

Saisie des données des patients faisant l'objet d'un traitement par cellules CAR-T : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Alyette Vasseur¹, Micheline Karam¹, Delphine Chaillou², Elodie Colonnese³, Carole Dantin⁴, Christelle Latiere⁵, Youcef Meziane⁶, Maguy Pereira⁷, Ibrahim Yakoub-Agha⁸, Christian Chabannon⁹, Nicole Raus¹⁰

Reçu le 7 octobre 2019

Accepté le 19 octobre 2019

Disponible sur internet le :

1. CHU de Lille, Hôpital HURIEZ, service des maladies du sang, 1, rue Michel-Polonowsky, 59037 Lille Cedex, France
2. Hôpital Robert-Debré, service d'hémato-immunologie, 48, boulevard Sérurier, 75395 Paris cedex 19, France
3. Service hématologie hautement protégé IUCT Oncopole Toulouse, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France
4. Hôpitaux universitaires de Genève, service d'hématologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 14, Suisse
5. CHU d'Estaing, service d'hématologie clinique adultes et de thérapie cellulaire, 1, place Lucie et Raymond-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France
6. CHU de Haute-pierre, service d'hématologie, 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France
7. CHU de domaine du Sart-Tilman B35, service d'hématologie, 4000 Liège, Belgique
8. CHU de Lille, université de Lille, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
9. Université d'Aix-Marseille, centre de thérapie cellulaire, institut Paoli-Calmettes, Inserm CBT-1409, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France
10. Hôpital Lyon Sud, service d'hématologie, société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, 165, chemin du grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

Correspondance :

Nicole Raus, Hôpital Lyon Sud, service d'hématologie, société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, 165, chemin du grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France.
nicole.raus@chu-lyon.fr

Mots clés

Car-T
Saisie de données
ProMISE
MACRO

■ Résumé

Tisagenlecleucel (KymriahTM) et axicabtagene ciloleucel (YescartaTM) sont les premiers représentants d'une nouvelle classe de thérapies cellulaires produites par modification génétique ex vivo de lymphocytes T autologues humains, aujourd'hui à l'aide de vecteurs viraux. Dans le cadre d'une démarche globale visant à identifier des registres transnationaux sur des groupes de malades homogènes en termes de diagnostic ou d'approches thérapeutiques, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis une opinion favorable à l'endroit du registre existant de l'EBMT, comme outil susceptible d'être utilisé pour collecter de façon prospective les données d'efficacité et de

toxicité à court et long terme survenant chez les patients traités en Europe avec des « CAR-T Cells » ; en raison de leur statut de « thérapies géniques », le suivi clinique des « CAR-T Cells » doit être organisé au cours des 15 prochaines années. L'utilisation d'un registre européen a l'avantage de permettre de disposer d'une vision globale, transnationale et « transpathologies » et évitera la multiplication des registres de données. Pour répondre aux exigences de l'EMA, des laboratoires pharmaceutiques développant des « CAR-T cells » et autres thérapies cellulaires ou géniques, et des autres parties intéressées, l'EBMT a créé un nouveau formulaire en ligne permettant de saisir les informations essentielles sur le médicament de thérapie innovante administré, sur la pathologie traitée et sur le devenir du patient. Dans cet article, nous présentons les recommandations de la SFGM-TC pour aider les data managers à mieux saisir les données des patients traités par cellules CAR-T dans le registre de l'EBMT.

Keywords

Car-T
Date entry
ProMISe
MACRO

■ Summary

Reporting data of patients receiving CAR T cell therapy into the EBMT registry: Guidelines of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Tisagenlecleucel (Kymriah™) and axicabtagene ciloleucel (Yescarta™) are the first two approved drug products that belong to of a new class of therapies manufactured through an industrial process that includes the ex vivo genetic modification of human autologous T lymphocytes with viral vectors. Since CAR-T Cells qualify as gene therapy medicinal products, there is a requirement for long-term (15 years) follow-up of treated patients. As part of a global initiative aiming at a better use of continental registries to study the outcome of homogeneous groups of patients, EMA issued a positive opinion on the use of the EBMT registry to capture LTFU of patients treated with CAR-T Cell in EU Member states. The use of a European registry will provide a global view of this new field across EU countries and across diverse indications, and bears advantages over the use of registries dedicated to specific categories of diseases, or national registries. This is an important asset to fully measure the medical value of these innovative therapies in real-life conditions, and assess whether pricing is fully justified. To fulfill EMA requirements, as well as requirements from Pharma companies, EBMT has designed a new Cellular Therapy Med-A form that allows to capture the essential information on the administered drug product, disease and patient. Registering patients and capturing follow-up data is already possible in Promise, and will be made easier when the full migration of the EBMT database from Promise to MACRO is completed in the forthcoming weeks. Negotiations are ongoing with all interested parties including patients to define in which conditions data will be accessed and analyzed; the underlying principle is to favor rather than restrict the use of data, with a view to build cooperative projects involving relevant cooperative groups and professional associations. Here, we present practical recommendations issued by SFGM-TC to help data managers capture information related to patients treated with CAR-T Cells.

Question posée

Comment aider les centres appartenant à la SFGM-TC à saisir les données concernant les patients faisant l'objet d'un traitement par des médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés, dits « CAR-T Cells » ?

État actuel de la question

Les premières tentatives expérimentales d'ingénierie des cellules T pour exprimer des récepteurs chimériques à l'antigène

(CAR) ont été effectuées il y a trente ans [1,2]. Le but ultime était de produire des cellules T (CAR-T) dotées de récepteurs chimériques de haute affinité et fonctionnels, qui sont dirigées contre un antigène tumoral membranaire, dont la nature est critique pour le profil d'efficacité et de sécurité [3]. Suite aux améliorations apportées aux propriétés de signalisation d'une cellule CAR-T, le développement a progressé rapidement du laboratoire aux essais cliniques. Les cellules CAR-T ciblant CD19 – un antigène de surface exprimé pratiquement tout au long de l'ontogénèse des cellules B normales, et sur les

hémopathies malignes qui en dérivent – représentent désormais un nouveau traitement prometteur pour les patients présentant une hémopathie B réfractaire ou en rechute, incluant la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) et le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) [3-6]. Les « CAR-T Cells » sont également en cours d'évaluation pour d'autres maladies hématoLOGIQUES telles que les myélomes multiples et les leucémies aiguës myéloïdes, ainsi que pour de nombreuses tumeurs solides et des maladies inflammatoires [7-9].

Tisagenlecleucel (KymriahTM, anciennement CTL019, Novartis, Bâle, Suisse) est un médicament de thérapie génique constitué par une suspension cryopréservée de cellules T autologues génétiquement modifiées ex vivo à l'aide d'un vecteur lentiviral codant pour un récepteur chimérique anti-CD19 intégrant également un domaine de costimulation (4-1BB). KymriahTM a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) le 30 août 2017, pour le traitement des enfants et des jeunes adultes jusqu'à l'âge de 25 ans atteints de LAL-B en rechute ou réfractaire. Il a été ensuite approuvé par la FDA le 1^{er} mai 2018, pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes thérapeutiques, y compris les LDGCB non autrement spécifiés (*not otherwise specified*, NOS), et les lymphomes folliculaires transformés en LDGCB. L'EMA a approuvé des indications similaires le 22 août 2018. Axicabtagene ciloleucel (axicel, YescartaTM précédemment KTE-C19, Gilead, USA) est un médicament de thérapie génique constitué d'une suspension cryopréservée de cellules autologues T qui ont été génétiquement modifiées ex vivo à l'aide d'un vecteur rétroviral codant pour un CAR incluant un fragment d'anticorps ciblant CD19 et un domaine intracellulaire comprenant une molécule de costimulation (CD28). YescartaTM a été approuvé par la FDA le 18 octobre 2017 pour le traitement des patients adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes thérapeutiques, y compris les LDGCB NOS, le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (LBPM), et le lymphome folliculaire transformé en LDGCB. L'EMA a approuvé son utilisation dans le traitement des LDGCB et des LBPM en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes thérapeutiques, le 23 août 2018.

Bien que les CAR-T soient dirigés contre des cibles moléculaires définies, et apparaissent comme des médicaments développés rationnellement et non de façon empirique, ils induisent néanmoins fréquemment des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. C'est la raison pour laquelle, le traitement par « CAR-T Cells » doit être effectué dans une structure hospitalière qualifiée, parce que disposant d'une organisation adaptée, incluant des personnels formés et qualifiés aux spécificités de la production de ces médicaments de thérapie génique et de la prise en charge de ces patients. Des formations dédiées doivent être dispensées à toutes les catégories de personnel impliquées, y compris les biologistes, pharmaciens, techniciens de laboratoire, préparateurs en pharmacie,

infirmiers et médecins des différents services amenés à accueillir ces patients. Une étroite collaboration est requise avec un éventail de spécialistes, notamment le personnel des unités de soins intensifs et les services de neurologie et de neuroradiologie [10-16].

Pour toutes ces raisons, l'arrêté du 28 mars 2019 révisé en août 2019 limite l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique qui a été modifié par l'arrêté du 8 août 2019 (https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038934283). Les dispositions de ce texte réglementaire trouvent leur pendant dans les démarches de qualification des centres qu'imposent les termes des AMM aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant KymriahTM et YescartaTM.

Étant donné que les cellules CAR-T représentent une nouvelle classe de traitement et que les deux produits actuellement disponibles n'ont été évalués que dans le cadre d'études de phase II, la collecte de données complémentaires (*Post Authorization Safety Survey*, PASS) a été imposée aux détenteurs des AMM, et la collectivité des professionnels de santé et des patients est également demandeuse de données consolidées en vie réelle. L'EMA a approuvé l'utilisation du registre de l'EBMT pour la collecte de données de suivi sur 15 ans des patients traités, afin de garantir la poursuite de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation des cellules CAR-T disponibles dans le commerce. Le Centre de recherche international sur les greffes de sang et de moelle osseuse (CIBMTR) remplit une fonction similaire aux États-Unis d'Amérique. Le formulaire « *Cellular Therapy Med-A Form* », récemment mis à disposition des centres anciennement ou nouvellement affiliés à l'EBMT, a été conçu pour saisir les données essentielles d'efficacité et les principaux effets secondaires des thérapies cellulaires modernes et pour assurer la surveillance exigée après commercialisation, incluant les études PASS dont la responsabilité et la conduite incombent aux industriels détenteurs des AMM. En outre, les données collectées dans le registre permettront d'autres études, en particulier les évaluations de l'utilité médicale réelle de ces médicaments qui est exigée par les agences nationales et européennes d'évaluation en santé (*Health Technology Assessment* – HTA – *agencies*, telles que la HAS en France). L'objectif principal pour les professionnels du domaine est d'évaluer la façon dont ces traitements innovants se comparent aux options thérapeutiques alternatives et aux normes de soins actuelles. Les études de phase III en cours permettront de répondre en partie à ces questions, mais ne prévoient pas un suivi sur un aussi long terme, et ne se substitueront pas aux études de registre [17].

Lors d'un atelier réunissant des parties prenantes sous l'égide de l'EMA pour discuter de la meilleure manière de saisir les effets secondaires à long terme de différents produits CAR-T au cours

des 15 prochaines années, il a été jugé que la notification de la sécurité et de l'efficacité des cellules CAR-T dans un registre européen éviterait la création de bases de données « en silo », parce que restreintes à un groupe de pathologies ou à une communauté nationale, et permettrait une comparaison transparente des risques et des avantages des différents agents sur une plate-forme commune. Un tel registre constituerait également un excellent exemple de la manière dont les registres publics pourraient, non seulement améliorer les soins des patients, mais également contribuer à soutenir l'accès équitable à des soins de santé abordables [18]. En mars 2019, l'EMA a formulé une opinion positive sur le registre de l'EBMT modifié pour inclure le nouveau formulaire « *Cellular Therapy Med-A form* », et a recommandé aux parties intéressées, en particulier aux laboratoires pharmaceutiques développant ou commercialisant des « *CAR-T Cells* » de travailler à l'établissement de partenariats avec l'EBMT pour la conduite des études PASS qui leur sont imposées par les termes des AMM [19].

Le formulaire « *Cellular Therapy Med-A Form* » a pour vocation d'évoluer en fonction de l'évolution des connaissances médicocientifiques et des besoins exprimés par les différentes parties intéressées. La première version du formulaire de thérapie cellulaire MED-A est d'ores et déjà utilisable pour enregistrer les patients traités par des cellules CAR-T et d'autres thérapies cellulaires produites de façon académique ou industrielle. La saisie des données pour les jours 0 (réinjection des cellules CAR-T), + 100, + 180 et ensuite tous les ans est attendue, mais l'enregistrement des patients peut se faire dès la planification du prélèvement des cellules mononucléées sanguines autologues par cytophérèse, donc dès le début du processus de production de « *CAR-T Cells* ». Pour les centres français, l'arrêté du 8 juillet 2019 prévoit une saisie des suivis tous les 6 mois pendant 15 ans. Ce module s'est déjà révélé utile pour la saisie des données essentielles sur les administrations de « *CAR-T Cells* » académiques et commerciaux, bien que l'EMA ait demandé des garanties supplémentaires lors de la saisie des données à des fins de réglementation. Cependant, certaines informations considérées comme essentielles par l'EMA ne sont aujourd'hui pas disponibles pour les produits commerciaux, car les laboratoires pharmaceutiques les considèrent comme des informations confidentielles sensibles : c'est le cas par exemple de la dose exacte de cellules CAR-T contenue dans la poche cryopréservée, du ratio CD4⁺/CD8⁺ ou du taux de transduction ; la libération du produit avant son retour vers l'hôpital garantit seulement la conformité du médicament aux critères inclus dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) qui sont exprimées en plages de valeur. L'accès convenu à un ensemble de données plus détaillées sur les produits en cours d'évaluation dans le cadre des essais cliniques pourrait profiter à tous ceux qui travaillent dans le domaine de la recherche sur les « *CAR-T Cells* ».

Par ailleurs, le registre de l'EBMT pourra dans l'avenir être interfacé avec d'autres registres nationaux afin d'associer des

données supplémentaires concernant les caractéristiques de la maladie sous-jacente et les détails sur la réponse tumorale après traitement.

La liste des données minimales à déclarer en France est détaillée dans l'arrêté du 8 juillet 2019 qui subordonne la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription. (https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038757777).

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [20]. Les participants ont basé leur travail sur les recommandations de l'EMA et les arrêtés concernant l'activité « *CAR-T Cells* » en France. Les recommandations des précédents ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC sur les conditions nécessaires à la mise en place d'une activité « *CAR-T Cells* » ont également servi pour construire ce travail, ainsi que le manuel de thérapie cellulaire de l'EBMT.

Les documents et formulaires concernant l'activité CAR-T et d'autres thérapies cellulaires produites d'une façon académique ou industrielle ont été analysés et expliqués afin de favoriser une saisie homogène de tous les centres appartenant à la SFGM-TC.

Pour une meilleure utilisation de nos recommandations, nous avons fait le choix de conserver la terminologie anglaise des items à compléter.

D'autre part, nous avons choisi de travailler plus spécifiquement les items pouvant prêter à discussion ou n'existant pas déjà dans les formulaires utilisés pour l'enregistrement des greffes de cellules hématopoïétiques.

Recommandations de l'atelier

Toutes les données d'un patient doivent être entrées sous le même numéro d'identification. Il est donc essentiel avant toute saisie de vérifier si le patient a déjà été au préalable enregistré dans la base de l'EBMT pour une greffe ou une thérapie cellulaire. Les patients transférés dans d'autres centres pour un traitement ultérieur devront toujours conserver leur numéro d'origine. Il est important de souligner que l'accès au registre est possible pour des services ou des établissements ne pratiquant pas les greffes de cellules hématopoïétiques, même si cette situation est aujourd'hui exceptionnelle en France et dans le reste du monde ; elle pourrait le devenir moins au fur et à mesure que l'activité « *CAR-T Cells* » débute pour d'autres groupes de pathologies.

Si vous saisissez les données de cellules CAR-T d'un patient ayant eu une greffe ou une thérapie cellulaire dans un autre centre, demandez à l'EBMT un accès aux données à l'aide du formulaire présent sur le site de l'EBMT : [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-05/ProMise%20Personal%20Password%](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-05/ProMise%20Personal%20Password%20Form.pdf)

20Request%20for%20data%20Entry.pdf. Le « *registry help-desk* » vous donnera accès à ce patient.

L'enregistrement des données sur ProMISE/MACRO incombe au centre où ont été injectés les « *CAR-T Cells* ». Si une greffe antérieure (autologue/allogénique/CAR-T/autre thérapie cellulaire) a été enregistrée dans un centre différent, le suivi du centre initial s'arrête au jour de l'injection des cellules CAR-T et le « centre CAR-T » continuera le suivi. Si une greffe a lieu après la réinjection des cellules CAR-T, le suivi CAR-T s'arrêtera et le nouveau centre continuera le suivi dans ProMISE/MACRO. Si le prélèvement de cellules pour développer les CAR-T a été réalisé dans un premier centre et l'injection dans un autre, c'est le second centre qui sera en charge de la saisie. Une entente entre les centres pour le suivi est possible pour savoir quel centre enregistre les données.

Tous les « *CAR-T Cells* », qu'ils soient industriels ou académiques doivent être enregistrés dans ProMISE/MACRO. Pour les « *CAR-T Cells* » d'essais cliniques, les données sont placées sous embargo jusqu'à l'analyse et la publication des résultats, dans le respect des obligations auxquelles les investigateurs ont souscrit auprès des promoteurs des essais. Pour cela, il faut utiliser la fonction permettant de masquer les données en cochant la case correspondante.

La saisie des CAR-T sur la base de données ProMISE/MACRO est réalisée à l'aide des formulaires digitalisés « *Cellular therapy med-A form* » (day 0, day 100, 6 months et annual follow up) que l'on peut trouver sur le site de l'EBMT.

Attention, ce formulaire contient des rubriques permettant le reporting de différentes catégories de médicaments de thérapie cellulaire somatique ou de médicaments de thérapie génique,

produits à partir de cellules hématopoïétiques, soit cellules souches, soit cellules immunes. Nous nous limiterons ici à revoir les modalités de saisie pour les patients traités par « *CAR-T Cells* ».

Les 3 formulaires à compléter

« Cell therapy: day 0 »

« https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-03/25_1_Cellular%20Therapy%20MED-A%20Day%200.pdf ».

« Cell therapy: day 100 »

« https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-03/25_2_Cellular%20Therapy%20MED-A%20Day%20100.pdf ».

« Cell therapy: 6 months or annual follow-up »

« https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-06/25_3_Cellular%20Therapy%20MED-A%206M%20and%20Annual%20Follow%20Up.pdf ».

Enregistrement d'un patient

Il y a deux possibilités :

- le patient a déjà été enregistré sur ProMISE/MACRO car déjà greffé : rechercher le patient sur ProMISE/MACRO, entrer dans la fiche patient et saisir dans « *Form about to be entered* » : « *Cell therapy: day 0* » et commencer la saisie ;
- le patient n'a pas été greffé et n'existe pas sur ProMISE/MACRO : il faut créer un nouveau patient.

Choix du formulaire Day 0

Entrer dans la fiche patient et saisir dans « *Form about to be entered* » : « *Cell therapy: day 0* » et commencer la saisie (tableau I).

TABLEAU I

Consignes de saisie fiche patient

Nom du champ à saisir dans ProMISE/MACRO	Consignes
<i>Main indication for therapy: (Indication principale)</i> <i>Patient data</i>	pour les Car-T, sélectionner 1 : « <i>Primary disease including Infections with or w/o a previous HSCT</i> »
<i>Name of unit or team for the HSCT or cell therapy</i> <i>Type of unit</i>	Écrire le nom complet de votre hôpital Noter le type/nom de votre unité (hématologie, pédiatrie, oncologie, rhumatologie, etc.). La saisie de ces informations est importante si votre centre a plusieurs unités rapportant indépendamment à l'EBMT. S'assurer de toujours utiliser le même nom à l'avenir
<i>Unique patient number (UPN)</i>	Numéro du patient dans le centre (ce numéro de patient doit être unique). Utiliser le même numéro pour ce patient lors de l'enregistrement d'une greffe ou d'une thérapie cellulaire ultérieure dans votre centre
<i>Diagnosis</i> <i>Clinical setting</i> <i>Clinical Trial</i>	Suivre et remplir les informations concernant le diagnostic Préciser si le patient participe à un essai clinique, tous les champs concernant l'essai seront à remplir (Phase, EudraCT...) Répondre yes à la question « <i>do you want this registration hidden temporarily from the EBMT?</i> » si confidentialité requise dans le cadre d'un essai clinique.

TABLEAU I (Suite).

Nom du champ à saisir dans ProMISE/MACRO	Consignes
<i>Institutional guidelines/standard treatment</i>	Cocher si le patient reçoit une thérapie cellulaire conformément aux habitudes du centre
<i>Hospital exemption</i>	Cocher si le patient est traité avec des CAR-T préparés localement pour le centre Clinique, en l'absence d'AMM
<i>Compassionate use</i>	Cocher si le patient est traité avec une utilisation compassionnelle. Pour la France, les patients ayant reçu un traitement dans le cadre d'une ATU font partie de cette catégorie
<i>Cell Origin</i>	Renseigner si les CAR-T sont autologues ou allogéniques. S'ils sont allogéniques, renseigner « <i>donor unknown with not available data</i> »
<i>Cell therapy Infusion Unit(s)</i>	« <i>were there more than 1 CIU administered during this treatment</i> » : saisir <i>Yes</i> , s'il y a eu plusieurs injections de CAR-T à MOINS de 100 jours et pour la même indication. Dans les autres cas, choisir <i>No</i> . Si vous avez répondu <i>Yes</i> , il y aura autant de pages à remplir que de nombre de CIU
<i>Unit Identification</i>	
<i>Name of manufacturing facility</i>	Nom du laboratoire académique ou industriel. Attention, dans le cas de CAR-T Cells autorisés et commercialisés, indiquer le nom du laboratoire pharmaceutique détenteur de l'AMM (Novartis, Gilead, Celgene, Janssen...), sans indiquer le site de production même si vous le connaissez
<i>Name of the CIU package</i>	Nom du médicament
<i>Batch number</i>	Numéro du lot, à réclamer à la pharmacie
<i>Identification of the cell infusion unit (CIU) given by the centre</i>	Champ obligatoire
<i>Tissue source</i>	Choisir « <i>Peripheral Blood</i> »
<i>Cell types</i>	Lymphocytes : saisir « <i>Yes</i> » Saisir « <i>no</i> » pour tous les autres items
<i>Collection Procedure</i>	Leukapheresis : saisir « <i>Yes</i> » Mobilising agent : saisir « <i>no</i> »
<i>Ex-Vivo Manipulation</i>	Saisir « <i>Yes</i> »
<i>Manipulation laboratory</i>	A compléter selon la provenance des CAR-T (académiques « <i>onsite</i> » ou « <i>offsite</i> », ou bien industriels)
<i>Gene Manipulation</i>	Saisir « <i>Yes</i> »
<i>Gene transfer</i>	Saisir « <i>yes</i> » puis préciser le vecteur (Vector). Laissez le champ vide si vous ne connaissez pas cette information
<i>Transgene CAR</i>	Saisir « <i>Yes</i> » et spécifier le CAR (par ex CD19). Saisir « <i>No</i> » pour les autres Transgene
<i>Gene editing</i>	Saisir « <i>No</i> »
<i>Other manipulation</i>	Saisir « <i>No</i> »
<i>Recognition of a specific target/antigen</i>	Choisir « <i>yes</i> »
<i>Viral</i>	Saisir « <i>no</i> »
<i>Tumor/cancer antigen</i>	Saisir « <i>Yes</i> » et dans <i>Specify</i> noter par exemple CD19 ou BCMA
<i>Selection</i>	Saisir : « <i>Yes</i> » ou « <i>No</i> » si l'information est disponible. Sinon saisir « <i>No</i> » car champ obligatoire
<i>Expansion</i>	Saisir : « <i>Yes</i> »
<i>Induced differentiation</i>	Saisir : « <i>Yes</i> » ou « <i>No</i> » si l'information est disponible à partir des données de culture cellulaire. Sinon saisir « <i>Unknown</i> »
<i>Cells infused: lymphocytes</i>	
<i>Number tumour specific lymphocytes</i>	Compléter le nombre de cellules CAR-T injectées. Attention : dans le cas de produits autorisés et commercialisés, cette information n'est en règle générale pas fournie par le laboratoire pharmaceutique détenteur de l'AMM, jusqu'à évolution attendue du cadre réglementaire imposant de rendre cette information disponible aux prescripteurs. Laissez le champ vide dans cette situation
<i>Concomitant treatment</i>	<i>Yes</i> , uniquement si un traitement est associé directement aux « CAR-T cells » (par ex : anti-PD1, GM-CSF etc.) Puis, compléter le champ suivant avec le médicament associé

Formulaires Day 100, 6 mois et annuels

Les complications doivent être reportées dans cette partie, comme pour les données de greffe. Les seules particularités :

- la survenue de syndrome de relargage cytokinique (*Cytokine Release syndrome*, CRS) : dates de survenue, de résolution et grade maximum ;
- la survenue de troubles neurologiques (ICANS : *Immune Cells Associated Neurotoxicities*) : dates de survenue, de résolution et grade maximum ;
- la survenue d'un syndrome de lyse tumorale : dates de survenue, de résolution ;
- la persistance des cellules CAR-T : est-ce que votre laboratoire possède une technique de suivi de CAR-T ? Si oui, quel type immunofluorescence ou biologie moléculaire ? Date de dernière analyse.

Questions résiduelles

Il serait souhaitable de demander à l'EBMT de faire évoluer le formulaire de saisie et d'ajouter tous les items exigés par l'arrêté du 8 juillet 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie.

Également, il faudrait permettre aux centres français de pouvoir faire un suivi tous les 6 mois pendant 15 ans selon l'exigence du même arrêté.

Il serait indispensable que toutes ces données essentielles à l'encodage du patient soient reprises dans les courriers de sortie et de suivi.

Enfin, il serait nécessaire que les fabricants fournissent des données concernant la composition exacte des poches en sous-populations cellulaires.

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette dixième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : BIOTEST, CELGENE, CHUGAI, GILEAD, INCYTE, JANSSEN, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NOVARTIS, OCTAPHARMA, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : CC déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Sanofi SA, Gilead, Novartis, Celgene, Janssen, Bellicum, Terumo BCT et Fresenius Kabi.

IYA déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Gilead, Novartis, Celgene et Janssen.

CD déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Novartis. les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;149(3):960-8.
- [2] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(24):10024-28.
- [3] Gauthier J, Yakoub-Agha I. Chimeric antigen-receptor T-cell therapy for hematological malignancies and solid tumors: Clinical data to date, current limitations and perspectives. *Curr Res Transl Med* 2017;65:93-102.
- [4] Ghobadi A. Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):43-9.
- [5] Grupp S. Beginning the CAR T cell therapy revolution in the US and EU. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):62-4.
- [6] Quesnel B. CAR T-cells: A John von Neumann legacy? *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):35-6.
- [7] Feldmann A, Arndt C, Bergmann R, et al. Retargeting of T lymphocytes to PSCA- or PSMA positive prostate cancer cells using the novel modular chimeric antigen receptor platform technology "UniCAR". *Oncotarget* 2014;5(0).
- [8] Atanackovic D, Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Luetkens T. Chimeric Antigen Receptor (CAR) therapy for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2016;172(5):685-98.
- [9] Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Luetkens T, Atanackovic D. Novel anti-myeloma immunotherapies targeting the SLAM family of receptors. *Oncoimmunology* 2017;6(5): e1308618.
- [10] Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, 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(12S):S43-58.
- [11] Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):50-2.
- [12] Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):57-8.
- [13] Comillon J, Hadhoum N, Roth-Guepin G, et al. Management of CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome in adult and pediatric patients: Recommendations of the French Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.05.001> [pii: S0007-4551(19)30224-3].
- [14] Hayden PJ, Sirait T, Koster L, Snowden JA, Yakoub-Agha I. An international survey on the management of patients receiving CAR T-cell therapy for haematological malignancies on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Curr Res Transl Med* 2019;67(3):79-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2019.05.002> [Epub 2019 Jun 8].
- [15] Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(3):e76-85.
- [16] Yakoub-Agha I, Moreau AS, Ahmad I, et al. Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2019;106(1S):S102-9.
- [17] Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: a platform for cellular therapies. *Sci Transl Med* 2018;10(436).
- [18] European Medicines Agency. CAR T cell therapy registries workshop. 2019 [cited; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-car-t-cell-therapy-registries-workshop_en.pdf].
- [19] European Medicines Agency. Qualification opinion on Cellular therapy module of the European Society for Blood & Marrow Transplantation (EBMT) Registry. 2019 February 28, 2019 [cited; Available from: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/ebmt-receives-regulatory-qualification-european-medicine-agency-ema-use-its-patient>].
- [20] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCt clinical practices among the SFGM-TC centers. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S1.