



HAL
open science

CAR-T CELLS: How does the EBMT registry monitor European activities, identify hurdles and prepare for changes in regulations

Christian Chabannon, Jessica Lemaitre, R. Peffault de Latour, B. Neven, J. O. Bay, M. Robin, J. Kuball, Sofie Terwel, Mohamad Mohty, Ibrahim Yakoub-Agha

► To cite this version:

Christian Chabannon, Jessica Lemaitre, R. Peffault de Latour, B. Neven, J. O. Bay, et al.. CAR-T CELLS: How does the EBMT registry monitor European activities, identify hurdles and prepare for changes in regulations. Bulletin du Cancer, 2021, Bulletin du Cancer, 108, pp.S155-S161. 10.1016/j.bulcan.2021.08.004 . hal-04485598

HAL Id: hal-04485598

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04485598v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 CAR-T CELLS : COMMENT LE REGISTRE DE L'EBMT MONITORE LES ACTIVITES EN EUROPE,
2 IDENTIFIE LES CONTRAINTES ET PREPARE L'EVOLUTION DES REGULATIONS
3 CAR-T CELLS : HOW DOES THE EBMT REGISTRY MONITOR EUROPEAN ACTIVITIES, IDENTIFY
4 HURDLES AND PREPARE FOR CHANGES IN REGULATIONS

5

6 Christian CHABANNON ^{1,2}, Jessica LEMAITRE ³, Régis PEFFAULT DE LATOUR ^{4,5}, Bénédicte
7 NEVEN ^{6,7}, Jacques-Olivier BAY ^{8,9}, Marie ROBIN ^{4,10}, Jurgen KUBALL ^{11,12}, Sofie TERWEL ¹³,
8 Mohamad MOHTY ^{14,15}, Ibrahim YAKOUB-AGHA ^{16,17}.

9

10 ¹ Aix-Marseille Université & Institut Paoli-Calmettes Comprehensive Cancer Centre
11 ² EBMT Cellular Therapy and Immunobiology Working Party Chair
12 ³ EBMT Paris Office
13 ⁴ Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)
14 ⁵ EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party Chair
15 ⁶ Hôpital Necker, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)
16 ⁷ EBMT Inborn Errors Working Party Chair
17 ⁸ CHU de Clermont-Ferrand
18 ⁹ Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) past-
19 President
20 ¹⁰ Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) President
21 ¹¹ Utrecht University
22 ¹² EBMT Legal & Regulatory Affairs Committee (LRAC)
23 ¹³ EBMT & EHA GoCAR-T Consortium
24 ¹⁴ Sorbonne University & Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
25 (AP-HP)
26 ¹⁵ EBMT Acute Leukemia Working Party Chair
27 ¹⁶ CHU de Lille, Univ Lille, INSERM U1286, Infinite, 59000 Lille, France.
28 ¹⁷ EBMT Chronic Malignancies Working Party Chair

29

30 CORRESPONDANCE : Christian Chabannon, MD, PhD. Centre de Thérapie Cellulaire. Institut
31 Paoli-Calmettes. 232, boulevard Sainte-Marguerite. 13273 Marseille cedex 9. France.
32 Téléphone : +33 491 223 441. Fax : +33 491 223 659. E-mail : chabannonc@ipc.unicancer.fr;
33 christian.chabannon@univ-amu.fr; twitter: @CChabannon; ORCID: 0000-0002-3755-4889

34

1

2 RESUME

3 Les CAR-T Cells sont des médicaments de thérapie génique, une sous-catégorie des
4 médicaments de thérapie innovante définis par le Règlement européen 2007/1394. Ils
5 représentent le 1° exemple de fabrication industrielle à grande échelle et de succès de
6 commercialisation pour des médicaments de cette nouvelle classe thérapeutique. Leur
7 nature, leurs méthodes de fabrication, les conditions pour leur accès au marché, leur prix
8 sont des critères justifiant une vigilance spécifique et prolongée après leur
9 commercialisation pour préciser le profil de sécurité et le profil d'efficacité à long-terme. La
10 collecte et l'analyse de données sur une période de 15 ans exigée par les autorités sanitaires
11 Européennes représente un challenge technique et politique, tout autant que la définition *a*
12 *priori* des besoins des différentes parties intéressées à accéder à ces données. L'EBMT s'est
13 attaché depuis de nombreuses années à collecter des données dans le domaine des greffes
14 de cellules hématopoïétiques et travaille en étroite concertation avec de nombreux acteurs
15 du champ à collecter des données sur les patients traités par CAR-T Cells (168 mots).

16

17 ABSTRACT

18 CAR-T Cells are gene therapy medicinal products, a subcategory of advanced Therapy
19 Medicinal Products as defined in the EC Regulation 1394/2007. They may represent the first
20 example of such medicinal products that are industry-manufactured and commercialized on
21 a large scale. Their very nature, their manufacturing processes, pricing and conditions upon
22 which they were approved by regulatory agencies all lead the latter to require long-term
23 follow-up after marketing approval with a view for a better definition of CAR-T Cells safety
24 profile and efficacy profile in real world conditions. Collection and analysis of data over a 15-
25 year period of time represents a technical and political challenge. So does the *a priori*
26 definition of data to be collected for a wealth of forthcoming analyses that focus on the
27 interests of a variety of stakeholders. EBMT has been collecting and analyzing data on
28 hematopoietic cell transplants for decades. EBMT currently works with many interested
29 parties to collect data on patients treated with CAR-T Cells (161 words).

30

31

32

33 Les CAR-T Cells sont des immunothérapies cellulaires disposant du statut de médicament du
34 fait des modifications fonctionnelles substantielles apportées aux cellules humaines dont
35 elles dérivent pendant le procédé de fabrication. Les CAR-T Cells appartiennent à la
36 catégorie des médicaments de thérapies innovantes (MTI, traduction Française du terme
37 anglo-saxon ATMPs, ou Advanced Therapy Medicinal Products) définis dans le règlement
38 Européen n° 2007/1394. Plus précisément les CAR-T Cells appartiennent à la sous-catégorie
39 des médicaments de thérapie génique parce que leur activité clinique et biologique dérive
40 directement de la séquence nucléotidique synthétique codant pour le récepteur chimérique
41 à l'antigène (« Chimeric Antigen Receptor » ou CAR) (1-3). Cette séquence nucléotidique est
42 intégrée dans le génome des lymphocytes T matures isolés à partir des produits d'aphérèse
43 collectés soit chez les patients candidats au traitement dans le cas de CAR-T Cells
44 autologues, soit de donneurs tierce partie dans le cas de CAR-T Cells allogéniques.
45 Aujourd'hui, les lymphocytes autologues ou allogéniques sont modifiés génétiquement à
46 l'aide de vecteurs viraux intégratifs de grade clinique, soit rétrovirus, soit lentivirus selon les
47 fabricants. La substitution de « ciseaux moléculaires » tels que le système CRISPR-Cas9,
48 permet une intégration dans un locus permettant une expression du CAR régulée de façon
49 plus proche de celle du récepteur T (TCR, T Cell Receptor) natif (4); des immunothérapies
50 cellulaires génétiquement modifiées avec le système CRISPR-Cas9 sont déjà en essais
51 cliniques (5). La modification génétique des lymphocytes constitue une étape essentielle du
52 procédé de production. Les CAR-T Cells sont donc également des organismes génétiquement
53 modifiés (OGM), ce qui justifie de leur classement aux étapes de production et d'utilisation
54 par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) sur
55 la base d'une recommandation du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB ; dépôt du dossier
56 DUO) ; les hôpitaux utilisateurs doivent se conformer aux obligations associées à ce
57 classement, en particulier en matière d'élimination des déchets ayant été au contact du
58 médicament.

59 A ce jour, seuls des CAR-T Cells autologues ont reçu des autorisations de mise sur le marché
60 (AMM) ou sont en passe de les recevoir (Table 1), ciblant soit l'antigène tumoral CD19 pour
61 des hémopathies lymphoïdes B de haut grade en rechute ou réfractaire (LAL B, Lymphomes
62 B diffus à grandes cellules, lymphome B médiastinal primitif, lymphome du manteau) (6-10),
63 soit l'antigène tumoral BCMA (B Cell Maturation Antigen) pour des myélomes multiples en
64 progression après plusieurs lignes de traitement contenant au moins un des médicaments
65 appartenant aux trois principales classes thérapeutiques utilisées pour les gammopathies
66 monoclonales (imids, inhibiteurs du protéasome, anticorps anti-CD38) (11) ; pour les
67 myélomes multiples, un deuxième produit devrait recevoir une AMM au cours des prochains
68 mois (12). Le mode de production de ces immunothérapies est très différent de celui de
69 médicaments produits avec des procédés chimiques ou biotechnologiques. Les CAR-T Cells
70 sont produits à la demande, sous la forme d'un lot unique, à partir de cellules humaines, ce
71 qui conduit à des médicaments présentant des variations interindividuelles significatives, et
72 dans une faible proportion des cas à des produits dits « Out-of-Specification » (OOS, ne
73 présentant pas une conformité totale aux spécifications prédéfinies pour le produit final) ou

74 à des échecs de fabrication nécessitant lorsque cela est possible de prélever à nouveau le
75 patient pour ré-initier le processus de fabrication. L'administration de produits « OOS » est
76 possible en France comme dans les autres pays sous certaines conditions strictes, dépendant
77 de la nature de la non-conformité, et de la réévaluation du rapport bénéfice-risque par le
78 médecin prescripteur (13). Pour toutes ces particularités, les CAR-T Cells se qualifient
79 également comme des « médecines personnalisées » et des « thérapies ciblées ». La
80 combinaison de ces multiples attributs explique qu'elles soient considérées comme des
81 innovations de rupture par de nombreux acteurs de la santé.

82 Les AMM ont été accordées par la FDA, l'EMA et d'autres agences sanitaires sur la base
83 d'études d'enregistrement qui sont des études de phase I/II (6-9, 11, 12). Le nombre
84 d'hôpitaux participants est restreint, le nombre de patients inclus est restreint, les critères
85 d'inclusion et d'exclusion conduisent à ce que la population incluse ne soit pas exactement
86 représentative de la population candidate à ces traitements en vie réelle, le suivi est
87 relativement court, il n'existe pas de comparaison par rapport à la stratégie de référence, il
88 n'existe pas de comparaison directe de produits avec des indications largement identiques
89 (CAR-T cells ciblant CD19 entre eux, ou CAR-T Cells ciblant BCMA entre eux).

90 Pour avoir été rationnellement développés, les CAR-T Cells ne sont pas indemnes de toxicité
91 (14-16). Des complications comme le syndrome de relargage cytokinique (CRS, Cytokine
92 Release Syndrome) ou les neurotoxicités (ICANS, Immune effector Cells Associated
93 Neurological Syndrome) imposent une organisation et une coordination hospitalière très
94 précise qui constitue un élément essentiel de la stratégie de réduction de risques (17-19).
95 Les plans de réduction de risque dont la mise en place est vérifiée par les tutelles sanitaires
96 autorisant les hôpitaux pour l'activité CAR-T Cells, les laboratoires fabricants détenteurs de
97 l'AMM qualifiant les centres, et des organismes certificateurs comme JACIE imposent
98 également la preuve de la formation des différentes catégories de personnels de soins à la
99 reconnaissance et à la détection précoce de ces complications et la disponibilité immédiate
100 d'antidotes comme le tocilizumab, qui permet d'éviter l'aggravation du CRS. Des effets
101 indésirables aspécifiques comme les infections, les neutropénies chroniques sont également
102 fréquemment observés. Des effets « on target / off tumor » sont attendus, par exemple
103 l'installation ou l'aggravation d'une aplasie B et d'une hypogammaglobulinémie après
104 traitement par CAR-T cells ciblant CD19. A long terme, l'utilisation d'un vecteur intégratif
105 pour la modification génétique des lymphocytes autologues *ex vivo* soulève les risques
106 potentiels de mutagénèse insertionnelle – un processus par lequel l'intégration aléatoire du
107 vecteur dans les séquences régulant l'expression d'un proto-oncogène conduit à
108 l'émergence d'une population clonale ou transformée – et de transmission à la lignée
109 germinale. Ces deux risques restent à l'heure de la rédaction de cet article de nature
110 théorique, la mutagénèse insertionnelle n'ayant été observée que dans le cas de thérapies
111 géniques fabriquées à partir de cellules souches hématopoïétiques. Un cas de dominance
112 clonale a été rapporté pour un CAR-T Cells autologue anti CD19 (CTL-019, avec un procédé
113 de fabrication assuré par une infrastructure académique) (20)

114 Toutes ces raisons ont conduit les autorités sanitaires qui ont délivré les AMM à exiger la
115 mise en place d'un suivi à long terme (15 ans) d'un nombre prédéfini de patients traités par
116 CAR-T Cells, à la charge des laboratoires pharmaceutiques fabricants. Comme leur nom
117 l'indique, ces PASS ou « Post-Authorization Safety Studies » ont pour objectif principal de
118 confirmer en « vie réelle » la nature et la fréquence des toxicités apparaissant à court et
119 moyen terme après l'administration de CAR-T Cells, et de repérer d'éventuels évènements
120 indésirables survenant à moyen et long terme que les études d'enregistrement ne pouvaient
121 mettre en évidence. Des données confirmatoires sur les taux de réponse sont également
122 attendues comme objectif secondaire. La mise en place d'études de cohortes pour vérifier la
123 transposabilité des résultats d'essais cliniques précoces dans la population générale et sur
124 une aussi longue durée (20 ans, cinq ans d'inclusion des malades et 15 ans pour le suivi du
125 dernier malade inclus) représente un effort sans précédent dans le domaine de la santé. Les
126 « Case Report Forms » (CRF) habituellement utilisés par les promoteurs de recherches
127 cliniques et les CRO qui les assistent sont mal adaptées à cet objectif. Les registres structurés
128 par pathologies ou par techniques thérapeutiques sont apparus comme potentiellement
129 utiles pour atteindre cet objectif.

130 Dans ce contexte, l'EBMT – European society for Blood and Marrow Transplantation –
131 historiquement active dans le domaine des greffes de cellules hématopoïétiques et ayant
132 mis en place depuis plusieurs décennies un registre (21) permettant de suivre l'évolution des
133 pratiques médicales utilisant ces techniques thérapeutiques qui ne sont pas régulées comme
134 des « médicaments », a construit une extension de ce registre sous la forme d'un nouveau
135 formulaire venant compléter les formulaires « historiques » MED (Minimal Essential Data)-A,
136 MED-B et MED-C permettant d'enregistrer les patients auto- ou allogreffés. Ce « Cellular
137 Therapy Form » ou CTF est destiné à enregistrer les patients traités par CAR-T Cells, et plus
138 généralement par des médicaments de thérapie génique ou des médicaments de thérapie
139 cellulaire somatique fabriqués à partir de cellules hématopoïétiques autologues ou
140 allogéniques (cellules souches et cellules immunes). Son élaboration a été conduite dans le
141 cadre d'interactions étroites avec l'EMA et de l'initiative sur les registres (22) conduite par
142 cette agence dont l'objectif est d'identifier des registres permettant de suivre le devenir de
143 cohortes de patients dans des conditions de vie réelle (RWD, « Real World Data »). Le travail
144 avec l'EMA a porté sur la catégorisation des données à collecter en plusieurs catégories :
145 « must have » (indispensables, jeu de données minimales essentielles pour pouvoir évaluer
146 le profil d'efficacité et le profil de sécurité des CAR-T Cells en conditions de vie réelle),
147 « should have » (données qui apportent une connaissance supplémentaire intéressante), et
148 « nice to have » (données non indispensables, mais susceptibles d'apporter une
149 connaissance approfondie sur des aspects particuliers du traitement par CAR-T Cells). Cette
150 démarche est réminiscente de l'organisation historique du registre des greffes de cellules
151 hématopoïétiques avec les trois formulaires Med-A, Med-B et Med-C déjà mentionnés. Ce
152 travail, associé à l'engagement de consolider la démarche d'audit sur les données collectées,
153 a conduit l'EMA à émettre une opinion positive sur l'utilité du formulaire CTF pour
154 enregistrer les patients traités par CAR-T Cells, et collecter les données de suivi des patients

155 traités (23, 24). L'enregistrement des patients traités par CAR-T Cells dans les centres affiliés
156 à l'EBMT a débuté dès le début de l'année 2019, quelques mois après l'attribution de l'AMM
157 à tisagenlecleucel et à axicabtagene ciloleucel. Depuis l'été 2019, l'EBMT publie dans sa
158 lettre électronique l'évolution du nombre des patients enregistrés, en distinguant les
159 patients qui ont été traités avec un médicament commercialisé, de ceux qui ont été traités
160 avec un médicament en cours de développement (Figure 1). Un travail d'harmonisation du
161 libellé et du format des informations recueillies a été mis en place entre l'EBMT et son alter
162 ego basé aux USA : le CIBMTR qui a dénommé CIDR (Cellular Immunotherapy Data Resource)
163 la ressource dédiée. Comme elle le fait pour les greffes de cellules hématopoïétiques, l'EBMT
164 peut s'appuyer pour assurer le fonctionnement de son registre sur le relais que représentent
165 les sociétés nationales, telles que la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie
166 Cellulaire (SFGM-TC) qui représente les centres de greffe de cellules hématopoïétiques
167 français, belges et suisses francophones. Les mécanismes mis en place et permettant aux
168 centres d'accéder à leurs données pour les greffes leur permettront également dans le futur
169 d'analyser leurs résultats.

170 L'obligation d'organiser le suivi d'une cohorte de patients traités pour 15 ans incombe aux
171 laboratoires pharmaceutiques détenteurs des AMM. Ceux-ci ont le choix de l'outil à
172 déployer pour assurer ce suivi. L'opinion positive de l'EMA a conduit plusieurs d'entre eux à
173 se rapprocher de l'EBMT pour construire des études PASS de dimension Européenne.
174 L'EBMT a ainsi contractualisé avec Novartis pour le suivi de patients traités par
175 tisagenlecleucel et avec Kite / Gilead pour le suivi de patients traités par axicabtagene
176 ciloleucel. Des rapports trimestriels ont été produits à destination de ces laboratoires
177 pharmaceutiques, qui agrègent les informations essentielles sur le statut des malades
178 traités, de leur maladie, la réponse précoce et la survenue d'effets secondaires, à partir de
179 laquelle les laboratoires produisent leurs propres rapports à destination des autorités de
180 santé. De nouvelles études seront prochainement mises en place pour de nouveaux CAR-T
181 Cells ou pour des extensions d'indication pour les produits déjà existants.

182 Le déploiement du Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD) a introduit un
183 élément de complexité supplémentaire dans la production de ces rapports. Un
184 consentement modifié doit être mis en place pour informer les patients concernés de la
185 cession de leurs données à une tierce partie (« secondary use »), et recueilli *a posteriori* pour
186 les patients ayant consenti avec la précédente version de ce document. Cette disposition
187 constitue un élément essentiel et préalable de la contractualisation entre l'EBMT et les
188 centres Français, qui prévoit une compensation financière significative en contrepartie du
189 transfert des données, . La mise en place et l'usage de ce document d'information et de
190 consentement conforme à la totalité des exigences du RGPD permettra à l'EBMT de céder
191 aux laboratoires pharmaceutiques des données individuelles et non pas des données
192 agrégées comme cela a été fait pour la production des premiers rapports concernant
193 tisagenlecleucel ou axicabtagene ciloleucel.

194 Les données saisies dans le cadre des études PASS font l'objet d'un embargo pour une durée
195 d'un an après le traitement de chaque patient, comme défini dans le contrat signé avec
196 l'industriel concerné ; cet embargo permet de préparer le rapport intérimaire destiné à
197 l'EMA, avant que les données ne puissent être éventuellement analysées dans une autre
198 finalité. Au-delà des études PASS, ces données redeviennent utilisables, et l'ambition de
199 l'EBMT est de participer à la construction d'études scientifiques visant à préciser le rôle des
200 CAR-T cells et autres immunothérapies cellulaires présentes et à venir dans la prise en
201 charge d'hémopathies et possiblement à terme de tumeurs solides. C'est dans cet esprit que
202 se construit l'initiative GoCART – soutenue conjointement par l'EBMT et l'EHA – et qui vise à
203 réunir les différents acteurs intéressés au développement du champ des immunothérapies
204 cellulaires pour construire des projets communs (23). GoCART a défini plusieurs groupes de
205 travail dédiés à différents sujets, qui incluent les actions de formation des différentes
206 catégories de personnels soignants, l'harmonisation des critères de qualification des centres
207 traitant leurs patients avec des CAR-T Cells, l'anticipation et l'évaluation des conséquences
208 des évolutions réglementaires sur le développement et l'accès à cette nouvelle classe de
209 médicaments ... et bien sûr des études visant à étudier finement l'efficacité et la sécurité des
210 CAR-T Cells actuels et à venir. L'un des projets essentiels est donc de définir les conditions
211 d'accès et de partage des données du registre EBMT – y compris avec d'autres registres -
212 dont la motivation essentielle est de construire des études à l'échelle Européenne
213 susceptibles d'être compétitives avec les études publiées par les équipes travaillant dans le
214 reste du monde, en particulier nord-Américaines ou Chinoises.

215 Un certain nombre d'études en vie réelle ont été publiées récemment, et évaluent
216 l'utilisation « commerciale » de tisagenlecleucel (25, 26) ou d'axicabtagene ciloleucel (27).
217 Certaines de ces études s'appuient sur l'analyse des données du CIBMTR (25), d'autres sur
218 les données collectées par des consortium d'hôpitaux (27) ou par des groupes coopératifs
219 (26). Les résultats publiés sont largement confirmatoires des résultats issus des études
220 d'enregistrement ; néanmoins quelques études récentes suggèrent que le taux de réponse
221 pourrait être plus faible en vie réelle, bien que la confirmation de ces résultats soit difficile à
222 obtenir en raison du délai court de suivi des patients pour le moment (28).

223 En conclusion, le registre de l'EBMT, modifié pour permettre l'enregistrement des patients
224 traités par CAR-T Cells dans les centres Européens, représente un outil unique par sa
225 capacité à produire une évaluation globale et multidisciplinaire de cette nouvelle classe de
226 médicaments. Les difficultés de l'élaboration, de la conduite sur une durée longue et de la
227 conclusion d'un tel projet ne doivent pas être sous estimées. Le succès n'est envisageable
228 qu'au prix d'un engagement collectif, tant à l'échelle des centres et des institutions
229 hospitalières, qu'à l'échelle des autorités de santé nationales et Européennes. Une
230 communication claire et transparente est une condition indispensable de cet engagement
231 collectif.

232

233

234 REMERCIEMENTS :

235 Les auteurs remercient l'ensemble des praticiens et data managers des centres
236 francophones et Européens qui rapportent leurs données à l'EBMT, l'ensemble des
237 personnels de l'EBMT pour le déploiement et l'usage du registre CAR-T Cells, l'ensemble des
238 patients et familles qui consentent au transfert de leurs données vers le registre de l'EBMT
239 et à participer aux études PASS.

240

241 Déclaration de liens d'intérêts :

242 CC a reçu des honoraires des laboratoires Novartis, Kite/Gilead, Janssen, Bellicum
243 Pharmaceuticals et Celgène/BMS

244 MM a reçu des honoraires de Novartis, Kite/Gilead, Janssen et Celgene/BMS

245 IYA a reçu des honoraires des laboratoires Novartis, Kite/Gilead, Janssen et Celgène/BMS

246 Les autres auteurs n'ont pas transmis les informations

247

248 Cet article fait partie du numéro supplément Nouvelles stratégies en immunothérapie :
249 cellules CAR-T et anticorps bispécifiques réalisé avec le soutien institutionnel de Celgene-
250 BMS et Gilead-Kite.

251

252 GLOSSAIRE :

- 253 • AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- 254 • ATMP : Advanced Therapy Medicinal Products
- 255 • BCMA : B-cell maturation antigen
- 256 • CAR : Chimeric Antigen Receptor
- 257 • CAR-T Cells : lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur
- 258 chimérique à l'antigène
- 259 • CIBMTR : Center for International Blood and Marrow transplant Research
- 260 • CIDR: Cellular Immunotherapy Data Resource
- 261 • CRF : Case Report Form
- 262 • CRO : Clinical Research Organization
- 263 • CRS : Cytokine Release Syndrome
- 264 • EBMT : European society for Blood and Marrow Transplantation
- 265 • EHA: The European Haematology Association
- 266 • EMA : European Medicines Agency
- 267 • FDA : Food and Drug Administration
- 268 • ICANS: Immune effector Cells Associated Neurological Syndrome
- 269 • MED: Minimal Essential Data
- 270 • MTI: Médicaments de Thérapies Innovantes (traduction Française de ATMPs)
- 271 • OOS: Out-of-Specification
- 272 • PAES: Post-Authorization Efficacy Studies
- 273 • PASS: Post-Authorization Safety Studies
- 274 • RGPD: Règlement Européen sur la Protection des Données
- 275 • RWD: Real World Data
- 276 • SFGM-TC: Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
- 277 • TCR : T Cell receptor
- 278

279 BIBLIOGRAPHIE

- 280 1. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al.
281 [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell
282 therapy (CAR T-cells): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and
283 Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2017;104(12S):S43-S58.
- 284 2. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
- 285 3. Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor design.
286 *Cancer Discov*. 2013;3(4):388-98.
- 287 4. Liu X, Zhao Y. CRISPR/Cas9 genome editing: Fueling the revolution in cancer immunotherapy.
288 *Curr Res Transl Med*. 2018;66(2):39-42.
- 289 5. Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, Cohen AD, Weber KL, Lancaster E, et al. CRISPR-
290 engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*. 2020;367(6481).
- 291 6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in
292 Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48.
- 293 7. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al. Chimeric Antigen
294 Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545-54.
- 295 8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene
296 Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*.
297 2017;377(26):2531-44.
- 298 9. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in
299 Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-42.
- 300 10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene
301 maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a
302 multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-52.
- 303 11. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene
304 vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
- 305 12. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene
306 autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients
307 with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*.
308 2021.
- 309 13. Chong EA, Levine BL, Grupp SA, Davis MM, Siegel DL, Maude SL, et al. CAR T cell viability
310 release testing and clinical outcomes: is there a lower limit? *Blood*. 2019;134(21):1873-5.
- 311 14. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus
312 Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector
313 Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38.
- 314 15. Yanez L, Alarcon A, Sanchez-Escamilla M, Perales MA. How I treat adverse effects of CAR-T
315 cell therapy. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 4):e000746.
- 316 16. Azoulay E, Castro P, Maamar A, Metaxa V, de Moraes AG, Voigt L, et al. Outcomes in patients
317 treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care
318 (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol*.
319 2021;8(5):e355-e64.
- 320 17. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of
321 adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice
322 recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the
323 Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
- 324 18. Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the
325 management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of
326 the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med*. 2019.
- 327 19. Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells):
328 Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and
329 Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med*. 2018;66(2):57-8.

- 330 20. Fraietta JA, Nobles CL, Sammons MA, Lundh S, Carty SA, Reich TJ, et al. Disruption of TET2
331 promotes the therapeutic efficacy of CD19-targeted T cells. *Nature*. 2018;558(7709):307-12.
- 332 21. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Camara R, Corbacioglu S, et al.
333 Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities
334 and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2021.
- 335 22. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries> [
336 23. McGrath E, Chabannon C, Terwel S, Bonini C, Kuball J. Opportunities and challenges
337 associated with the evaluation of chimeric antigen receptor T cells in real-life. *Curr Opin Oncol*.
338 2020;32(5):427-33.
- 339 24. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/qualification-opinion-
340 cellular-therapy-module-european-society-blood-marrow-transplantation-ebmt_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/qualification-opinion-cellular-therapy-module-european-society-blood-marrow-transplantation-ebmt_en.pdf) 2019 [
341 25. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of
342 tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*.
343 2020;4(21):5414-24.
- 344 26. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, Bailen R, Lopez Corral L, Sanchez JM, et al.
345 Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell
346 lymphoma. *Cancer Med*. 2021.
- 347 27. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen PH, Wright K, et al. Axicabtagene Ciloleucel
348 in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol*.
349 2020;38(27):3095-106.
- 350 28. Jakobsen LH, Callreus T, Sessa M, Jerkeman M, Andersen M, El-Galaly TC. Detecting
351 deviations from the efficacy and safety results of single-arm trials using real-world data: The case of a
352 CAR-T cell therapy in B-cell lymphoma. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(4):514-9.

353

354

355

356 Table 1 : CAR-T Cells autologues bénéficiant d'une AMM ou proches de l'obtenir. r/r : relapsed or refractory. ALL : Acute Lymphoblastic
 357 Leukemia. DLBCL : Diffuse Large B Cell Lymphoma. PMBCL: Primary Mediastinal B Cell Lymphoma. MCL: Mantle Cell Lymphoma. MM: Myélome
 358 Multiple. FDA: Food & Drug Administration. EMA: European Medicines Agency. *: pour les patients ages de 25 ans ou moins.

359

DCI (nom commercial)	Détenteur de l'AMM	Indication(s)	Date de l'AMM	Type de vecteur intégratif pour la transduction	Domaine de co-stimulation	Principales études d'enregistrement	Études en vie réelle	Taux de réponse globale	Fréquence CRS / ICANS (tous grades confondus)
tisagenlecleucel (Kymriah®)	Novartis	r/r B-cell ALL *	Août 2017 (FDA) Août 2018 (EMA)	lentiviral	4-1BB	ELIANA (6)	(25)	81%	77% / 40%
		r/r DLBCL	Octobre 2017 (FDA) Août 2018 (EMA)			JULIET (7)	(26)	52%	58% / 21%
axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)	Kite / Gilead	r/r DLBCL r/r PMBCL	Octobre 2017 (FDA) Août 2018 (EMA)	rétroviral	CD28	ZUMA-01 (8)	(27)	82%	93% / 64%

brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)	Kite / Gilead	r/r MCL		rétroviral	CD28	ZUMA-02 (9)	NA	85%	91% / 63%
lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®)	BMS (Celgene)	r/r DLBCL	Février 2021 (FDA)	lentiviral	4-1BB	TRANSCEND (10)	NA	73%	42% / 30%
idecabtagene vicleucel (Abecma®)	BMS (Celgene)	MM en progression après traitement triple	Mars 2021 (FDA) / Juin 2021 (EMA)	lentiviral	4-1BB	KARMA (11)	NA	73%	84% / 18%
ciltacabtagene autoleucel	Janssen (J&J / Legend Therapeutics)	MM en progression après traitement triple		lentiviral	4-1BB	CARTITUDE (12)	NA	97%	95% / 21%

360

361

362 Légende des figures :

363 Figure 1 : évolution du nombre de patients traités par CAR-T Cells et rapportés au registre de
364 l'EBMT au cours du temps.

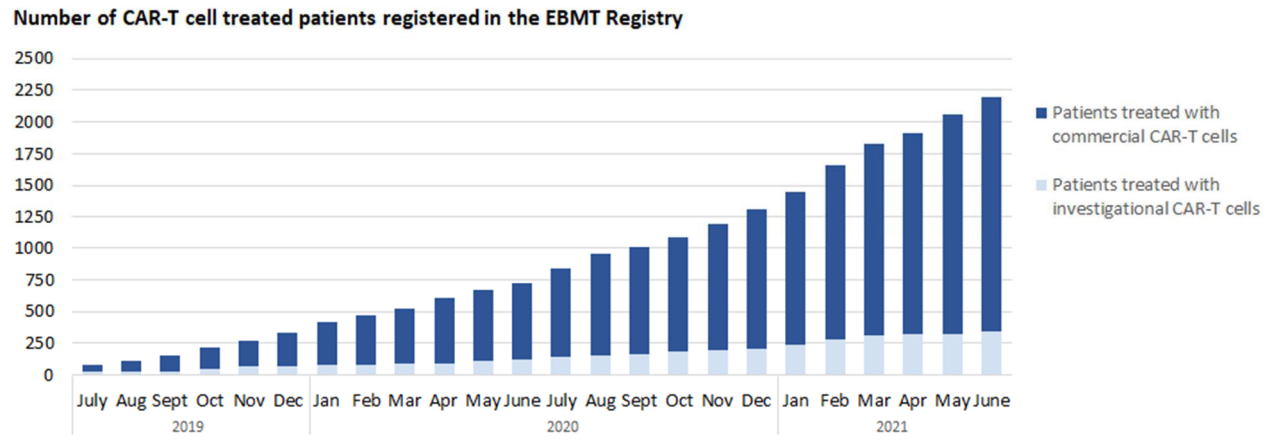
365

366

367 Figure 1 :

368

369



Source: EBMT Registry, June 2021

370

371