

COMMUNICATION

Prise en charge des cellules CAR-T au sein des établissements de santé français : fabrication, distribution, et aspects réglementaires.

MOTS-CLÉS : CELLULES CAR-T. MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE. LYMPHOME. LEUCÉMIE AIGUË. RÉGLEMENTATION

CAR-T cells management in french hospitals: manufacturing, distribution, and regulatory aspects.

KEYWORDS: CAR-T CELLS. ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. LYMPHOMA. ACUTE LEUKEMIA. REGULATION

Christian CHABANNON * & Jérôme LARGHERO **

RÉSUMÉ

Les cellules CAR-T appartiennent à la catégorie des Médicaments de Thérapie Innovante. L'une des complexités pour leur utilisation réside dans le fait que plusieurs réglementations couvrent leur processus de fabrication et de distribution, du prélèvement des cellules d'intérêt jusqu'à la production du médicament proprement dit. Ceci impose, pour l'ensemble des acteurs concernés, la mise en place d'une organisation respectant la réglementation Européenne relative aux médicaments de thérapies innovantes, ainsi que les exigences nationales. Nous revoyons ici ces aspects pour les deux scénarios possibles: les cellules CAR-T préparées industriellement, et celles produites comme des médicaments expérimentaux.

* Institut Paoli-Calmettes, Centre de Thérapie Cellulaire & Inserm CBT-1409, Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapies de Marseille, 232 boulevard Sainte-Marguerite. F-13273 Marseille cedex 9.

** AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Unité de Thérapie Cellulaire & Inserm CBT-501, Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapies, 1 avenue Claude Velléfaux, 75010 Paris ;
e-mail : jerome.larghero@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Jérôme LARGHERO, Unité de Thérapie cellulaire, Porte 15A, Hôpital S^t Louis, 1 avenue Claude Velléfaux, 75010 Paris.

Article reçu et accepté le 2 octobre 2018

SUMMARY

CAR-T cells are recognized, on a regulatory point of view, as Advanced Medicinal Products (ATMPs). However, more than one regulation covers their manufacturing process and distribution, from the collection of the cells of interest to the production of the drug itself. This requires, for all the actors involved in the management of CAR-T cells, to set up a complex and unprecedented organization that complies with European regulations on Advanced Therapy Medicinal Products as well as with national (French) regulations. We here review the organizational framework for two situations: delivery and administration of industry-manufactured CAR-T Cells as well as engineering and distribution of CAR-T Cells produced as investigational drugs to be evaluated in the context of clinical research protocols.

INTRODUCTION

Les lymphocytes T génétiquement manipulés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (" Chimeric Antigen Receptor " ou CAR) appartiennent à la catégorie des " Médicaments de Thérapie Innovante " (MTI, traduction Française du terme " Advanced Therapy Medicinal Products " ou ATMPs) définis dans le règlement Européen CE 1394/2007. Qu'elles soient autologues ou allogéniques, les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie génique, sous-catégorie de MTI, dans la mesure où l'effet thérapeutique est le résultat de l'insertion d'une séquence d'ADN recombinant, codant pour le CAR responsable à la fois de la reconnaissance de l'antigène tumoral et de l'activation des fonctions cytotoxiques des lymphocytes T génétiquement manipulés.

S'agissant de médicaments dont le « principe actif » est constitué de cellules viables, ils partagent certaines caractéristiques biologiques et imposent le respect de certaines exigences pour leur bonne conservation et leur bonne administration, qui sont en partie celles de produits de thérapie cellulaire hématopoïétiques utilisés dans le cadre des greffes autologues ou allogéniques [1].

Au moins dans leur version autologue, les cellules CAR-T sont des médicaments totalement personnalisés, produits à façon, pour un receveur défini, et à ce titre ils s'apparentent également aux greffons hématopoïétiques. Bien que le procédé de fabrication puisse être contrôlé, il ne garantit pas la reproductibilité d'un produit à un autre, une grande part de cette variabilité pouvant être attribuée au produit cellulaire collecté qui sert de matériel biologique au départ. Le développement de cellules CAR-T allogéniques produites à partir des cellules obtenues d'une tierce personne représente une opportunité de disposer de produits « off-the —shelf », immédiatement disponibles et administrables, et possiblement utilisables chez plusieurs patients receveurs. Les cellules CAR-T allogéniques sont en revanche davantage susceptibles d'être éliminées par une reconnaissance allogénique, même atténuée par l'édition de certains gènes, et à ce titre pourraient répondre à des indications thérapeutiques différentes.

L'efficacité clinique des cellules CAR-T a été démontrée avec des cellules CAR-T ciblant l'antigène de membrane CD19 [2-5], et dans une moindre mesure BCMA (« B-Cell Maturation Antigen »), pour des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B sévères ou à un stade avancé (leucémies aiguës lymphoblastiques, lymphome malin non Hodgkiniens, leucémies lymphoïdes chroniques et myélomes multiples). Deux de ces médicaments de thérapie génique (tisagenlecleucel, Kymriah [dT], Novartis et axicabtagene ciloleucel, Yescarta [dT], Kite Pharma/Gilead) ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Food and Drug Administration (FDA) aux USA, ainsi qu'une AMM centralisée de l'Agence Européenne du Médicament (EMA, European Medicines Agency). La situation devrait rapidement évoluer, mais au-delà de l'attribution de l'AMM, les négociations devraient ensuite s'engager aux niveaux des états membres sur les modalités de remboursement de ces médicaments, processus connu pour prendre plus de 400 jours en moyenne en France, toutes catégories de médicaments confondues. Dans l'intervalle, des ATU de cohortes ont été octroyées à ces cellules CAR-T par l'ANSM.

Dans le même temps, les équipes Françaises s'organisent progressivement pour mettre en place des programmes CAR-T. La production par des structures académiques de cellules CAR-T constituant des médicaments expérimentaux, évalués dans le cadre de protocoles de recherche impliquant la personne humaine (RIPH), représente une alternative aux médicaments fabriqués par l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Elle nécessite que plusieurs conditions soient réunies. La première — souvent sous-évaluée — implique de disposer d'un procédé ou d'un produit original protégé par une solide propriété intellectuelle. La seconde impose de disposer d'une infrastructure de production autorisée par les autorités sanitaires Françaises : établissement pharmaceutique ou établissement autorisé à produire des MTI expérimentaux ou des MTI-PP (Médicaments de Thérapies Innovantes Préparés Ponctuellement), et donc respectant les bonnes pratiques de fabrication qui garantissent que l'ingénierie cellulaire et génique sera réalisée dans des conditions aseptiques [6].

Organisation des établissements de santé pour la production, la délivrance et l'administration de cellules CAR-T fabriquées industriellement.

Nous nous limiterons ici aux cellules CAR-T autologues, cas le plus fréquent en l'état actuel du développement de la technologie. Le processus peut être décomposé en trois étapes essentielles, répondant chacune à des exigences spécifiques.

Le produit cellulaire de départ doit être collecté par cytophérèse, mettant en œuvre une procédure très proche de celle permettant de disposer de cellules mononucléées sanguines allogéniques (« Donor Lymphocyte Infusion », DLI), mais appliquée ici en situation autologue [7]. Le produit est collecté au sein d'une unité de cytophérèse dans un hôpital ou un site de l'Établissement Français du Sang (EFS). Celui-ci doit disposer d'une autorisation en cours de validité (5 ans) pour ces activités de

prélèvement, autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS). L'expérience encore limitée des centres Français dans la mise en place des circuits montre cependant qu'ils se retrouvent dans la posture inédite de « fournisseur », et à ce titre doivent se soumettre à des exigences incluant des audits souvent approfondis des industriels détenteurs de l'AMM accordée ou à venir. L'accréditation selon le référentiel FACT-JACIE du programme de greffes de cellules hématopoïétiques est une exigence fréquente ou systématique des industriels, qui y ajoutent leurs propres exigences.

Le produit cellulaire collecté est ensuite expédié, via une Unité de Thérapie Cellulaire, soit à l'état frais, soit à l'état cryopréservé vers un site centralisé de fabrication du médicament final (" Central Manufacturing Organization ", CMO). Les CMO Françaises restant peu nombreuses et rarement impliquées dans la fabrication des cellules CAR-T en voie d'être autorisés en France, il est nécessaire en outre d'obtenir une autorisation d'exportation du produit cellulaire prélevé depuis l'établissement de santé Français vers le site de production localisé à l'étranger. L'autorisation d'exportation est accordée à l'unité de thérapie cellulaire partenaire de l'unité de cytophèrese, car c'est elle qui est détentrice de l'autorisation d'établissement accordée par l'ANSM qui accorde également l'autorisation d'exportation. En dehors d'être impliquée dans l'expédition et d'échantillonner le produit cellulaire prélevé pour les contrôles de qualité indispensables avant transport, l'unité de thérapie cellulaire peut selon les termes du protocole assurer l'étape de cryopréservation avant expédition.

L'étape suivante correspond à la mise en œuvre du procédé de fabrication dont les principes sont connus : sélection des lymphocytes CD3+, modification génétique avec l'introduction de la séquence d'ADN recombinante codant pour le CAR (le plus souvent actuellement à l'aide d'un vecteur rétroviral ou lentiviral), et amplification des lymphocytes T génétiquement modifiés. Les détails du procédé industriel mis en œuvre au sein d'un établissement pharmaceutique se conformant aux bonnes pratiques de fabrication du médicament (bpf), et conduisant à la production et à la libération du produit fini qui se présente sous la forme d'une suspension cellulaire cryopréservée en poche relèvent de la propriété intellectuelle.

À la troisième étape, le produit fini est retourné vers l'hôpital où il sera administré au patient au profit duquel il a été manufacturé. C'est sans doute à cette étape que l'enchaînement et la répartition des tâches restent les moins clairs. Réglementairement, il s'agit à ce stade d'un médicament ; sa réception et son stockage transitoire jusqu'à délivrance relèvent donc de la responsabilité d'un pharmacien hospitalier exerçant dans une pharmacie à usage intérieur (PUI). Le conditionnement du produit sous forme cryopréservée nécessite la maîtrise de la chaîne du froid sur une période de durée variable entre quelques jours et quelques semaines, ce qui peut justifier d'avoir recours à une installation de cryobiologie sécurisée ; ces installations sont rarement présentes aujourd'hui au sein des PUI, mais sont présentes au sein des UTC partenaires des programmes de greffes de cellules ou de tissus, établissements (" Tissue Establishments ", TE) autorisés par l'ANSM, mais où la qualification

initiale des personnels d'encadrement est celle de médecin, pharmacien biologiste, ou scientifique. Il y a donc aujourd'hui dichotomie de fait entre la responsabilité juridique vis-à-vis des étapes finales avant l'administration du produit fini, et la présence des ressources techniques et humaines nécessaires à la bonne maîtrise de cette étape. Si l'on peut penser que les PUI s'équipent à terme d'installations de cryobiologie — mutualisée ou non avec celles d'une UTC à proximité voire d'autres activités comme les CECOS — à court terme l'établissement d'une convention dépassant les réflexes corporatistes, entre la PUI et l'UTC apparaît comme une solution raisonnable si elle est validée par la direction des établissements et la tutelle sanitaire à l'Agence Régionale de Santé (ARS). La décongélation du médicament avant son administration suscite également des incertitudes quant à son lieu (PUI, UTC ou service clinique), ses modalités (utilisation d'un bain-marie conventionnel, ou d'un dispositif médical sans eau), et les catégories de personnel chargées de la réaliser (infirmier, technicien, préparateur en pharmacie). Enfin, le CAR-T étant un Organisme Génétiquement Modifié (OGM), les conditions de sa manipulation pour ces dernières étapes et le circuit d'élimination des déchets doivent être conformes à la classification retenue : celle-ci est mentionnée dans l'avis valide 5 ans émis par le Ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (MERS), et pris sur la base de l'avis du Haut-Commissariat aux Biotechnologies (HCB) qui a examiné le dossier DUO soumis préalablement à la demande d'ouverture de la RIPH. Aucune mesure de confinement des patients traités n'est exigée (les virus utilisés pour la transduction des lymphocytes *in vitro* sont défectifs, et ne peuvent pas se répliquer *in vivo* après administration des cellules CAR-T). Il est utile d'informer l'ensemble des catégories de personnels participant à l'administration du traitement et à la prise en charge du patient, ainsi que le patient et sa famille, de l'innocuité de cet OGM, et de l'absence de risque de dissémination dans l'environnement. L'élimination des déchets doit se faire en suivant la filière DASRI (déchets d'activité de soins à risque infectieux), et être tracée.

Au-delà du respect de ces aspects réglementaires, il est évident que la bonne prise en charge des patients nécessite une étroite coordination entre tous les acteurs impliqués. Cette collaboration étroite entre unités de soins, plateaux médico-techniques, PUI est en particulier bien installée dans les programmes de greffes de cellules hématopoïétiques, et sanctionnée par l'accréditation FACT-JACIE (le référentiel est actuellement en version 7). Ce document est parmi les premiers exigés par les industriels développant les cellules CAR-T.

La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) a consacré l'un de ses récents ateliers d'harmonisation qui se tiennent annuellement, à identifier les prérequis réglementaires et administratifs nécessaires pour accélérer l'organisation des services d'hématologie et permettre aux patients Français de disposer prochainement d'un accès équitable à ces médicaments de thérapie génique [8]. Ces recommandations ont pour vocation à évoluer en collaboration avec les autres sociétés savantes et groupes coopérateurs intéressés.

La production, la distribution, l'administration et l'évaluation de cellules CAR-T préparées sous le statut de MTI-PP ou de médicaments expérimentaux.

Bien que le règlement Européen sur les MTI ait été clairement conçu pour des médicaments destinés à être commercialisés, avec l'intention de créer un nouveau champ d'activité au sein des industries pharmaceutiques et des biotechnologies, il a reconnu la spécificité de ces médicaments de thérapie cellulaire somatique, de thérapie génique, issus de l'ingénierie tissulaire ou combinés, en instaurant un régime dérogatoire intitulé " hospital exemption " (HE).

En France, la traduction en a été la possibilité de produire à petite échelle, pour un usage local et sur la base d'une prescription nominative des médicaments (" préparé ponctuellement ", PP) qui répondent à la définition de MTI (MTI-PP, correspondant à l'intention originale de l'HE) ; ceux-ci sont fabriqués non pas par un établissement pharmaceutique, mais par une infrastructure hospitalière ou de l'EFS ou de toute autre institution, dont les locaux et l'organisation du travail respectent les bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique. Il n'est pas inutile de rappeler ici que la réglementation Française prévoit une séparation stricte des activités de production des médicaments, et de leur usage (donc des circuits de délivrance et d'administration) ; à ce titre, il n'est pas possible pour une infrastructure hospitalière de revendiquer le statut d'établissement pharmaceutique, une exception notable étant l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP). L'existence de cellules CAR-T ciblant CD19 préparés industriellement et autorisés par l'EMA, rendra cependant la production à petite échelle de médicaments de thérapie génique de même nature plus difficile à justifier.

Une organisation similaire à celle des MTI-PP est requise pour produire des MTI expérimentaux destinés à être évalués dans le cadre d'une RIPH. Ce cadre réglementaire permet d'envisager la production à petite échelle de cellules CAR-T en développement, n'ayant pas d'équivalent autorisé ni commercialisé, parce qu'ils ciblent des antigènes tumoraux autres que ceux ciblés par les cellules CAR-T autorisées et commercialisées, ou parce que la modification génétique des lymphocytes T confère des propriétés améliorées comme l'intégration d'un gène suicide conférant une sécurité accrue en cas de survenue d'événement indésirable grave, ou le ciblage simultané de deux antigènes tumoraux prévenant certains mécanismes de résistance pour ne citer que quelques opportunités.

Ces établissements autorisés à produire des MTI-PP ou des MTI expérimentaux existent en France (leur liste est disponible sur le site de l'ANSM), et certains ont évolué à partir d'UTC antérieurement impliquées dans les activités de greffes de cellules ou tissus, au prix de rénovations ou de constructions coûteuses. Des incertitudes majeures persistent sur la viabilité financière à long terme de ces infrastructures financées sur les ressources propres des hôpitaux ou de l'EFS et par des contrats de recherche, sur le nombre de plateformes nécessaire pour couvrir les besoins des équipes de recherche clinique Françaises (les coûts de construction et de

fonctionnement de telles infrastructures devraient accélérer le processus de mutualisation), sur l'organisation de ces plateformes en particulier en termes de spécificités, et sur le financement de la production des médicaments expérimentaux testés dans des essais cliniques ou de médicaments répondant à des indications orphelines. Les financements traditionnels de la recherche clinique comme le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) se sont régulièrement révélés insuffisants pour couvrir les frais de production de thérapies cellulaires ou géniques innovantes devant être évaluées dans le cadre de RIPH. Pour les indications orphelines, qui restent à identifier pour ce qui concerne les CAR-T Cells, l'élaboration d'une nomenclature permettant de facturer de telles prestations représenterait un progrès.

Dans l'état actuel des établissements autorisés existants, il y a souvent une proximité géographique entre l'établissement produisant le MTI-PP ou le MTI et le service clinique qui prend en charge le patient traité. Ceci simplifie les circuits par comparaison avec ceux décrits plus haut pour la production et la distribution de cellules CAR-T produites industriellement. En particulier, l'expédition voire l'export de la matière première biologique de départ vers une CMO n'est plus nécessaire. La distribution peut être organisée directement de l'établissement producteur vers le service de soins.

Ces deux situations dérogatoires permettent d'envisager que des cellules CAR-T puissent être produits à petite échelle par des équipes hospitalières, ou associées à des équipes de l'EFS, des EPST ou d'autres institutions publiques.

CONCLUSION

Le développement des cellules CAR-T fait l'objet de nombreux développements, sous l'impulsion en particulier, mais pas exclusivement, de nombreuses sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologies qui réalisent des investissements financiers importants. Les acteurs « académiques » restent très actifs à ce jour, mais plus particulièrement aux USA et en Chine [9, 10], même si l'Europe semble aujourd'hui s'organiser pour rattraper une partie de son retard. De nombreuses incertitudes persistent encore.

Les modèles de financement ou de remboursement de ces médicaments onéreux restent à construire [11-13]. Si on peut imaginer que les médicaments eux-mêmes puissent être inscrits à terme dans la liste T2A, le paiement aux hôpitaux des séjours nécessaires pour le suivi attentif des patients et la prise en charge des complications et dont le montant pourrait être du même ordre de grandeur que celui du médicament CAR-T lui-même devra faire l'objet d'une nouvelle codification, et dans l'attente d'une assimilation à des GHM existants. Il en va de même pour la prise en charge des coûts associés à l'activité des unités d'aphérèse, de thérapie cellulaire, et des PUI, largement impliquées en amont et en aval de la production du médicament lui-même. La compensation ou la rémunération du service que représente le prélè-

vement cellulaire devra en particulier être définie, compte tenu des exigences imposées par les industriels qui vont au-delà de celles applicables à un prélèvement en vue de greffe. L'élaboration de ces modèles est une condition essentielle d'un succès commercial — possiblement le premier pour un MTI — lui-même garantie d'investissements pérennes dans ce champ ; la compétition féroce entre les laboratoires qui développent des cellules CAR-T ciblant le même antigène tumoral — donc les mêmes pathologies — interrogent sur la possibilité de plusieurs succès commerciaux pour des médicaments concurrents [14].

Comme décrit précédemment, les interfaces entre industriels et établissements de santé restent à définir et valider, avec l'aide des agences règlementaires et des tutelles sanitaires. Les organisations proposées pour la prise en charge de petits nombres de patients inclus dans des essais cliniques doivent être harmonisées et adaptées à la phase de commercialisation.

RÉFÉRENCES

- [1] Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, Dazzi F, Pedrazzoli P, Toubert A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med.* 2018; 10(436).
- [2] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378:439-48.
- [3] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:2531-44.
- [4] Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:449-59.
- [5] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377:2545-54.
- [6] Chabannon C, Larghero J. Réglementations applicables aux CAR-T cells: comment les établissements de santé français peuvent-ils s'organiser pour participer à la production et permettre la délivrance des ces immunothérapies innovantes? *Bull Cancer.* 2018 (à paraître)
- [7] Tran E, Longo DL, Urba WJ. A Milestone for CAR T Cells. *N Engl J Med.* 2017;377:2593-6.
- [8] Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2017;104:S43-S58.
- [9] Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med.* 2017;9:1183-97.
- [10] Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immunology landscape. *Ann Oncol.* 2018;29:84-91.

- [11] Bach PB, Giral SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475000 Cancer Drug. *JAMA*. 2017;318:1861-2.
- [12] Chabannon C, Kuball J, McGrath E, Bader P, Dufour C, Lankester A, et al. CAR-T cells: the narrow path between hope and bankruptcy? *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1588-9.
- [13] Prasad V. Immunotherapy: Tisagenlecleucel — the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:11-2.
- [14] Calmels B, Mfarrej B, Chabannon C. From clinical proof-of-concept to commercialization of CAR T cells. *Drug Discov Today*. 2018.

DISCUSSION

M. François GUILHOT

Au cours de congélation y-a-t-il un risque que la décongélation fasse perdre une certaine quantité de cellules ?

Les cellules peuvent être congelées à deux moments du processus de fabrication du CAR-T : lors du prélèvement des cellules chez le patient, et à la fin de la fabrication du CAR-T, afin d'assurer sa conservation.

Dans les deux cas, cela nécessite des procédés de cryopreservation parfaitement maîtrisés et validés. Le risque est « mesuré », puisque les lymphocytes sont des cellules qui résistent bien aux processus de congélation/décongélation. Il va néanmoins sans dire que des études de viabilité cellulaire et de stabilité post-décongélation doivent être réalisées, afin de garantir l'efficacité du CAR-T fabriqué.

M. Bernard CHARPENTIER

Comment voyez-vous le plan de financement pour obtenir des CAR T « académiques » versus les CAR T « industrielles » ?

Il est fort probable que les premiers CAR-T « académiques » seront fabriqués grâce à des financements publics, tels que les PHRC, les financements de l'ANR (incluant les programmes d'investissement d'avenir), et des financements associatifs. Ces CAR-T « académiques » peuvent néanmoins être également développés en partenariat avec des industriels de la pharmacie ou des biotechnologies, petits ou grands, et bénéficier dans ce cas de co-financements privés.

M. Laurent DEGOS

Puisque les cellules CAR T sont autologues comment s'assurer qu'il n'y ait aucune cellule indésirable (leucémique) lors du tri à partir des aphèreses ?

Le risque, même s'il est minime, ne peut être considéré comme nul, comme l'a montré un cas récemment rapporté (Ruella M, et al. *Nature Medicine* : <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0201-9>). Dans ce cas précis, une cellule leucémique a « bénéficié » de la

transformation en cellule CAR-T CD19 ce qui l'a protégée de la destruction par les cellules CAR-T et lui a permis de s'amplifier en induisant une rechute de la maladie. Cependant, le risque de fabriquer une cellule CAR-T leucémique reste très faible, les technologies de sélection cellulaire permettant aujourd'hui d'obtenir des pourcentages de purification des cellules d'intérêt très élevés et par la même d'éliminer les impuretés cellulaires non désirées. Ce cas reste, aujourd'hui, le seul rapporté sur l'ensemble des CAR-T utilisés dans les différents essais cliniques.

M^{me} Monique ADOLPHE

Existe-t-il des recherches européennes sur les CAR T cells ?

Même si cette recherche, fondamentale ou clinique, reste moins importante que celle des États-Unis ou de la chine, des équipes françaises et européennes développent des programmes de recherche dans le domaine. En France, nous pourrions citer les équipes de Jean-Christophe Bories et de Sophie Caillat-Zucman à l'Hôpital Saint-Louis, de Sebastian Amigorena à l'Institut Curie, de Christophe Ferrand à Besançon, etc. De même, la recherche clinique bénéficie de la compétence des équipes cliniques et de l'organisation des sociétés savantes et groupes coopérateurs. Enfin, la possibilité d'une recherche européenne organisée et financée via les programmes H2020 devrait permettre de combler un retard qu'on ne peut hélas que constater.