

MOTS CLÉS

Médicaments
 Marché public
 CAR-T Cells
 MTI
 ATU
 PUI
 AMM

THÉRAPIE INNOVANTE

Médicaments CAR-T Cells

Quelles spécificités de rédaction d'un marché ?

Les CAR-T Cells – ou cellules T autologues porteuses d'un récepteur chimérique – sont des médicaments de thérapeutique innovante (MTI) fabriqués pour le traitement unique d'un patient spécifique et administrés en perfusion dans un centre hospitalier qualifié⁽¹⁾. Commande, fabrication, approvisionnement et administration répondent à des règles particulières.

En France, en 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte pour deux spécialités pharmaceutiques, dont les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) étaient en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA) et qui disposent désormais d'une AMM octroyée par la Commission européenne (tableau 1).

Le mode de fabrication et le circuit de ces cellules-médicaments sont innovants. En effet, le médicament CAR-T étant fabriqué pour un patient donné à partir de ses propres cellules, chaque lot de fabrication lui est spécifique pour une unique administration. La leucaphérèse, réalisée par un site hospitalier agréé « tissus-cellules », permet la collecte des cellules blanches du patient, qui sont envoyées à l'usine de fabrication pour modification génétique et mise en forme pharmaceutique finale : ces cellules deviennent ainsi un médicament, en application du règlement européen 1394/2007. Après transduction par un vecteur viral codant pour le récepteur chimérique reconnaissant l'antigène CD19 (CAR-CD19), les cellules T viables exprimant ce nouveau récepteur sont multipliées, puis formulées en poches contenant plusieurs millions de cellules et conservées après congélation dans la vapeur d'azote. Les poches sont renvoyées à l'état congelé à l'hôpital où le patient aura subi

une chimiothérapie lymphodéplétive avant administration par voie intraveineuse. Après administration, les cellules CAR-T vont se multiplier *in vivo* et exercer les activités cytotoxiques des lymphocytes T qui auront reconnu les cellules cancéreuses exprimant l'antigène CD19.

La fabrication de ces médicaments est réalisée « à la demande », pour des patients considérés potentiellement « aptes » à les recevoir par les hématologues des centres qualifiés concernés. À ce jour, les usines de transformation/production sont aux USA, ce qui peut augmenter les délais entre la prescription, l'envoi des cellules et le retour du médicament. Il est probable que les fournisseurs développent de nouvelles usines en Europe pour raccourcir ces délais et augmenter *de facto* les capacités de production pour les hôpitaux européens. Comme pour tout médicament, la spécialité pharmaceutique livrée est conforme aux exigences réglementaires de qualité et aux spécifications décrites et approuvées dans le dossier d'AMM.

Coralie RAYBAUT
Marion ROUSSEAU

Service Évaluation
 pharmaceutique et bon usage
 Ageps - AP-HP

Jean-Hugues TROUVIN

Département Recherche et
 développement pharmaceutique
 Ageps - AP-HP
 Faculté de pharmacie, Paris
 Santé publique
 et produits de santé
 Unité développement
 et innovations pharmaceutiques

Sylvie PIGERON

Direction des achats
 Ageps - AP-HP

Nicole POISSON

Service Évaluation
 pharmaceutique et bon usage
 Ageps - AP-HP

Isabelle MADELAINE

Service pharmacie
 Hôpital Saint-Louis - AP-HP

Pascal PAUBEL

Service Évaluation
 pharmaceutique et bon usage
 Ageps - AP-HP
 Faculté de pharmacie, Paris
 Institut Droit et santé
 Inserm UMR S 1145
 Université Paris-Descartes
 Sorbonne Paris Cité

Modalités de commande et gestion du circuit d'approvisionnement

Les commandes ne peuvent être passées que par des hôpitaux qualifiés par le fournisseur. Le mode de passation des commandes auprès du fournisseur (le

titulaire de l'AMM ou l'exploitant en France) est spécifique à chaque spécialité. Au préalable, le consentement du patient doit être recueilli. Le médecin et le pharmacien de la pharmacie à usage intérieur (PUI), eux-mêmes qualifiés personnellement, envoient via une plateforme informatique spécifique à chaque fournisseur une demande de réservation d'un créneau de fabrication, qui permet d'établir un calendrier prévisionnel pour le patient, mentionnant la date prévue pour l'aphérèse, la date d'expédition du produit d'aphérèse par le centre agréé au fournisseur, la date de mise en fabrication et la date prévisionnelle de livraison du médicament. Ce dernier, livré congelé et conditionné dans un container d'azote liquide, doit être réceptionné personnellement par le pharmacien qualifié de l'hôpital, stocké dans une cuve à azote sous la responsabilité de ce même pharmacien puis décongelé, selon le protocole défini par le titulaire de l'AMM, avant administration. Dans le cadre d'une convention interétablissement, la réception et le stockage peuvent être réalisés par un pharmacien hospitalier pour le compte d'une PUI d'un autre établissement. L'usage de la plateforme informatique de commande du fournisseur est indispensable pour une bonne communication entre le fournisseur et l'hôpital et joue un rôle majeur dans la chaîne d'identification du patient et du médicament. En

revanche, cette plateforme ne peut se substituer au logiciel de gestion économique et financière (GEF) de l'établissement, dans lequel la commande doit être également effectuée.

Ces particularités de coexistence de deux flux de commande et de gestion reposant sur deux logiciels distincts imposent une stricte coordination et réactivité de tous les acteurs métiers impliqués dans la chaîne d'approvisionnement.

Administration

Un traitement correspond à une unique administration d'une suspension de cellules génétiquement modifiées (les CAR-T Cells), conditionnée en une ou en plusieurs poches. Le prix du médicament correspond au prix d'un traitement, quels que soient le nombre de poches administrées et le volume des poches livrées. Ce ne sont pas les cellules du patient qui sont l'objet de la tarification, mais le procédé de production et l'ensemble des réactifs (dont notamment le vecteur viral), qui permet de passer de cellules blanches périphériques à des cellules « substantiellement manipulées ». Comme pour tout médicament, l'établissement devra s'acquitter du paiement dans le délai réglementaire (50 jours) après la réception effective du médicament sur site.

Lors de la production, le nombre de cellules CAR-T est parfois suffisant pour permettre la fabrication d'une seconde dose, conformément au dossier d'AMM. Cette seconde dose, dite « traitement de remplacement », est conservée par le fournisseur pendant une durée déterminée et peut être livrée à l'hôpital en remplacement de la première dans le cas où celle-ci n'aurait pu être administrée.

Marché public : l'intégration des spécificités dans les clauses

Les spécificités associées aux CAR-T Cells étant susceptibles de fragiliser les conditions d'exécution du marché, il convient d'accorder une vigilance particulière à la définition des obligations réciproques des parties co-contractantes et des responsabilités afférentes à chaque étape clé du processus.

» **Prérequis 1** - Insérer, en annexe technique, un logigramme fonctionnel détaillant les étapes chronologiques,

supports/outils et missions/responsabilités de chaque acteur impliqué. Le marché hospitalier des CAR-T Cells ne peut être strictement équivalent à celui des médicaments « standard ». Lors de la rédaction du marché, les particularités inhérentes aux CAR-T Cells doivent être formalisées de façon détaillée dans un document annexé à l'acte d'engagement du marché : mode de production, modalités de commande et de livraison, stockage, délais nécessaires de production, de livraison...

» **Prérequis 2** - Recenser de manière exhaustive les différentes causes de non-administration du traitement et bien en définir les conséquences. Il est nécessaire de prévoir une politique d'annulation de commande ou de facture pour défaut d'administration du traitement. D'un point de vue éthique, les annulations de commande doivent rester exceptionnelles, le lancement d'une commande entraînant une utilisation importante de ressources pour la fabrication des poches. Toute annulation peut potentiellement s'avérer préjudiciable à l'accès au traitement pour d'autres patients. Les situations pouvant donner lieu à une annulation de commande ou de facture doivent être prévues dans le marché.

Quelques exemples de non-administration du médicament :

- poche reçue défectueuse : le produit a été endommagé lors de l'expédition mais cela n'est constaté qu'à réception à la PUI;
- erreur humaine de l'établissement de santé rendant la poche inadaptée pour la transfusion, malgré tous les efforts de l'établissement pour respecter les spécifications réglementaires de prescription et d'administration;
- écart de température lors du transport ou dans l'établissement de santé, bien que ce dernier ait tout fait pour respecter les spécifications réglementaires de conservation;
- problème de qualité identifié à tout moment après la réception mais avant l'administration;
- la poche a été réceptionnée, mais le médecin en charge du patient estime que l'état de celui-ci s'est dégradé à tel point que le traitement ne peut plus être administré en toute sécurité;
- la poche a atteint sa date de péremption avant qu'elle puisse être administrée au patient, bien que le retard à l'administration ne soit pas imputable à l'établissement, mais seulement en raison de la dégradation de l'état de santé du patient;
- le patient est décédé avant l'administration mais la production avait démarré;
- le patient a retiré son consentement mais la production avait démarré.

En fonction de la cause du défaut d'administration, il faut envisager la solution que le fournisseur peut proposer : le remplacement de poche si cela est possible, un avoir financier ou une annulation de facture.

Il sera également nécessaire de décrire dans les clauses ce qui est prévu en cas d'échec de fabrication, de rappel de produit pour un défaut qualité ou lorsque l'hôpital souhaite changer la date de livraison. En revanche, il ne semble pas judicieux d'évoquer le cas des lots de produits qui seraient libérés et livrés, à la demande du clinicien, malgré un bulletin d'analyse déclaré « hors spécifications » sur un des critères. Cette situation très spécifique aux médicaments de thérapie innovante, et surtout

les médicaments autologues comme les CAR-T Cells actuels, est effectivement prévue et autorisée dans le *Guidelines GMP for ATMPs* (2) pour des raisons essentiellement éthiques et de sécurité pour le patient. En effet, le marché est conclu pour un médicament dans le cadre de son AMM et l'on peut considérer que les cas dérogatoires de livraison des produits « hors spécifications » sont en dehors du périmètre du marché passé entre le laboratoire et l'établissement de santé. Ils ne sont toutefois pas un motif à annulation de commande ou de refus à la réception.

Conclusion

Les CAR-T Cells représentent une innovation majeure dans la prise en charge de certains patients en hématologie, avec des résultats cliniques très prometteurs, dans des pathologies au pronostic très défavorable à court terme pour des patients déjà en échec de nombreux traitements, et dont la prescription va très probablement s'accroître dans les années à venir.

La rédaction des marchés de CAR-T Cells doit se faire en collaboration étroite avec le fournisseur et avec les acteurs concernés par la logistique de ces médicaments (prescripteurs, centre d'aphérèse, pharmaciens, directions des achats, des finances), dans le but d'anticiper un maximum de situations afin de prévoir et d'encadrer les dépenses, à ce jour très élevées. En effet, outre les coûts directs du médicament (supérieurs à 320 000 € par patient), des coûts annexes doivent être prévus : installation (cuve à azote, système de décongélation), logistique, prise en charge et surveillance du patient après administration (approvisionnement en tocilizumab, réservation d'un lit en réanimation...). Afin d'optimiser les dépenses et de les planifier sur un plus long terme, la mise en œuvre d'un système de paiement à la performance serait en discussion avec les autorités ministérielles. En parallèle, la question du codage des séjours par les établissements de santé apparaît aujourd'hui complexe, en l'absence de groupe homogène de séjours (GHS) spécifique. ●

» **TABLEAU 1**
Comparatif des deux spécialités de CAR-T Cells
Disponibles en France le 13 février 2019

	Kymriah	Yescarta
Laboratoire	Novartis	Gilead
Indications de l'AMM	Pédiatrie (LAL) - Adultes (lymphome) • Traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus • Traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique	Adultes uniquement (lymphomes) • Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique
Statut réglementaire	En ATU de cohorte payante depuis août 2018 AMM européenne du 23 août 2018	AMM européenne du 23 août 2018 Post-ATU payant depuis janvier 2019
Évaluation HAS	Avis de la CT du 12/12/2018 SMR important - ASMR III dans la LAL - ASMR IV dans le LDGCB	Avis de la CT du 05/12/2018 SMR important - ASMR III dans le LDGCB et LMPGCB

Abréviations : AMM : autorisation de mise sur le marché - ASMR : amélioration du service médical rendu - ATU : autorisation temporaire d'utilisation
CT : commission de la transparence - SMR : service médical rendu

NOTE
(1) Un arrêté est en cours de rédaction afin de présenter les conditions d'autorisation et de fonctionnement des centres hospitaliers autorisés à utiliser les CAR-T Cells. Au début de l'année 2019, ce sont les laboratoires pharmaceutiques titulaires des AMM qui qualifient ces centres, conformément aux termes de leur AMM.

NOTE
(2) EudraLex, *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, vol. 4, Good Manufacturing Practice, "Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products", texte adopté par la Commission européenne le 22 novembre 2017.