

Mutualisation des outils de qualité pour les cellules CAR-T : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Rémy Duléry¹, Marie-Noëlle Lacassagne², Christine Giraud³, Virginie Ader⁴, Jean-Louis Beaumont⁵, Sylvie Carnoy⁶, Alexandre Carpentier⁷, Nathalie Fegueux⁸, Cécile Gibault-Joffe⁹, Marie-Agnès Guerout-Verite¹⁰, Thi Ngoc Phuong Huynh¹¹, Philippe Lewalle¹¹, Agnès Perrin¹², Sophie Plaza-Milhe⁸, Agnès Bonnin¹³, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁴, Nathalie Contentin¹⁵

Reçu le 27 mai 2020

Accepté le 27 octobre 2020

Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
2. CHU Amiens Sud, unité de thérapie cellulaire, 1, rue du Professeur Christian-Cabrol, 80054 Amiens, France
3. CHU de Poitiers, service d'oncologie hématologique et thérapie cellulaire et EFS Nouvelle Aquitaine, unité d'aphérèse et thérapie cellulaire, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
4. EFS Occitanie, institut universitaire du cancer Toulouse Oncopole, unité d'aphérèse, avenue de Grande-Bretagne, 31300 Toulouse, France
5. CHU Henri Mondor, unité d'aphérèses thérapeutiques, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France
6. CHRU de Lille, unité d'aphérèse, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
7. CHU de Liège, Cellular Therapy Lab, avenue de L'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique
8. CHU de Montpellier, service d'hématologie clinique, 191, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France
9. Hôpital universitaire de Genève, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève, Suisse
10. EFS Bretagne, unité de thérapie cellulaire, rue Pierre-Jean-Gineste, BP 91614, Rennes cedex, France
11. Institut Jules-Bordet, université Libre de Bruxelles, unité de thérapie cellulaire hématologique, service d'Hématologie, 121-125, boulevard de Waterloo, 1000 Bruxelles, Belgique
12. CHRU de Lille, gestion du risque infectieux, des vigilances et infectiologie (SGRIVI), 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
13. Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
14. CHU de Lille, université Lille, Inserm U1286, INFINITE, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
15. Centre Henri-Becquerel, service d'hématologie, 1, rue d'Amiens, 76038 Rouen, France

Correspondance :

Rémy Duléry, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.
remy.dulery@aphp.fr

Mots clés

CAR T-cells
Thérapie cellulaire
JACIE
Outils de qualité
Lymphome
Leucémie aiguë
lymphoblastique

Keywords

CAR T-cell
Cellular therapy
JACIE
Quality assessment
Lymphoma
Acute lymphoblastic
leukemia

■ Résumé

Les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie anticancéreuse immunocellulaire impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR). Bien qu'il s'agisse de thérapies cellulaires, les circuits de production et de délivrance sont bien différents de ceux des greffons de cellules hématopoïétiques ou de ceux des injections de lymphocytes du donneur, notamment en raison de leur statut de médicament. La mise en œuvre de cette thérapie innovante est récente et nécessite une coordination étroite entre les équipes cliniques, l'unité d'aphérèse thérapeutique, la thérapie cellulaire, le laboratoire pharmaceutique, et la pharmacie. En dehors des textes réglementaires, qui sont régulièrement modifiés, et des exigences spécifiques de chaque laboratoire pharmaceutique, il n'existe pas actuellement de guide pour aider les centres à démarrer leur activité ni d'indicateurs spécifiques pour évaluer la qualité de l'activité CAR-T dans chaque centre. Cet atelier a pour buts de clarifier les prérequis réglementaires nécessaires pour qu'un centre ait une activité CAR-T et de proposer des recommandations pour mettre en place des outils de qualité, notamment des indicateurs, et permettre leur mutualisation.

■ Summary

Quality assessment of CAR T-cell activity: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

CAR T-cells are anti-cancer immunocellular therapy drugs that involve reprogramming the patient's T-cells using a transgene encoding a chimeric antigen receptor (CAR). Although CAR T-cells are cellular therapies, the organization for manufacturing and delivering these medicinal products is in many ways different from the one for hematopoietic cell grafts or donor lymphocyte infusions. The implementation of this innovative therapy is recent and requires close coordination between clinical teams, the therapeutic apheresis unit, the cell therapy unit, the pharmaceutical laboratory, and pharmacy. Apart from the regulatory texts, which are regularly modified, and the specific requirements of each pharmaceutical laboratory, there is currently no guide to help the centers initiating their activity and there is no specific indicator to assess the quality of the CAR T-cell activity in each center. The purpose of the current harmonization workshop is to clarify the regulatory prerequisites warranted for a center to have a CAR T-cell activity and to propose recommendations for implementing quality tools, in particular indicators, and allowing their sharing.

Questions posées

Comment ouvrir un centre pour une activité CAR-T ?

- quels sont les textes réglementaires applicables ?
- quelles sont les autorisations requises ?
- quelles sont les conventions à établir avec les parties prenantes ?

Quels sont les outils qualité pour une activité de thérapeutique utilisant les cellules CAR-T ?

- comment définir le parcours du patient et des produits ?
- quelles sont les procédures à mettre en place ?
- quels sont les indicateurs à utiliser ?
- quelles sont les formations nécessaires pour le personnel ?
- quelles sont les évaluations à réaliser ?
- comment mutualiser l'ensemble des outils ?

État actuel de la question

Les cellules CAR-T sont des médicaments de thérapie anticancéreuse immunocellulaire impliquant la reprogrammation des lymphocytes T du patient à l'aide d'un transgène codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) [1-4]. Ce traitement a permis de soigner avec succès des patients atteints d'hémopathies malignes (leucémies aiguës lymphoblastiques B, lymphomes B diffus à grandes cellules) réfractaires ou en rechute après traitement conventionnel [5-9]. Actuellement, deux produits de cellules CAR-T autologues ciblant le CD19 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe (Tisagenlecleucel, Kymriah™, Novartis et Axicabtagene ciloleucel, Yescarta™, Kite-Gilead) en 2018, et d'autres CAR-T

sont en cours d'évaluation pour traiter d'autres hémopathies ou des tumeurs solides [1, 10-12]. Tous les centres n'ont néanmoins pas encore l'autorisation d'utiliser les cellules CAR-T : seulement une quinzaine de centres en France ont démarré une activité autour de cette nouvelle thérapie.

Le développement des cellules CAR-T est donc récent et fait appel à des démarches complexes. La mise en œuvre de cette thérapie innovante nécessite une coordination étroite entre l'équipe clinique (qui va préparer les patients et réinjecter les cellules CAR-T), l'unité d'aphérese thérapeutique (qui va prélever les cellules mononuclées des patients), la thérapie cellulaire (qui va procéder à l'expédition des cellules, avec ou sans congélation préalable), le laboratoire pharmaceutique (qui va produire les cellules CAR-T en zone contrôlée), et la pharmacie (qui va délivrer le médicament cellulaire, ou sous-traiter cette étape à une unité de thérapie cellulaire autorisée).

En dehors des textes réglementaires, qui sont régulièrement modifiés, et des exigences spécifiques de chaque laboratoire pharmaceutique, il n'existe pas actuellement de guide officiel pour aider les centres à démarrer leur activité ni d'indicateurs spécifiques pour évaluer la qualité de l'activité CAR-T dans chaque centre. Dans la littérature, plusieurs recommandations ont été publiées concernant la prise en charge clinique des patients recevant des cellules CAR-T [13-16], mais peu d'articles décrivent les prérequis nécessaires pour démarrer une activité CAR-T et en assurer la qualité [17-20]. Néanmoins, certains standards de qualité ont déjà été définis dans la version 7 de JACIE et d'autres sont en cours d'élaboration. Une enquête internationale réalisée par l'EBMT révèle une grande variabilité dans la perception des critères d'éligibilité des patients et illustre la nature embryonnaire du développement des CAR-T. Les résultats montrent la nécessité de mettre en place des recommandations et d'harmoniser les pratiques [21].

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [22]. Nous avons recensé et étudié l'ensemble des textes réglementaires et publications scientifiques. Nous avons réuni les représentants et experts francophones des différentes unités d'activité impliquées dans l'activité CAR-T pour identifier les besoins, partager les expériences dans ce domaine et proposer des recommandations. En amont de l'atelier, un questionnaire a été envoyé aux membres de la SFGM-TC.

Nous avons également réalisé une extraction des standards JACIE spécifiques aux cellules CAR-T de la version 6.1 de janvier 2017. Enfin, sur le modèle du guide des indicateurs qualités de la SFGM-TC, de nouveaux indicateurs ont été élaborés par un groupe de travail puis soumis pour discussion et validation par l'ensemble des experts de l'atelier.

Recommandations de l'atelier

Comment ouvrir un centre pour une activité de CAR-T ?

Quels sont les textes réglementaires applicables ?

La réglementation est spécifique à chaque pays. En France, cinq arrêtés, un décret et une notice technique ont été publiés dans le Journal Officiel de la République Française. Les exigences relèvent, d'une part de la contribution d'infrastructures de soins à la chaîne de production des cellules CAR-T et d'autre part de la garantie de sécurité et de qualité dans la prise en charge des patients traités.

Les textes en vigueur sont présentés dans le [tableau 1](#) et sont consultables sur le site de la SFGM-TC : <https://www.sfgm-tc.com/car-t/textes-reglementaires>.

Concernant l'accréditation JACIE, même si elle n'est pas obligatoire en France, elle est demandée par les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre des utilisations des cellules CAR-T avec AMM.

Pour l'administration de cellules CAR-T allogéniques ou les utilisations de CAR-T autologues dans d'autres indications que les hémopathies B (notamment les tumeurs solides), il n'y a pas de texte réglementaire subordonnant leur prise en charge par l'assurance maladie.

Quelles sont les autorisations requises ?

Selon les pays, les autorisations requises pour les cellules CAR-T diffèrent. En France, une déclaration commune doit être réalisée par l'établissement de santé auprès de l'agence régionale de santé (ARS) pour les services d'hématologie clinique, aphaérese, thérapie cellulaire, la pharmacie, ainsi que les services de réanimation, neurologie et radiologie.

Les pharmacies à usage intérieur doivent désormais obtenir également une autorisation spécifique pour reconstituer les médicaments de thérapie innovante. Une autre particularité des cellules CAR-T est qu'elles ont un statut de médicament. Ainsi, leur délivrance est sous la responsabilité des pharmaciens, qui peuvent sous-traiter cette étape de décongélation/délivrance à une unité de thérapie cellulaire autorisée. Une telle sous-traitance nécessite alors d'établir une convention entre l'unité de thérapie cellulaire et la pharmacie à usage intérieur. Toutes les activités de cellules CAR-T autologues commercialisées doivent être déclarées à l'ARS et l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

Quelles sont les conventions à établir avec les parties prenantes ?

Un marché déterminant les responsabilités et les accords financiers doivent être établis entre le ou les établissements et le laboratoire pharmaceutique. La négociation de ces marchés peut être complexe en raison du fait que le passage de la commande du médicament doit être effectué avant sa fabrication et que les clauses de remboursement après fabrication ou

TABLEAU I
Textes réglementaires applicables pour l'activité CAR-T

Textes réglementaires	Sujet	Acteurs concernés
Arrêté du 28 mars 2019	Limite l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grandes cellules B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique	Équipe clinique administrant les cellules CAR-T Équipe d'Aphérèse Équipe de thérapie cellulaire Équipe de la pharmacie à usage intérieur Équipe de réanimation médicale, de neurologie, d'imagerie médicale Agence régionale de santé
Arrêté du 8 août 2019	Modifie l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grandes cellules B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique	Équipe Clinique administrant les cellules CAR-T adultes et pédiatriques Équipe d'Aphérèse Équipe de thérapie cellulaire Équipe de la pharmacie à usage intérieur Équipe de réanimation médicale, de neurologie, d'imagerie médicale Agence régionale de santé
Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019	Relatif aux pharmacies à usage intérieur. Il précise les activités comportant des risques particuliers nécessitant une autorisation délivrée pour une durée de 5 ans, dont la mise sous forme appropriée des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement	Équipe de la pharmacie à usage Intérieur
Notice technique n°ATI-371-6-2019 du 22 juillet 2019	Vise à informer des consignes et du format de recueil des informations relatives à la prescription des traitements de type CAR-T cells pour les établissements de santé concernés	Data manager Médecins du département des informations médicales
Arrêté du 30 avril 2019	Subordonne la prise en charge d'un médicament (Kymriah™ et Yescarta™) par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale	Data manager Médecins du département des Informations médicales Service de facturation Assurance maladie
Arrêté du 8 juillet 2019	Subordonne la prise en charge d'un médicament (Yescarta™) par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale	Data manager Médecins du département des informations médicales Service de facturation Assurance maladie
Arrêté du 20 décembre 2019	Subordonne la prise en charge d'un médicament (Kymriah™) par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale	Data manager Médecins du département des informations médicales Service de facturation Assurance maladie
Décision de l'ANSM du 7 février 2020	Définit les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique	Équipe d'Aphérèse

livraison sont multiples. À l'intérieur d'un même établissement, il est nécessaire d'établir des conventions et des procédures d'interface entre les services d'hématologie, d'aphérèse, de thérapie cellulaire, de réanimation, de neurologie, d'imagerie

et de pharmacie. Dans chacun de ces services, au moins deux référents doivent être identifiés. Lorsque les pharmacies à usage intérieur ne sont pas équipées pour la reconstitution des cellules CAR-T, cela peut nécessiter des conventions tripartites entre

l'unité de thérapie cellulaire, le service d'hématologie et la pharmacie.

Comment définir le parcours du patient et des produits ?

Pour la mise en place de l'activité CAR-T, un comité de pilotage multidisciplinaire validé par les directions des établissements établit le circuit et les interfaces, vérifie que les exigences réglementaires sont respectées et s'assure d'avoir les ressources (humaines et matérielles) nécessaires et adaptées.

Un comité CAR-T doit être mis en place. Il est composé des représentants de tous les services impliqués : médecins hématologues (cliniciens, aphérèse, thérapie cellulaire), réanimateurs et neurologues, pharmaciens, infirmiers coordinateurs, cadres de santé, qualitatifs, data managers... Son rôle est de proposer, planifier, organiser et assurer le suivi et la coordination du parcours de chaque patient et de chaque produit. Une fois les autorisations obtenues pour démarrer une activité CAR-T, une validation de l'indication clinique doit être réalisée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour chaque patient par le centre administrant les cellules CAR-T. Il est recommandé d'établir une fiche d'évaluation pré-CAR-T qui permettra de mieux guider les décisions. L'éligibilité du patient est validée en consultation par un médecin du centre administrant les cellules CAR-T et un consentement spécifique à chaque produit est signé après information éclairée du patient sur la nature du produit, la procédure et les principaux effets indésirables. L'ensemble du parcours de soins du patient a fait l'objet d'un atelier d'harmonisation des pratiques en septembre 2019.

Quels sont les outils qualitatifs existants pour une activité CAR-T ?

La mise en place d'une démarche qualité relative à l'activité des cellules CAR-T nécessite une mise à jour du système documentaire, notamment pour les procédures cliniques, d'interfaces et de transports. Nous suggérons, au vu de la diversité des requêtes des laboratoires pharmaceutiques, d'annexer des fiches pratiques aux documents existants.

Ces procédures doivent se référer aux exigences réglementaires, aux spécificités de chaque laboratoire pharmaceutique et au référentiel JACIE. Il est recommandé d'avoir dans chaque centre un temps dédié de qualitatif pour mettre en place ces procédures et en assurer le suivi.

Quels sont les indicateurs à utiliser ?

L'activité CAR-T est récente, complexe, coûteuse et très encadrée. L'évaluation de cette activité est donc nécessaire (elle est d'ailleurs obligatoire en France). Le suivi d'indicateurs permet d'identifier les éventuels dysfonctionnements et d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients et des produits. La mise en place de ces indicateurs est par conséquent indispensable et sert de support pour l'accréditation JACIE, les revues de direction annuelles ainsi que les rapports aux directions et aux

autorités de tutelles. Néanmoins, il n'existe à ce jour pas d'indicateurs officiels recommandés.

Pour autant, des données exhaustives doivent être obligatoirement transmises pour chaque patient à l'ATIH (la liste de ces données est fixée par les arrêtés du 8 juillet et du 20 décembre 2019). Des données de suivi doivent également être saisies dans le registre international de l'EBMT jusqu'à quinze ans après le traitement, et ce pour garantir que l'évaluation de la tolérance et l'efficacité des cellules CAR-T soient disponibles à tout moment et pour permettre une surveillance sans interruption après commercialisation. Un registre national a aussi été créé en France par un groupe coopérateur pour recueillir des données similaires, ce qui implique pour le moment de les saisir doublement. Un temps dédié de d'attaché de recherche clinique (ARC) est donc fortement recommandé pour réaliser ce travail de collecte et transmission de toutes ces données.

La collecte de ces données doit pouvoir faire l'objet d'une exploitation par les centres et être étudiée en revue de direction annuelle. Les membres de l'atelier ont donc construit des indicateurs de qualité, en s'appuyant sur les textes réglementaires, les données ProMiSe/MACRO révisées et le guide des indicateurs de la SFGM-TC pour que le suivi de ces indicateurs n'implique pas un temps de collecte de données en supplément des données devant déjà être obligatoirement transmises. Ces indicateurs permettent de suivre annuellement l'activité et la performance d'un centre, de se comparer en interne d'une année sur l'autre, voire à termes de se comparer aux autres centres volontaires, sur le modèle des indicateurs de greffe de la SFGM-TC.

Ces indicateurs, listés dans le *tableau II*, sont identifiés avec un R lorsqu'ils sont construits à partir des données réglementaires à recueillir obligatoirement. Nous recommandons à chaque centre de suivre, dans la mesure du possible, l'ensemble des indicateurs. Les cinq marqués d'une « * » nous paraissent indispensables. Nous proposons que les indicateurs remplis par les centres soient adressés au groupe JACIE francophone tous les ans. Une synthèse anonymisée sera réalisée et communiquée à l'ensemble des centres. Elle permettra d'évaluer la pertinence des indicateurs et de les faire évoluer si nécessaire. Quelles sont les formations nécessaires pour le personnel ?

L'ensemble des personnes impliquées dans l'activité CAR-T doit obligatoirement bénéficier de formations. De manière réglementaire, un Plan de Gestion de Risque est assorti aux AMM. Il impose aux industriels de s'assurer que le centre est en mesure d'administrer le traitement (compétence, locaux, équipements et formation). Cela se traduit par un audit et une formation initiale de l'ensemble des acteurs réalisés de manière réglementaire par les industriels lors de la phase de qualification. Néanmoins, la formation délivrée est très partielle et variable d'un laboratoire pharmaceutique à l'autre. Elle ne suffit pas aux exigences d'une véritable démarche qualité. Par ailleurs, le personnel médical et non médical

TABLEAU II
Indicateurs proposés pour le suivi et l'évaluation de l'activité CAR-T

Définitions	Calculs de l'indicateur	Indicateurs à partir du recueil des données réglementaire	Indicateurs recommandés par l'atelier
Indicateurs d'activité et de performance			
Pertinence des indications			
Taux de patients ayant eu une aphérese	Nombre de patients ayant eu une aphérese/nombre de patients intégrés dans le programme (date de RCP)		
Taux de patients ayant eu l'injection de CAR-T	Nombre de patients ayant eu une injection de CAR-T/nombre de patients intégrés dans le programme (date de RCP)	R	*
Évaluation de la toxicité			
Toxicité précoce			
Taux de patients présentant un grade CRS : III IV	Nombre de patients avec grade (III ou IV)/ nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T		R
Taux de patients ayant reçu des corticoïdes pour des troubles neurologiques	Nombre de patients ayant reçu des corticoïdes pour des troubles neurologiques/ nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T		R
Taux de patients ayant eu au moins une injection de Tocilizumab	Nombre de patients ayant eu au moins une injection de Tocilizumab/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T		R
Taux de patients transférés en service de réanimation pour complication	Nombre de patients transférés en réanimation pour complication/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T		R *
Durée moyenne de séjour en service de réanimation	Durée de séjour (en jours) en service de réanimation par patient		
Toxicité tardive			
% de patients présentant une cytopénie de grade III-IV au-delà de 30 jours et/ou nécessitant facteur de croissance (G-CSF, EPO, TPO), transfusion	Nombre de patients présentant une cytopénie/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T vivants au-delà de 30 jours		R
% de patients recevant des immunoglobulines prophylactiques	Nombre de patients recevant des immunoglobulines/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T vivants au-delà de 30 jours		R
Indicateurs de résultat			
Taux de mortalité à j100	Nombre de patients décédés/ nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T		R
Taux de mortalité à 1 an	Nombre de patients décédés/ nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T		R *

TABLEAU II (Suite).

Indicateurs de résultat		
Taux de rémission complète à j100	Nombre de patients en rémission complète à j100/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T	R
Taux de rémission complète à 1 an	Nombre de patients en rémission complète à 1 an/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T	R
Taux de rechute à 1 an	Nombre de patients en rechute à 1 an/nombre de patients ayant eu une injection de cellules CAR-T et ayant atteint une rémission hématologique	R
Indicateur organisationnel		
Délai médian entre décision RCP et injection des cellules CAR-T	Délai (en jours) entre décision RCP et injection des cellules CAR-T pour chaque patient	*
Délai médian entre l'aphérèse et l'injection des cellules CAR-T	Délai (en jours) entre l'aphérèse et injection des cellules CAR-T pour chaque patient	
Durée moyenne d'hospitalisation en service de soins intensifs	Nombre de jour d'hospitalisation en service de soins intensifs par patient	
% de non-réalisation d'aphérèse	Nombre aphérèses non réalisées/ nombre de patients intégrés dans le programme (date de la RCP)	**
Proportion de patients pour lesquels le suivi clinique est enregistré dans un registre à deux ans et cinq ans	Nombre de patients pour lesquels le suivi clinique est enregistré dans un registre à deux ans et cinq ans/ nombre de patients ayant eu une injection de cellules de CAR-T	
% du personnel infirmier d'hématologie ayant validé au moins trois cours en e-learning de la SFGM-TC	Nombre IDE formées/nombre IDE du service d'hématologie	

d'un service est en constante évolution avec des arrivées régulières de nouveaux membres.

Aussi, les membres de l'atelier proposent que chaque service mette en place son propre système de formation, en complément de celui fait par les industriels, en adaptant les niveaux d'exigences aux différents acteurs impliqués (tableau III). Ainsi, un niveau 3 (dit « expert ») devra être demandé aux médecins et pharmaciens « référents CAR-T » et un niveau 2 (dit « complètement autonome ») pour les infirmiers de coordination et cadres de santé. Le niveau 1 (dit « partiellement autonome ») sera a minima requis pour toutes les autres catégories de personnel.

Ces formations doivent être organisées au minimum une fois par an pour permettre, notamment, aux nouveaux membres de chaque service d'être formés.

Quelles sont les évaluations à réaliser ?

Étant donné les enjeux organisationnels et financiers, l'ensemble du processus doit faire l'objet d'une évaluation régulière. Plusieurs outils peuvent être utilisés, notamment sur le modèle de ce qui est réalisé pour les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques : audits internes ou externes, patient traceur, inspection JACIE. . .

Cette évaluation doit comprendre la déclaration et la gestion des non-conformités et des événements indésirables ainsi que la déclaration à la pharmacovigilance en cas d'effet indésirable non attendu ou sévère pour le patient. Chaque événement indésirable doit être analysé et aboutir, si nécessaire, à la mise en place de mesures correctives ou préventives, après analyse de l'événement, et d'un suivi de ces mesures.

TABLEAU III

Niveaux de formation pour le personnel impliqué dans l'activité de CAR-T

Niveau de formation	Modalités de la formation
Niveau 1 « partiellement autonome »	Un minimum de deux heures de formation à partir de session d'e-learning sur la plateforme de la SFGM-TC ou de formations internes au service. Une prise de connaissance des procédures est obligatoire
Niveau 2 « partiellement autonome »	Niveau 1 + participe à la rédaction de procédures, aux tests « à blanc » et aux réunions de concertation pluridisciplinaire ou comité CAR-T
Niveau 3 « expert »	Niveau 2 + forme le personnel et participe à l'amélioration des pratiques

Comment mutualiser l'ensemble des outils ?

Pour aider concrètement les centres souhaitant ouvrir une activité CAR-T, améliorer et harmoniser les pratiques, les membres de l'atelier proposent que l'ensemble des outils de qualité soient accessibles sur demande via le site internet de la SFGM-TC. Un système de partage numérique a été mis en place récemment pour que chaque centre puisse échanger des procédures, grilles d'audit, grilles patient traceur, guide des indicateurs qualités, veille réglementaire, consentements, feuilles de *screening*, tableau de planification...

Pour la formation du personnel, la SFGM-TC dispose d'une plateforme d'*e-learning* à laquelle chaque centre peut inscrire les membres de son personnel : <https://www.sfgm-tc.com/ressources/e-learning>. Cette plateforme participative ajoutera régulièrement de nouveaux cours et sessions de formation relative aux CAR-T.

Résumé des recommandations de l'atelier

- établir une fiche d'évaluation pré-CAR-T qui permettra de mieux guider les décisions relatives à l'indication et l'éligibilité du patient ;
- mettre à jour le système documentaire, notamment pour les procédures cliniques, d'interfaces et de transports, et y annexer des fiches pratiques aux documents existants ;
- avoir dans chaque centre un temps dédié de qualitatif pour mettre en place ces procédures et en assurer le suivi ;
- avoir un temps dédié de data manager pour collecter et transmettre les données des patients à l'ATIH et au(x) registre(s) ;
- mettre en place des indicateurs de qualité pour suivre annuellement l'activité et la performance d'un centre, de se comparer

en interne d'une année sur l'autre, voire à termes de se comparer aux autres centres volontaires, sur le modèle des indicateurs de greffe de la SFGM-TC. Cinq indicateurs sont plus particulièrement recommandés ;

- mettre en place un système de formation aux soins dans chaque centre, en complément de celui fait par les industriels, en adaptant les niveaux d'exigences aux différents acteurs impliqués. Pour aider à la formation du personnel, la SFGM-TC permet l'accès à une plateforme d'e-learning gratuite ;
- mener régulièrement une évaluation du processus de qualité et mettre en place des mesures correctrices si nécessaire. Pour aider à la mise en place d'outils qualité, améliorer et harmoniser les pratiques, la SFGM-TC a mis en place une plateforme en ligne permettant de mutualiser l'ensemble des outils qualité.

Questions résiduelles

- comment adapter les indicateurs à l'évolution des indications ?
- comment harmoniser les pratiques selon l'évolution des spécificités réglementaires de chaque pays et selon le type de CAR-T administré ?
- que contiendra la version 8 du référentiel JACIE pour les CAR-T ?
- comment étudier la qualité du produit initial et final ?

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/Kite, INCYTE, JANSSEN, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NOVARTIS, OCTAPHARMA, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] 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(3):93-102.
- [2] Grupp S. Beginning the CAR T cell therapy revolution in the US and EU. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):62-4.
- [3] Quesnel B. CAR T-cells: A John von Neumann legacy? *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):35-6.
- [4] Liu X, Zhao Y. CRISPR/Cas9 genome editing: Fueling the revolution in cancer immunotherapy. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):39-42.
- [5] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44.
- [6] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45-56.
- [7] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.
- [8] Ghobadi A. Chimeric antigen receptor T cell therapy for non-Hodgkin lymphoma. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):43-9.
- [9] Mohty M, Gautier J, Malard F, Aljurf M, Bazarbachi A, Chabannon C, et al. CD19 chimeric antigen receptor-T cells in B-cell leukemia and lymphoma: current status and perspectives. *Leukemia* 2019;33(12):2767-78.
- [10] Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li D, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR-T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood* 2020;135(19):1650-60.
- [11] Lonz C, Hendlisz A, Shaza L, Aftimos P, Vouche M, Donckier V, et al. Celyad's novel CAR T-cell therapy for solid malignancies. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):53-6.
- [12] Gagelmann N, Ayuk F, Atanackovic D, Kröger N. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: a meta-analysis. *Eur J Haematol* 2020;104(4):318-27.
- [13] Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, Borel C, Hadhoum N, Masouridi-Levrat S, 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 (Paris)* 2019;106(15):S102-9.
- [14] Cornillon J, Hadhoum N, Roth-Guepin G, Quessar A, Platon L, Ouachée-Chardin M, 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 (Paris)* 2020;107(15):S12-7.
- [15] Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297-316.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. [Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)* 2017;104(12S):S43-58.
- [19] Deschamps M, Decot V, Giverne C, Pinturaud M, Vaissié A, Parquet N, et al. [Requirements for academic production of CAR-T cells in accordance with Good Pharmaceutical Practice (GMP). Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)* 2020;107(15):S85-93.
- [20] Chabannon C, Larghero J. Considerations pertaining to cell collection and administration of industry-manufactured autologous CAR-T cells, in relation to French healthcare organization and regulations. *Curr Res Transl Med* 2018;66(2):59-61.
- [21] 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.
- [22] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer (Paris)* 2016;103(11S):S193-7.