

Justice distributive et accès à l'innovation : questionnement éthique autour des cellules T à récepteur antigénique chimérique

Distributive justice and access to innovation: ethical questions about CAR T cells

Chloé Prod'homme

Service de soins palliatifs, CHU de Lille, France

Tirés à part :

C. Prod'homme

chloe.

prodhomme@chru-lille.fr

Liens d'intérêt :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Dans le cadre de la réflexion autour du thème « humanités et techniques » en hématologie, aborder l'innovation et sa mise en scène dans le parcours de soins du patient atteint d'hémopathie maligne semblait une nécessité. L'exemple des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR T cells) permet de poser la question de la justice distributive et de l'accès à l'innovation, à travers l'accès aux inclusions protocolaires, aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU), aux autorisations de mise sur le marché (AMM) selon les pays. Les CAR T cells sont également pourvoyeuses de tensions entre le progrès et les lois, mettant en face les institutions et la temporalité accélérée des innovations, le domaine public et la concurrence privée. Les CAR T cells portent enfin l'espoir parfois déçu contenu dans les progrès médicaux, où la relation médecin-malade construit chaque jour le lien – fait de confiance et de déception, voire de trahison – entre techniques et humanités. Nous avons choisi d'aborder ces questions à travers la voix d'un clinicien, l'un des moteurs de l'accès des patients français aux CAR T cells. Le professeur Yakoub-Agha a accepté de se prendre au « serious game » des questions de la commission et nous vous en rendons compte dans cet article.

Dr Chloé Prod'homme : Pr Yakoub-Agha, les CAR T cells sont des cellules T – autologues ou allogéniques – génétiquement manipulées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR T cells) et reconnaître un

antigène exprimé par la population de cellules tumorales, tel que CD19. Elles représentent une nouvelle classe de médicaments appartenant à la catégorie des médicaments de thérapies innovantes tels que définis par le règlement européen 2007-1394, et plus précisément à la sous-catégorie des médicaments de thérapie génique. Ils doivent donc répondre à la fois à un statut de thérapies cellulaires, d'OGM, et de médicament. Ce statut juridique hybride et unique modifie-t-il l'utilisation et le déploiement de cette innovation ?

Pr Yakoub-Agha : Oui. Pour moi, considérer le CAR T cell comme un simple médicament est une aberration. Le comportement des cellules que l'on réinjecte au patient reste incomplètement inconnu. Bien que leur mission première soit d'attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses, ces lymphocytes, même modifiés, gardent un patrimoine génétique complet leur permettant de se diviser et de réagir d'une certaine manière parfois imprévisible, voire incontrôlable.

Il aurait été plus simple de considérer le vecteur – le virus plus le transcrit – comme le véritable médicament avec une voie d'administration « intralymphocytaire ». Pour moi, ce ne sont pas les lymphocytes modifiés du patient le médicament, mais uniquement le vecteur.

Actuellement, le laboratoire pharmaceutique possède cette « cellule-médicament ». Pour ce qui concerne les CAR T autologues, la matière première est délivrée par la personne malade qui va pourtant la recevoir comme un médicament !

Les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes ont du mal avec cette dénomination. Ils ne disent pas *drugs* ils disent *product* ! Pour les malades, c'est la même chose. Bien que nous ayons une faible expérience pour le moment, huit malades à Lille jusqu'à la fin de 2018, les patients ne considèrent pas les CAR T cells comme un médicament, mais comme leurs propres cellules, qui ont été bonifiées ou améliorées si vous voulez.

Comment le développement du statut de « cellule-médicament » a-t-il débuté avec les *CAR T cells* ?

Les changements sur la loi pour l'établissement du statut de la « cellule-médicament » se font depuis plus de 20 ans. La ratification de la loi pour respecter la réglementation européenne a eu lieu beaucoup plus récemment en France.

Pour pouvoir être défini ainsi, les *CAR T cells* ont nécessité une succession d'exceptions à la loi. Par exemple, nous devons écrire le nom, le prénom et la date de naissance du patient sur le prélèvement, cela n'existait pas auparavant ! Il a fallu faire quelques artifices à la loi pour définir la « cellule-médicament » comme un médicament.

À ce jour, le nombre de centres à pouvoir faire des *CAR T cells* est restreint, et si je ne me trompe pas vous avez œuvré à proposer une feuille de route pour qu'un centre puisse accéder à cette innovation. Comment, en tant que clinicien, avez-vous participé à la définition des centres de compétence dans ce domaine, et sur quels critères ?

Pour faire des *CAR T cells*, plusieurs équipes sont nécessaires :

- l'équipe du médecin spécialiste de la pathologie hématologique : elle doit savoir identifier le malade pour lequel le traitement est indiqué ;
- l'équipe du médecin en charge de la thérapie cellulaire : elle s'occupe de la réinjection des *CAR T cells* et des conséquences médicales à cette réinjection : pour moi, les mieux placés sont les greffeurs ;
- l'équipe de réanimation pour assurer la sécurité du malade ;
- le laboratoire de cytophérèse, le centre de transfusion sanguine et le laboratoire de thérapie cellulaire : ils s'occupent de cryo-conserver les lymphocytes du patient et de les envoyer à l'unité de production des *CAR T cells*, qui actuellement n'existe qu'aux États-Unis ;
- l'équipe de pharmacie de l'hôpital : elle est responsable de la « cellule-médicament » lorsqu'elle retourne dans le centre de soin. Elle doit s'assurer de la délivrance, du stockage, et de la décongélation des *CAR T cells*.

Un comité d'experts, composé d'hématologues greffeurs, thérapeutes cellulaires, biologistes, réanimateurs et pharmaciens, s'est donc appliqué à énumérer les conditions minimalistes que doivent respecter les centres pour faire bénéficier aux patients des *CAR T cells*. Ce n'est pas nous qui délivrons les accréditations, mais nous avons publié des recommandations de bonnes pratiques en quelque sorte.

Pour le moment, en France, il existe très peu de centres pouvant faire bénéficier des *CAR T cells* : pourquoi ?

Tout d'abord, on a très peu d'offres de *CAR T cells* en France. Les laboratoires pharmaceutiques ne nous laissent que peu de possibilités d'inclure des malades. Ils sont nombreux à vouloir faire des *CAR T cells*, oui. . . tous les quatre matins j'ai des laboratoires qui se lancent pour faire des *CAR T cells* ! Mais si un protocole de phase II s'ouvre, en France nous n'avons qu'une, deux ou trois places d'inclusion. Les autres places sont souvent incluses aux États-Unis.

Pourquoi ?

C'est très simple ! C'est un protectionnisme américain « caché ». La FDA, pour délivrer l'AMM d'un médicament impose qu'il soit testé aux États-Unis, sur des patients américains. L'Agence européenne du médicament, elle, ne l'impose pas. Les laboratoires ouvrent donc la majorité de leurs protocoles aux États-Unis, et nous n'avons que très peu de possibilités d'inclure en France : huit inclusions de malades sur 160 en tout dans une étude chez les patients atteints de myélome. . . Mais la demande était là !

Ensuite, il faudrait avoir un peu plus de prérequis et de visibilité pour mettre en œuvre les *CAR T cells* à grande échelle. Actuellement, d'un point de vue administratif, on s'arrache les cheveux ! Les réglementations, les signatures des contrats, les conventions, les accréditations c'est très difficile.

Il faut savoir qu'il y aura deux types d'accréditation :

- l'accréditation des centres délivrée par l'État, dont l'arrêté est en préparation. L'État réalisera une liste des centres pouvant réaliser des *CAR T cells* et les critères

d'accréditation seront probablement parallèles à ceux proposés par les experts de la discipline dans nos « recommandations de bonnes pratiques » ;

– en parallèle, et puisque c'est un médicament, c'est également chaque industriel qui doit évaluer la solidité du circuit du médicament et accréditer les centres. Deux produits de deux industriels différents seront vendus en France prochainement. L'industriel choisit les centres dans lequel il ouvre ses protocoles. En effet, le laboratoire doit légalement s'assurer de la qualité de tous ses sous-traitants ou prestataires. C'est ce qui complique la chose ! Car, par exemple, le centre qui prélève la matière première (cytaphérèse) est le prestataire du laboratoire ! Le laboratoire pharmaceutique doit donc valider la procédure malade par malade et c'est extrêmement lourd ! Il doit valider l'EFS qui va prélever, le laboratoire qui va congeler, le pharmacien qui va stocker... De plus personne ne peut les obliger à accréditer des centres, et je ne suis pas sûr que l'accréditation de l'État leur suffise, légalement, ils doivent tout vérifier par eux-mêmes. Ils ne peuvent pas travailler s'ils n'ont pas donné leur accréditation. Pour le moment, ce sont les laboratoires pharmaceutiques qui accréditent seuls les centres pour les protocoles et pour les *CAR T cells* commerciaux.

Alors comment faire si les deux accréditations ne sont pas acceptées ? Comment travailler avec les industriels qui ont tout intérêt à favoriser l'accès à cette « cellule-médicament » ? Vont-ils modifier le paysage médical français pour permettre à un maximum de centres de faire des *CAR T cells* ?

Je ne sais pas ! Ce n'est pas à l'ordre du jour et personne n'a proposé cela, mais ça pourrait exister. Je me souviens, à une époque, il y avait un traitement qu'il fallait pulvériser par le nez. C'était il y a longtemps, cela n'existe plus. Le laboratoire nous avait fourni le matériel pour pouvoir insuffler le médicament. On peut donc imaginer que les industriels, qui réalisent leur audit dans les différents services et délivrent leur accréditation, puissent financer auprès d'un centre hospitalier telle équipe de réanimation, tel matériel, etc. Je n'en sais rien, mais c'est possible en effet !

En ce moment, les industriels sont en train de faire une partie de notre travail. Ils doivent « valider » un malade, traiter ses cellules : c'est très lourd, et ils doivent le faire malade par malade... Or ce n'est pas leur travail en quelque sorte ! Car ils ne peuvent pas de ce fait produire des *CAR T cells* sur des grandes chaînes de production en continu... Je pense que l'actuel *business model* des *CAR T cells* est difficilement viable.

Le *CAR T cell*, c'est une cellule avec un patrimoine génétique. Il ne faut pas limiter les complications des *CAR T cells* au syndrome de relargage cytokinique et aux complications neurologiques que l'on connaît bien. Il y a un papier extraordinaire qui est sorti ; une histoire parlante. Un malade atteint d'une LLC devait bénéficier des *CAR T cells*. Or, ce malade avait de base un des gènes *TET 2* inactivé (c'est un gène antiprolifératif). Dans une seule cellule *CAR T*, le transcrit s'est mis sur l'autre gène *TET 2*, et la cellule est devenue incontrôlable. Il s'est créé un cancer sur les *CAR T cells* en quelque sorte. Est-ce que la prise en charge de ces complications fait partie du travail des industriels ? Non ! C'est à nous, aux scientifiques et médecins de thérapie cellulaire, de nous en charger, c'est notre pratique, notre savoir-faire !

Je pense que le *business plan* idéal serait que :

- les industriels vendent un vecteur à réinjecter par voie intralymphocytaire (le médicament) ;
- les institutions médicales se chargent de l'injection du transcrit par voie intralymphocytaire, malade par malade.

Le prix de la « cellule-médicament » est très cher mais parce que l'infrastructure et la technique sont chères. Ils vendraient juste le transcrit, ils feraient la même marge de bénéfice mais le coût serait bien plus raisonnable aux yeux de tout le monde.

Aux États-Unis, le coût est de 475 000 dollars pour Tisagenlecleucel[®] avec obligation de réussite et 377 000 dollars pour Axicabtagène[®] sans obligation. Que pensez-vous de la proposition de ne facturer que les traitements produisant des effets thérapeutiques positifs ? Pourquoi les industriels en sont-ils arrivés là ? Est-ce cela qu'on doit attendre de toute innovation, qu'elle ne soit qu'efficace ? N'est-ce pas une modification

du paradigme de la médecine, glissant progressivement d'une obligation de moyens à une obligation de résultats ?

Comment définir la réussite ? Certains malades vont répondre pendant deux ou trois semaines, est-ce une réussite ? Une chose est indiscutable : si le malade n'a pas pu être réinjecté, c'est un échec. Il faut attendre quatre à huit semaines entre le prélèvement et la réinjection, or on soigne des pathologies évolutives et avancées, donc le malade peut mourir avant la réinjection. La production cellulaire peut aussi être en échec dans environ 10 % des cas. Par contre, pour le degré de réponse, il est difficile de définir la réussite. La réponse pour un lymphome localisé, même réfractaire, n'est pas la même que pour un lymphome de stade IV avec une énorme masse tumorale. Et la survie ? 15 jours ? 1 mois ? C'est indéfinissable !

L'ATU est actuellement proposée avec une obligation de réinjection ?

Le coût annoncé des *CAR T cells* en France est de 300 000 à 350 000 euros. Pouvons-nous payer cela si le patient n'arrive pas à la réinjection, ou si la production cellulaire échoue ?

Il faut savoir qu'actuellement le coût élevé des *CAR T cells* comporte le financement le transfert des cellules du patient jusqu'à l'unité de production, la production du *CAR T cell*, la double cryopréservation puis le transfert jusqu'à la pharmacie du site. Ce sont les hôpitaux qui financent la cytophérèse, la thérapie cellulaire, la réinjection et le pharmacien qui en est le garant.

Cette nouvelle thérapeutique semble pouvoir être indiquée pour de nombreuses pathologies hématologiques, et pour de nombreux patients. Quels sont actuellement vos critères de sélection des premiers patients ? Comment se conçoit la liste d'attente ?

C'est très difficile. Les patients doivent d'abord répondre à des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts. La fenêtre thérapeutique est très courte pour chaque patient. Alors forcément, au départ, il y a un peu d'embouteillages, car tous les cliniciens

préparent et font attendre leurs patients pour pouvoir les inclure. De plus, il y a pour le moment peu de centres. Mais ensuite, cela va se réguler, tout comme l'allogreffe actuellement, il y aura une liste d'attente de quelques mois et le flux s'équilibrera.

Actuellement, nous avons une forte file active. Mais au départ, lorsqu'il a fallu inclure quatre malades atteints de myélome, et cela sur un ou deux mois, avant que l'étude ne ferme en France, nous avons dû inclure un malade d'une autre ville. Ces quatre patients étaient les seuls patients possibles, car les critères étaient très stricts et la fourchette de temps très courte.

Comme toujours dans les innovations thérapeutiques en santé, beaucoup d'espairs sont inscrits dans cette nouvelle thérapeutique, espairs portés par les médecins et sans aucun doute partagés aux malades. Avez-vous connu pareille situation, évolution dans votre carrière, de promesse thérapeutique aussi forte ?

Il faut modérer l'attrait des *CAR T cells*. Ce n'est pas la guérison assurée pour tout le monde ! Il faut savoir qu'il n'est pas scandaleux de ne pas bénéficier de *CAR T cells* à l'heure actuelle. La révolution attendue est pour le moment modeste mais beaucoup de progrès sont à venir. Notre premier patient a été en rémission... quelques semaines. Il faut plutôt le voir comme une ligne parmi d'autres.

Est-ce que les choses vont changer pour les patients atteints d'hémopathie maligne ? Vous savez, je fais le pari que d'ici 2030 on ne fera plus de thérapie cellulaire comme nous la faisons maintenant.

Il y a deux voies existantes dans la lutte contre le cancer :

– modifier la cellule malade : le chef de file de ces thérapeutiques était bien entendu le Glivec[®]. Mais c'est le seul ! Il n'y a pas eu d'autre Glivec[®]. D'ailleurs, c'est même devenu une expression en clinique ; « bon, ce n'est pas le Glivec[®] ! » ;

– la deuxième voie, et qui est la bonne d'après moi, est la voie immunologique. On joue sur les cellules de l'immunité pour lutter contre la cellule cancéreuse. Actuellement, on ne répare plus... On ne guérit plus... on change la cellule, on l'améliore !

Organisez-vous un cérémoniel particulier avant la réinjection des *CAR T cells* ?

Oui, bien sûr. Par exemple, j'ai fait une photo avec le premier patient et l'équipe en charge de la réinjection. C'était tout un cérémoniel. Cela m'a rappelé ma première autogreffe ! Il y a bien entendu au moment des *CAR T cells* beaucoup d'enthousiasme et de peur, que nous partageons avec le patient. Notre premier patient était quelqu'un d'extraordinaire. On ne lui a jamais caché le fait d'être le premier. Comme on avait un peu d'expérience, j'étais allé à Seattle pour tout cela, j'ai su le rassurer. Mais, par contre, il est rentré en rémission. . . quatre semaines. À quoi bon ? C'est ce qui fait que la technique est humaine aussi ! La cérémonie, les émotions, les croyances, la motivation, la peur et la crainte. Oui tout est humain, les *CAR T cells*, c'est humain avant tout ! L'aspect

logistique est derrière. Toute notre équipe est motivée pour proposer des *CAR T cells* aux malades, toute l'équipe est contente que les patients puissent profiter de cette innovation.

Et puis mon équipe me voit beaucoup plus souvent dans le secteur. . . Je retourne grâce aux *CAR T cells* à la clinique. . . je vais en réanimation, regarder le sodium et le potassium de mon patient. . . Alors qu'à mon âge, je pense que je serais plus utile autrement ! Mais là, non, ce n'est pas possible. Si on dit qu'on peut faire des *CAR T cells*, alors il faut le faire. Il faut montrer qu'on peut le faire, être sur le terrain, présent à chaque instant. L'innovation m'a fait retourner à la clinique !

Le Dr Chloé Prod'homme et l'ensemble de la commission remercient le Pr Yakoub-Agha pour sa relecture et sa participation.]