayant comme indication le LBDGC. Le coût moyen d'un traitement en Belgique a pu être estimé grâce à des études de coûts réalisées à travers l'Europe.

Avec l'ensemble des données récoltées, l'impact pharmacoéconomique des CAR-T a été analysé ce qui nous a permis de conclure que l'utilisation d'axi-cel et probablement du liso-cel semblent être pharmacologiquement et financièrement plus pertinente que celle du tisa-cel.

Il serait intéressant de suivre l'évaluation de l'impact des cellules CAR-T dans les années à venir avec l'arrivée de nouvelles indications et de nouveaux concurrents tels que des CAR-T allogéniques ou des CAR-T de nouvelles générations. D'autres traitements comme les anticorps bispécifiques pourraient également venir les concurrencer.

7. Bibliographie

Bachy, E., Le Gouill, S., Di Blasi, R., Sesques, P., Manson, G., Cartron, G., Beauvais, D., Roulin, L., Gros, F. X., Rubio, M. T., Bories, P., Bay, J. O., Llorente, C. C., Choquet, S., Casasnovas, R.-O., Mohty, M., Guidez, S., Joris, M., Loschi, M., ... Morschhauser, F. (2022). A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine*, 28(10), 21452154. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>

Beignon, M. (2019). Les CAR T dans les hémopathies malignes : État des lieux, perspectives et mise en place dans la pratique clinique.

Belgian Cancer Registry. (2021). Consulté 29 mars 2023, à l'adresse http://kankerregister.org/Statistiques_tableaux%20annuelle

Bishop, M. R., Dickinson, M., Purtill, D., Barba, P., Santoro, A., Hamad, N., Kato, K., Sureda, A., Greil, R., Thieblemont, C., Morschhauser, F., Janz, M., Flinn, I., Rabitsch, W., Kwong, Y.-L., Kersten, M. J., Minnema, M. C., Holte, H., Chan, E. H. L., ... Westin, J. R. (2022). Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 386(7), 629639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596>

BMS finally gets FDA OK for liso-cel, sets \$410k launch price -. (2021). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse <https://pharmaphorum.com/news/bms-finally-gets-fda-ok-for-liso-cel-sets-410k-launch-price/>

BMS. Nouveau centre de production européen pour la thérapie cellulaire CAR-T aux Pays-Bas. (2021). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse <https://www.bms.com/be/fr/actualites/Actualites/notre-centre-de-production-a-Leiden.html>

Bommier, C., Lambert, J., & Thieblemont, C. (2022). Comparing apples and oranges : The ZUMA-7, TRANSFORM and BELINDA trials. *Hematological Oncology*, 40(5), 10901093. <https://doi.org/10.1002/hon.3001>

Bonnet, C., Prijk, B. D., & Lejeune, M. (2012). Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012. *Revue Médicale Suisse*.

Cancer today. (s. d.). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse <http://gco.iarc.fr/today/home>

Catros, V. (2019). Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux— De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. 35.

CBIP | Spécialités. (s. d.). CBIP. Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse https://www.cbip.be/fr/chapters/14?frag=8900789&view=pvt&vmp_group=44198

Chacim, S., Monjardino, T., Cunha, J. L., Medeiros, P., Redondo, P., Bento, M. J., & Mariz, J. M. (2022). Costs, effectiveness, and safety associated with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy : Results from a comprehensive cancer center. *PLOS ONE*, 17(12), e0278950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278950>

Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wieszorek, J., Go, W. Y., & Gisselbrecht, C. (2017). Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma : Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130(16), 18001808. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>

E-cancer. Comment se développe un lymphome non hodgkinien ? - Lymphome non hodgkinien. (2019). Consulté 15 décembre 2022, à l'adresse <https://www.e-cancer.fr/Patients->

et-proches/Les-cancers/Lymphome-non-hodgkinien/Developpement-du-lymphome-non-hodgkinien

EMA. (2018, septembre 17). First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union [Text]. European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union>

Ethgen, O. (2021). Introduction à la pharmacoéconomie, Année académique 2020-2021. Cours donné à l'université de Namur, Namur

Frey, N., & Porter, D. (2019). Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), e123e127.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.756>

Giclais, S. M. de L. (2020). Payment-for-performance : Financing and access to the market of innovative drugs in France and the world, case study of CAR-T cells. 128.

Glossaire | MTI. (s. d.). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse <https://mti.efs.sante.fr/glossaire>
Graham Collins, 2021. R-CHOP-21 / CHOP-21. Consulté 28 mars 2023, à l'adresse <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-80-r-chop-21.pdf>

Graux, C. (2018). Immunologie générale, Année académique 2018-2019. Cours donné à l'université de Namur, Namur.

Haute Autorité de Santé.BREYANZI (lisocabtagene maraleucel (liso-cel))LDGCB. (2022). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/p_3368313/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-liso-cel-ldgcb

Haute Autorité de santé, (2019). YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) 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.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/yescarta_20190225_avis_efficience.pdf.

Hernandez, I., Prasad, V., & Gellad, W. F. (2018). Total Costs of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy. *JAMA Oncology*, 4(7), 994996.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0977>

Huguet, M., Raimond, V., Kaltenbach, E., Augusto, V., & Perrier, L. (2021). How much does the hospital stay for infusion of anti-CD19 CAR-T cells cost to the French National Health Insurance? *Bulletin Du Cancer*, 108(12), 11701180.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.06.005>

INAMI. Les médicaments orphelins—INAMI. (s. d.). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/orphelin/Pages/default.aspx>

INAMI, liste Unmet Medical Need, 2023. Consulté 27 juin 2023, à l'adresse https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste_umn_2021.pdf

INAMI, Rapport MORSE, 2021. Consulté 27 juin 2023, à l'adresse https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/morse_rapport_donnees_2021.pdf

Institute for Clinical and Economic Review, ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf. (2018). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf

Jayaraman, J., Mellody, M. P., Hou, A. J., Desai, R. P., Fung, A. W., Pham, A. H. T., Chen, Y. Y., & Zhao, W. (2020). CAR-T design : Elements and their synergistic function. *EBioMedicine*, 58, 102931. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102931>

Kamdar, M., Solomon, S. R., Arnason, J., Johnston, P. B., Glass, B., Bachanova, V., Ibrahimi, S., Mielke, S., Mutsaers, P., Hernandez-Ilizaliturri, F., Izutsu, K., Morschhauser, F., Lunning, M., Maloney, D. G., Crotta, A., Montheard, S., Previtali, A., Stepan, L., Ogasawara, K., ... Abramson, J. S. (2022). Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM) : Results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 399(10343), 22942308. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)

Les entreprises du médicament. Les médicaments orphelins : Une mise sur le marché facilitée. (2017). Consulté 25 janvier 2023, à l'adresse <https://www.leem.org/les-medicaments-orphelins-une-mise-sur-le-marche-facilitee>

Lin, J. K., Muffly, L. S., Spinner, M. A., Barnes, J. I., Owens, D. K., & Goldhaber-Fiebert, J. D. (2019). Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 37(24), 21052119. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02079>

Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., ... Neelapu, S. S. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1) : A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet. Oncology*, 20(1), 3142. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)

Locke, F. L., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., Perales, M.-A., Kersten, M.-J., Oluwole, O. O., Ghobadi, A., Rapoport, A. P., McGuirk, J., Pagel, J. M., Muñoz, J., Farooq, U., van Meerten, T., Reagan, P. M., Sureda, A., Flinn, I. W., Vandenberghe, P., Song, K. W., Dickinson, M., ... All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. (2022). Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 386(7), 640654. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133>

Lymphoma Care. Classification d'Ann Arbor—Cotswolds—Lymphoma Care. (2021). Consulté 15 décembre 2022, à l'adresse <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-dann-arbor-costwolds/>

Maloney, D. G. (s. d.). CAR-T cell Therapy for Lymphoma.

Médor Magazine. Article 81 : 600% d'augmentation pour les conventions secrètes de l'industrie Pharma. (2018). Médor Magazine. Consulté 20 janvier 2023, à l'adresse <https://medor.coop/nos-coups/article-81-600-daugmentation-pour-les-conventions-secretes-de-lindustrie-pharma/?full=1>

Nouvelle Usine, L. (2019). « Pour les cellules CAR-T, un lot est égal à un patient ». <https://www.usinenouvelle.com/article/pour-les-cellules-car-t-un-lot-est-egal-a-un-patient.N1450107>

- Ring, A., Grob, B., Aerts, E., Ritter, K., Volbracht, J., Schär, B., Greiling, M., & Müller, A. M. S. (2022). Resource utilization for chimeric antigen receptor T cell therapy versus autologous hematopoietic cell transplantation in patients with B cell lymphoma. *Annals of Hematology*, 101(8), 17551767. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04881-0>
- Roth, J. A., Sullivan, S. D., Lin, V. W., Bansal, A., Purdum, A. G., Navale, L., Cheng, P., & Ramsey, S. D. (2018). Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *Journal of Medical Economics*, 21(12), 12381245. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1529674>
- Rubio, M.-T., Galaine, J., Borg, C., & Daguindau, É. (2018). Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du Cancer*, 105, S135S146. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(19\)30044-X](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(19)30044-X)
- Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma : Optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*, 125(1), 2232. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577189>
- Sievers, S., Watson, G., Johncy, S., & Adkins, S. (2020). Recognizing and Grading CAR T-Cell Toxicities : An Advanced Practitioner Perspective. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00885>
- Skalt, D., Moertl, B., von Bergwelt-Baildon, M., Schmidt, C., Schoel, W., Bücklein, V., Weiglein, T., Dreyling, M., & Berger, K. (2022). Budget Impact Analysis of CAR T-cell Therapy for Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in Germany. *HemaSphere*, 6(7), e736. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000736>
- Société Française d'Hématologie. *Lymphomediffus_agdescellules.pdf*.(2019). Consulté 15 décembre 2022, à l'adresse https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/lymphomediffus_agdescellules.pdf
- Tilly, H., Morschhauser, F., Sehn, L. H., Friedberg, J. W., Trněný, M., Sharman, J. P., Herbaux, C., Burke, J. M., Matasar, M., Rai, S., Izutsu, K., Mehta-Shah, N., Oberic, L., Chauchet, A., Jurczak, W., Song, Y., Greil, R., Mykhalska, L., Bergua-Burgués, J. M., ... Salles, G. (2022). Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 351363. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304>
- Touraud, M. (2020). *Les cellules CAR-T: état des lieux, défis et perspectives*.
- Wang, X., & Rivière, I. (2016). Clinical manufacturing of CAR T cells : Foundation of a promising therapy. *Molecular Therapy Oncolytics*, 3, 16015. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.15>
- Westin, J. R., Kersten, M. J., Salles, G., Abramson, J. S., Schuster, S. J., Locke, F. L., & Andreadis, C. (2021). Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas : Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *American Journal of Hematology*, 96(10), 12951312. <https://doi.org/10.1002/ajh.26301>
- Yakoub-Agha, I., Moreau, A.-S., Ahmad, I., Borel, C., Hadhoum, N., Masouridi-Levrat, S., Naudin, J., Nicolas-Virelizier, E., Ouachée-Chardin, M., Platon, L., Quessar, A., Roth-Guepin, G., Beauvais, D., Baruchel, A., & Cornillon, J. (2019). Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : Recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

(SFGM-TC). Bulletin du Cancer, 106(1, Supplement), S102S109.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.001>

Résumé

Le lymphome B diffus à grandes cellules constitue 30 à 40% des lymphomes non-hodgkiniens, et représente l'archétype du lymphome agressif. Bien que la chimiothérapie de première intention R-CHOP offre une rémission complète à 60% des patients, le pronostic s'assombrit pour les patients en rechute ou réfractaires. Les cellules CAR-T, une nouvelle thérapie cellulaire, ont ravivé l'espoir d'une guérison. Cette thérapie innovante consiste en la modification des propres lymphocytes T du patient avec l'ajout d'un *chimeric antigen receptor*. Seulement, leur prix avoisinant les 340.000€ et le manque de données d'efficacité à long terme peut rendre sceptique quant à la pertinence pharmacoéconomique des cellules CAR-T.

En premier lieu, ce mémoire reprendra les caractéristiques et aspects généraux du lymphome B diffus à grandes cellules et des cellules CAR-T.

Ensuite, les trois essais de phase II (ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND) et les 3 essais de phases III (ZUMA-7, BELINDA et TRANSFORM) seront détaillés.

Leurs points divergents et similaires seront mis en évidence.

Pour terminer, l'impact des cellules CAR-T en troisième et deuxième ligne sera développé et discuté à l'aide des résultats des essais et de plusieurs études de coût-efficacité. Cela permettra, par la suite, d'en tirer des conclusions et de juger de la pertinence pharmacoéconomique des cellules CAR-T.

Abstract

Diffuse large cell B lymphoma accounts for 30-40% of non-Hodgkin's lymphoma, making it the most common of this group. Although first-line R-CHOP chemotherapy offers complete remission to 60% of patients, the prognosis is poor for relapsed or refractory patients. CAR-T cells, a fully personalised therapy for the patient, have rekindled hope for a cure. This innovative therapy consists of modifying the patient's own T-cells with the addition of a chimeric antigen receptor. However, their price of around €340.000 and the lack of long-term efficacy data may make one sceptical about the pharmacoeconomic relevance of CAR-T cells.

Firstly, this paper will review the general characteristics and aspects of diffuse large cell B lymphoma and CAR-T cells.

Then, the three phase II trials (ZUMA-1, JULIET and TRANSCEND) and the three phase III trials (ZUMA-7, BELINDA and TRANSFORM) will be detailed. Their divergent and similar points will be highlighted.

Finally, the impact of CAR-T cells in third and second line will be developed and discussed using the results of the trials and several cost-effectiveness studies. This will allow conclusions to be drawn and the pharmaceutical relevance of CAR-T cells to be judged.