

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Ibrahim Yakoub-Agha^{1,2}, Christophe Ferrand³, Yves Chalandon⁴, Caroline Ballot⁵, Cristina Castilla Llorente⁶, Marina Deschamps³, Jordan Gauthier⁷, Myriam Labalette^{2,8}, Jérôme Larghero⁹, Camille Maheux¹⁰, Anne-Sophie Moreau¹¹, Pauline Varlet^{2,8}, Marie-Odile Pétilion¹, Marine Pinturaud¹², Marie Thérèse Rubio^{13,14}, Christian Chabannon^{15,16}

Reçu le 3 octobre 2017

Accepté le 24 octobre 2017

Disponible sur internet le :

1. CHRU de Lille, unité d'allogreffe de CSH, maladies du sang, 59037 Lille, France
2. Université de Lille 2, Inserm U995, LIRIC, 59000 Lille, France
3. Université Bourgogne Franche-Comté (UBFC), Inserm, EFS BFC, UMR1098, interactions hôte-greffon-tumeur-ingénierie cellulaire et génique, 8, rue du Docteur-Jean-François-Xavier-Girod, BP 1937, 25020 Besançon cedex, France
4. Hôpitaux universitaires de Genève, faculté de médecine de Genève, service d'hématologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève, Suisse
5. EFS Nord de France, laboratoire de thérapie cellulaire et banque de sang placentaire, site de Lille-Belfort, 59000 Lille, France
6. Institut Gustave-Roussy, unité de transplantation des cellules souches, département d'hématologie, 114, rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
7. Fred Hutchinson cancer research center, clinical research division, 1100, Fairview avenue N, Seattle, WA 98109, États-Unis
8. CHRU de Lille, laboratoire d'immunologie, 59037 Lille, France
9. AP-HP, hôpital Saint-Louis, centre d'investigation clinique en biothérapies CBT501, unité de thérapie cellulaire, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
10. AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, unité thérapie cellulaire, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
11. CHU de Lille, hôpital Salengro, centre de réanimation, rue Émile-Lainé, 59000 Lille, France
12. CHU de Lille, institut de pharmacie, rue Philippe-Marache, 59037 Lille, France
13. CHRU de Nancy, hôpital Barbois, service d'hématologie, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France
14. Biopole de l'université de Lorraine, CNRS UMR 7563, IMoPa, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France
15. Aix-Marseille université, Inserm CBT-1409, institut Paoli-Calmettes, centre de thérapie cellulaire, unité de transplantation et de thérapie cellulaire, département de biologie du cancer, 13273 Marseille cedex 9, France
16. EBMT cell therapy & immunobiology working party (CTIWP), 08005 Barcelone, Espagne

I. Yakoub-Agha, C. Ferrand, Y. Chalandon, C. Ballot, C. Castilla Llorente, M. Deschamps, et al.

Mots clés

CAR T-cells
Pharmacie
Thérapie cellulaire

Keywords

CAR T-cells
Pharmacy
Cell therapy

Correspondance :

Christian Chabannon, Aix-Marseille université, Inserm CBT-1409, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France.

Résumé

Les cellules T – autologues ou allogéniques – génétiquement manipulées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (« CAR T-cells ») et reconnaître un antigène exprimé par la population de cellules tumorales, tel que CD19, représentent une nouvelle classe de médicaments appartenant à la catégorie des médicaments de thérapies innovantes tels que définis par le règlement européen 2007-1394, et plus précisément à la sous-catégorie des médicaments de thérapie génique. Bien qu'il s'agisse de thérapies cellulaires, les circuits de production et de délivrance seront différents de ceux des greffons hématopoïétiques pour prendre en compte leur statut de médicament. Les résultats cliniques aujourd'hui disponibles proviennent d'essais cliniques conduits essentiellement aux États-Unis d'Amérique et en Chine. Ils font apparaître une efficacité clinique remarquable dans des pathologies hématologiques avancées, assortie toutefois d'effets secondaires sévères chez une proportion importante de patients. Ces événements indésirables doivent être anticipés et pris en charge dans le cadre d'une coordination parfaite entre l'unité clinique de thérapie cellulaire accueillant le patient en première intention, et l'unité de soins intensifs ou de réanimation médicale correspondante. Le présent atelier a pour but d'identifier les prérequis permettant aux hôpitaux français de s'organiser efficacement pour répondre aux sollicitations de promoteurs industriels d'essais cliniques visant à évaluer des « CAR T-cells ».

Summary

Prerequisite for hematopoietic cellular therapy programs to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Guidelines from the French-speaking Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

CAR T-cells are autologous or allogeneic human lymphocytes that are genetically engineered to express a chimeric antigen receptor targeting an antigen expressed on tumor cells such as CD19. CAR T-cells represent a new class of medicinal products, and belong to the broad category of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), as defined by EC Regulation 2007-1394. Specifically, they are categorized as gene therapy medicinal products. Although CAR T-cells are cellular therapies, the organization for manufacturing and delivery is far different from the one used to deliver hematopoietic cell grafts, for different reasons including their classification as medicinal products. Currently available clinical observations were mostly produced in the context of trials conducted either in the USA or in China. They demonstrate remarkable efficacy for patients presenting advanced or poor-prognosis hematological malignancies, however with severe side effects in a significant proportion of patients. Toxicities can and must be anticipated and dealt with in the context of a full coordination between the clinical cell therapy ward in charge of the patient, and the neighboring intensive care unit. The present workshop aimed at identifying prerequisites to be met in order for French hospitals to get efficiently organized and fulfill sponsors' expectations before initiation of clinical trials designed to investigate CAR T-cells.

chabannonc@ipc.unicancer.fr

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Glossaire

ABM	Agence de la biomédecine. https://www.agence-biomedecine.fr
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. http://ansm.sante.fr
ARS	Agence régionale de santé
BPC	bonnes pratiques cliniques (<i>good clinical practices</i> [GCP])
BPF	bonnes pratiques de fabrication (<i>good manufacturing practices</i> [GMP])
CAR	« chimeric antigen receptor », récepteur chimérique à l'antigène
CAR T-cells	cellules T génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène
CAT	Committee for Advanced Therapies. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
COFRAC	Comité français d'accréditation. https://www.cofrac.fr
CRS	« cytokine release syndrome », syndrome de relargage cytokinique
DASRI	déchets d'activité de soins à risque infectieux
EBMT	European society for Blood and Marrow Transplantation. https://www.ebmt.org/
EMA	European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/
FACT	Foundation for the Accreditation of Cell Therapy. http://www.factwebsite.org
FACT-JACIE Standards	référentiel utilisé pour la démarche d'accréditation FACT (aux États-Unis) ou JACIE (en Europe)
FDA	Food and Drug Administration
HCB	Haut Conseil des biotechnologies. http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr
IDE	infirmier diplômé d'état
IFN	interféron
JACIE	Joint Accreditation Committee for ISCT and EBMT. http://www.jacie.org
MESR	Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
MTI	médicaments de thérapies innovantes (traduction française du terme « advanced therapy medicinal products » [ATMPs]) tels que définis dans le règlement européen CE 2007-1394. Les MTI ont vocation à être commercialisés après obtention d'une autorisation de mise sur le marché centralisée par l'EMA. Ils sont produits par un établissement pharmaceutique. Dans certaines conditions (autorisation par l'ANSM, respect des bonnes pratiques de fabrication par l'établissement producteur autorisé) des MTI expérimentaux peuvent être produits par des établissements de santé en France (ce scénario n'est pas envisagé dans le présent document)
MTI-PP	médicaments de thérapies innovantes produits ponctuellement. Dénomination française pour décrire le régime dérogatoire d'exemption hospitalière (« Hospital exemption ») tel que défini dans le règlement européen CE 2007-1394. Il permet la production, à petite échelle et dans un même état membre, de médicaments expérimentaux répondant aux critères de MTI par un établissement autorisé par l'ANSM
OGM	organisme génétiquement modifié
PUI	pharmacie à usage intérieur
QBD	qualification biologique du don
RIHN	référentiel des actes innovants hors nomenclature
RIPH	recherche impliquant la personne humaine
SFGM-TC	Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire. http://www.sfgm-tc.com
TALEN	« transcription activator-like effector nuclease »
TCR	<i>T-cell receptor</i>
UTC	unité de thérapie cellulaire
ZAC	zone à atmosphère contrôlée

Questions posées

Cet atelier a regroupé des cliniciens hématologistes et réanimateurs, des médecins préleveurs des unités de cytophérèse, des médecins ou pharmaciens biologistes d'unités de thérapie cellulaire, des pharmaciens hospitaliers exerçant en unité de thérapie cellulaire (UTC) ou en pharmacie à usage intérieur (PUI), des biologistes et scientifiques travaillant au développement de thérapies cellulaires et géniques innovantes, des médecins de recherche clinique. Il avait pour but d'identifier les prérequis nécessaires pour préparer l'ouverture au sein d'un centre investigateur d'un essai clinique évaluant un traitement par lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells). Nous nous sommes concentrés sur la situation où les CAR T-cells sont produites industriellement et ont vocation à être

commercialisées, sous réserve de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché centralisée, et d'une négociation favorable au remboursement avec les autorités gouvernementales nationales. Nous avons exclu la situation où les CAR T-cells sont produites comme des médicaments expérimentaux, avec le statut de MTI conformément à la Loi de novembre 2016, ou de MTI-PP, dans le cadre de l'exemption hospitalière définie par le règlement européen CE 2007-1394. Dans ce scénario, les CAR T-cells seraient produites par un établissement autorisé par l'ANSM, à petite échelle pour alimenter un essai clinique de phase I ou II conduit dans un nombre restreint de centres investigateurs dans un même état membre. Les membres du groupe de travail ont considéré que cette situation ne justifiait pas d'une démarche d'harmonisation des pratiques.

Les recommandations vont s'efforcer de répondre aux questions suivantes :

- concernant les services cliniques : quels sont les prérequis permettant d'être préparé à administrer des CAR T-cells, mesurer leur efficacité, détecter et prendre en charge les effets indésirables ? Quels niveaux et mesures d'interactions avec les services de réanimation/soins intensifs doivent être mis en place ? Quel est le rôle d'autres spécialistes d'organe dans la prise en charge des patients recevant des CAR T-cells ?
- concernant les plateaux médicotechniques, quels sont les rôles respectifs et les interactions de l'unité de cytophérèse, l'unité de thérapie cellulaire et de la PUI avec le fabricant commercialisant les CAR T-cells dans le prélèvement, l'expédition, la réception, le stockage, les manipulations, la dispensation, et l'éventuelle destruction de ces médicaments ?
- concernant les laboratoires de biologie médicale ou de bio-monitoring et les plateaux techniques de qualification du don, quels sont les examens de biologie médicale ou de biologie humaine que les laboratoires doivent mettre en œuvre sur la personne prélevée, sur le produit cellulaire collecté et pour le suivi des patients traités par CAR T-cells ?
- quelles sont les missions qui incombent à la direction de la recherche clinique ou assimilé de l'établissement ? Existe-t-il des spécificités – en particulier de nature réglementaire – pour la mise en œuvre de ces essais cliniques ?

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [1]. Néanmoins, à l'inverse des sujets traités lors des précédents ateliers et pour les autres thèmes de la présente édition, le terme « d'harmonisation des pratiques » ne reflète pas ici la réalité. Peu de patients ont été traités en France à l'heure de la rédaction du présent document, du fait d'un faible nombre de centres et d'un nombre limité d'essais cliniques avec CAR T-cells autorisés par l'ANSM à ce jour. Les recommandations de l'atelier sont donc basées sur une revue exhaustive de la littérature incluant l'expérience de centres étrangers, d'une part, et, d'autre part, sur l'expérience de certains centres de la SFGM-TC qui ont travaillé à préparer l'ouverture des premiers protocoles industriels menés en France. L'expérience clinique de la réinjection de CAR T-cells autologues à quelques patients français a été prise en compte. Cette démarche a été complétée par une revue des textes réglementaires et du référentiel FACT-JACIE sur les thérapies cellulaires hématopoïétiques.

État actuel de la question

Introduction

L'immunothérapie constitue l'un des grands axes de développement dans la prise en charge des patients atteints de cancers

ainsi que de certains patients souffrant de maladies auto-immunes. Les médicaments développés incluent des anticorps monoclonaux, des petites molécules ciblées, mais aussi plus récemment des thérapies cellulaires innovantes, dont une partie emprunte à l'expérience et aux procédures utilisées pour les greffes de cellules hématopoïétiques. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) constituait jusqu'à récemment l'approche d'immunothérapie cellulaire la plus utilisée pour traiter des hémopathies malignes, sans toutefois cibler spécifiquement les cellules tumorales. Les médicaments dont l'effet thérapeutique est vectorisé par des cellules, génétiquement modifiées ou non, appartiennent à la catégorie des médicaments de thérapies innovantes (MTI). Ils sont aujourd'hui peu nombreux, et soulèvent des questions inédites par rapport aux médicaments traditionnels dans la définition des circuits de production et de délivrance, mais aussi dans la prise en charge clinique des patients traités. Les CAR T-cells sont réglementairement des médicaments de thérapie génique particulièrement prometteurs compte tenu de leur efficacité démontrée essentiellement à ce jour vis-à-vis d'hémopathies lymphoïdes avancées, et des possibilités de moduler leur spécificité antigénique à façon. Cela permet d'envisager leur usage futur pour des pathologies tumorales très diverses, y compris hors du domaine de l'hématologie. Alors même qu'à ce jour seuls les résultats cliniques issus d'essais cliniques conduits essentiellement aux États-Unis ou en Chine sur des nombres relativement restreints de patients sont disponibles, la question de leur complémentarité ou de leur substitution a fait d'ores et déjà débat [2]. Compte tenu de l'abondante communication scientifique et commerciale décrivant les résultats spectaculaires observés dans différents essais cliniques, il est probable que l'accès à ces traitements soit revendiqué par les patients européens et leurs familles de façon croissante. Le prix de ces traitements n'est pas aujourd'hui connu de façon précise, mais les montants sans précédent avancés par les deux premiers industriels ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché de la Food and Drug Administration (FDA) amènent indubitablement à s'interroger sur l'égalité d'accès à ces traitements, et sur la capacité des systèmes de soins – en particulier des systèmes de soins français et européens – à financer ces dépenses nouvelles. Il est néanmoins vraisemblable que nous assistions rapidement à l'introduction de ces traitements dans l'arsenal de nos stratégies thérapeutiques.

L'application de ces thérapies cellulaires innovantes au-delà des hémopathies malignes peut s'envisager pour de nombreuses néoplasies voire pour des maladies non néoplasiques. Les succès cliniques restent à démontrer, et nécessiteront de résoudre les problèmes d'accessibilité des cellules au site tumoral et d'effets secondaires en dehors de la cible (« off-target ») liés à la lyse de cellules non tumorales exprimant l'antigène cible. Quelques exemples de ces applications potentielles hors du champ des hémopathies sont énumérés ci-dessous :

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

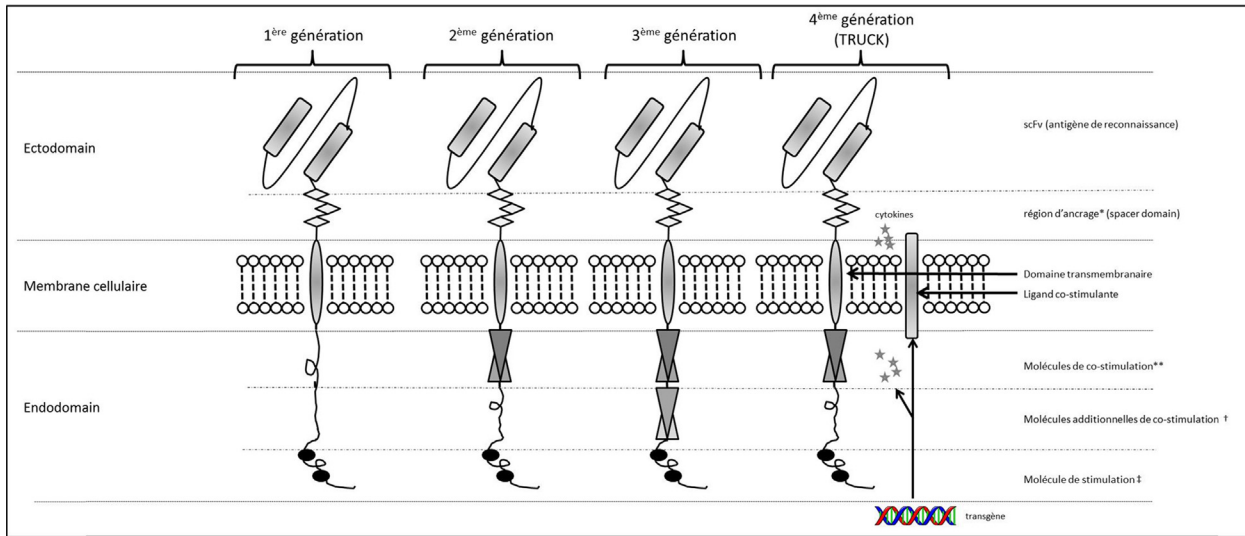


FIGURE 1

Construction des CAR

scFv : *single chain variable fragment* ; * : généralement dérivé de IgG4 ou CD8 ; ** : généralement CD28 ou 4-1BB ; † : présents sur la troisième génération des CARs ; ‡ : généralement CD3ζ.

- cancers solides :
 - pneumologie : cancers pulmonaires et mésothéliomes [3-9],
 - neurologie : glioblastomes, neuroblastomes [10-14],
 - néphrologie/urologie : carcinomes rénaux, cancers de la prostate [15,16],
 - gynécologie : cancers du sein, cancers de l'ovaire [17,18],
 - sarcomes [19], cancers de la tête et cou [20] ;
- maladies auto-immunes [21].

Biologie et ingénierie des CAR T-cells

La modification du récepteur T (TCR) endogène par génie génétique ou l'apport d'un TCR exogène (TCR transgénique, TCRtg) permet de rediriger la spécificité des lymphocytes T envers un antigène cible, et d'améliorer l'efficacité de la réponse cytotoxique vis-à-vis des cellules exprimant cet antigène. À la fin des années 1980, Gross et al. [22] ont démontré qu'il était possible de coupler la partie variable des gènes codant pour une immunoglobuline avec la partie constante du TCR, produisant un récepteur chimérique à l'antigène (CAR). Ce récepteur CAR présente l'avantage d'être CMH non restreint, d'une affinité antigène-anticorps plus forte que celle de l'interaction classique TCR/CMH-antigène, avec toutefois l'inconvénient que l'antigène ciblé doit être exprimé à la surface membranaire, alors qu'il peut être intracellulaire et appretté de manière à être présenté par le CMH pour sa reconnaissance par le TCR.

La partie extracellulaire du CAR est constituée par l'association, via une région charnière, des gènes codant le domaine variable (VDJ) de la chaîne lourde (VH) avec ceux (VJ) de la

chaîne légère (VL) d'une immunoglobuline. Cette association conduit à une protéine linéaire articulée (*single chain fragment variable* [scFv]) associée avec la portion intracytoplasmique du TCR, transductrice du signal d'activation. Cette association a conduit, au fil des évolutions à 3 types et quatre premières générations de CAR (figure 1) [23] :

- ceux de 1^{re} génération (CD3z) couplant le CAR et CD3z via la partie transmembranaire de CD8α ;
- ceux de 2^e génération (CD28/4-1BB-CD3z) avec l'ajout de gènes codant pour le signal de costimulation CD28 ou 4-1BB (CD137), permettant d'amplifier la stimulation des CAR T-cells ;
- ceux de 3^e génération (CD28/Ox40/CD3z) améliorent la survie des CAR T-cells grâce à l'ajout des gènes *Ox40* (CD134) ou *ICOS* ;
- ceux de 4^e génération (« TRUCKS » ou « armored CARs ») combinent un CAR de seconde génération à l'expression par exemple d'une cytokine pro-inflammatoire (telle que l'IL-12) ;
- enfin, actuellement limité au domaine de la recherche expérimentale, on peut mentionner les CAR T-cells bispécifiques (dual ou tandem CAR T-cells) qui sont activables sous certaines conditions (conditionnels, Go-CART, iCARs...).

En l'état actuel des expérimentations cliniques, les CAR T-cells sont généralement produits à partir des lymphocytes T du patient (autologues). Il est cependant possible de produire des CAR T-cells allogéniques à partir des lymphocytes T d'un donneur, ouvrant la perspective de préparer des produits médicaux dérivés d'une tierce partie qui présentent l'avantage

TABLEAU I

Résultats des principales études avec CAR T-cells CD19 autologues dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

Équipe/Référence biblio et des essais cliniques	Nom/caractéristique CAR	Population	Lymphodéplétion	Taux et durée de Réponse	Toxicité
Children's hospital Philadelphia [29,41]	CTL019 4-1BB-CD3z	Pédiatrique <i>n</i> = 53	Au choix de l'investigateur	CR : 94 % RFS à 12 mois : 45 % OS à 12 mois : 78 %	CRS : 90 % (28 % grade 3-4) Neurotoxicité : 43 %
ELIANA trial [51]	CTL019 4-1BB-CD3z	Pédiatrique Réfractaires (> 5 % blastes) <i>n</i> = 68	Fludarabine (Flu) + Cyclophosphamide (Cy)	RC MRD-négative : 83 % RFS à 6 mois : 75 % OS à 1 an : 79 %	CRS : 78 % (48 % grade 3-4) Neurotoxicité Grade 3 : 15 %
Seattle Children's Hospital [52]	JCAR017 4-1BB-CD3z	Pédiatrique et adulte <i>n</i> = 45	Cy 2-4 g/m ² ± Flu 30 mg/m ² × 4	RC MRD-négative : 93 %	CRS : 93 % (23 % grade 3-4) Neurotoxicité : 49 % (21 % grade 3-4)
Memorial Sloan Kettering [53]	JCAR015 CD28-CD3z	Adulte En RC morphologique (< 5 % blastes) ou MRD+ <i>n</i> = 51	Cy à fortes doses (2-3 g/m ²)	RC 77 % (RC morpho) à 95 % (MRD+) Médian EFS : non atteinte (MRD+) vs 6,3 mois (RC morpho) (<i>p</i> = 0,005)	CRS Grade 3-4 = 21 % Neurotoxicité non rapportée
NIH/NCI [36]	CD28-CD3z	Jeunes adultes et pédiatrique <i>n</i> = 39	Flu 25 mg/m ² × 3 + Cy 900 mg/m ²	RC : 59 % RFS à 18 mois : 45,5 %	CRS Grade 4 jusqu'à 16 % Neurotoxicité : 28 %
Fred Hutchinson Cancer Research Center [54]	JCAR014 4-1BB-CD3z	Adulte <i>n</i> = 29	Cy 60 mg/kg Ou Flu 25 mg/m ² × 3 + Cy 60 mg/kg	RC : 83 % (Cy seul) RC = 100 % (Flu + Cy) ; RC MRD- : 86 %	CRS : 83 % CRS Grade 3-5 : 23 % (1 décès) Neurotoxicité Grade 3-4 : 50 %
HYLDH/Shanghai [55]	4-1BB-CD3z	Pédiatrique et adulte Rechute/Réfractaire/MRD + <i>n</i> = 51	Flu 30 mg/m ² × 3 + Cy 250 mg/m ² /j × 3	RC chez les patients R/R : 90 % RC chez les MRD+ : 100 %	CRS : 100 % CRS Grade 5 : 4 % Neurotoxicité Grade 3-4 : 16 % (R/R)
Étude multicentrique chinoise [56]	4SCAR19 CD3z-CD28-4-1BB-CD27 +iCasp9	Pédiatrique et adulte <i>n</i> = 125 Cohort 1 : < 50 % blastes médullaires (<i>n</i> = 69) Cohort 2 : ≥ 50 % blastes (<i>n</i> = 33)	Cy ou Flu-Cy	RC Cohort 1 : 91,3 % RC Cohort 2 : 75,8 %	CRS : 74 % CRS Grade 3-4 : 2,5 % Neurotoxicité non rapportée

CAR : chimeric antigen receptor ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; Cy : cyclophosphamide ; EHA : European Association of Hematology ; Flu : fludarabine ; MRD : minimal residual disease ; RC : rémission complète ; OS : overall survival ; ASH : American Society of Hematology ; NIH : National Institute of Health ; NCI : National Cancer Institute ; RFS : relapse-free survival ; CRS : cytokine release syndrome ; HYLDH : Hebei Yanda Lu Daopei Hospital.

Pour citer cet article : Yakoub-Agha I, et al. Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (2017), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.017>

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

TABLEAU II

Résultats des principales études avec CAR T-cells autologues dans les LNH, LLC et myélome

Équipe/Référence biblio et des essais cliniques	Nom/caractéristique CAR	Population	Lymphodéplétion	Taux et durée de Réponse	Toxicité
NIH/NCI [57]	CD19 CD28-CD3z	LNH-B n = 22	Flu 25 mg/m ² × 5 + Cy 60 mg/kg × 1-2	RC : 55 % RP : 18 %	Fièvre : 91 % Neurotoxicité Grade 3-4 : 55 %
Fred Hutchinson Cancer Research Center [58]	JCAR014 4-1BB-CD3z	LNH-B n = 32	Flu 25 mg/m ² × 3 + Cy 60 mg/kg	RC : 33 %	CRS sévère : 13 % Neurotoxicité Grade ≥ 3 : 28 %
JULIET trial [59]	CTL019 4-1BB-CD3z	DLBCL n = 141	Flu 25 mg/m ² × 3 + Cy 250 mg/m ² × 3 Ou bendamustine 90 mg/m ² × 2	RC : 43 % RP : 16 % RC à 3 mois : 37 % PR à 3 mois : 8 %	CRS : 57 % Neurotoxicité Grade 3-4 : 13 %
ZUMA-1 [64] Mis à jour ASH 2016 (LBA-6)	KTE-C19	LNH agressifs n = 111	Cyclophosphamide (500 mg/m ²) et fludarabine (30 mg/m ²) × 3	ORR : 76 % RC : 47 % RP : 29 %	CRS Grade 3-4 : 20 % Neurotoxicité : 29 % Un décès rapporté (syndrome d'activation macrophagique)
TRANSCEND trial [60]	JCAR017 4-1BB-CD3z	LNH en rechute/réfractaire n = 67	Flu + Cy	CR : 52 % CR à 3 mois : 39 %	CRS Grade 3-4 : 2 % Neurotoxicité Grade 3-4 : 16 %
University of Pennsylvania [45]	CTL019 4-1BB-CD3z	LLC n = 14	Au choix de l'investigateur	RC MRD- : 28 % PR : 28 % Médiane RFS : 7 mois	CRS : 64 % (43 % grade 3-4) Neurotoxicité : 43 %
Fred Hutchinson Cancer Research Center [61]	JCAR014 4-1BB-CD3z	LLC n = 24	Cy ± Flu	ORR à 1 mois : 71 % RC MRD-negative : 4/24 patients	CRS : 83 % (8 % grade 3-4) Neurotoxicité : 33 % (25 % grade 3-5)
LEGEND-2 trial Xi'an Jiaotong University [62]	BCMA 4-1BB-CD3z	Myélome n = 22	Cy 300 mg/m ² × 3	ORR : 100 % RC MRD-negative : 27 % VGPR : 64 %	CRS : 74 % (14 % grade 3-4) Pas de neurotoxicité rapportée
NIH/NCI [63]	BCMA 4-1BB-CD3z	Myélome n = 12	Flu 30 mg/m ² × 3 + Cy 300 mg/m ² × 3	ORR : 30 % RC : 1 patient VGPR : 2 patients	Probable CRS dans 50 % Pas de neurotoxicité rapportée

CAR : chimeric antigen receptor ; ASCO : American Society of Clinical Oncology ; Cy : cyclophosphamide ; DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma ; MCL : mantle cell lymphoma, FL : follicular lymphoma ; Flu : fludarabine ; MRD : minimal residual disease ; RC : rémission complète ; RP : réponse partielle, VGPR : very good partial response ; OS : overall survival ; ASH : American Society of Hematology ; NIH : National Institute of Health ; NCI : National Cancer Institute ; OOR : objective response rate, RFS : relapse-free survival ; CRS : cytokine release syndrome.

d'être immédiatement disponibles (« off-the-shelf ») et dont la production n'est pas limitée par une lymphopénie profonde, contrairement à ce qui peut être observé chez certains patients. Les lymphocytes T autologues ou allogéniques sont isolés à partir de cellules mononucléées sanguines autologues ou allogéniques prélevées par cytophèrese. Communément, après activation CD3/CD28 ex-vivo, en présence de cytokines, IL-2, IL-7 ou IL-15, les lymphocytes T immuno-sélectionnés sont transduits par

voie rétro- ou lentivirale ou grâce à des systèmes non viraux (sleeping beauty) [24]. Les lymphocytes T sont ensuite amplifiés avant d'être administrés au patient. Dans le cas d'un donneur allogénique, le TCR endogène peut être éliminé par des systèmes de knock-out cellulaire de type TALEN ou CRISPR-Cas9 [25,26] ; ces systèmes peuvent également être sécurisés par des systèmes de gène suicide afin de limiter leur alloréactivité potentielle après administration chez le receveur.

Les CAR T-cells sont le plus souvent administrés après un conditionnement utilisant des drogues induisant une lymphopénie (cyclophosphamide, fludarabine), situation reconnue comme étant associée à une augmentation de la production d'IL-7 et IL-15 et favorisant l'expansion homéostatique in vivo des lymphocytes administrés [27,28].

Efficacité des traitements par CAR T-cells

Les premiers résultats cliniques d'efficacité des CAR T-cells ont été présentés par l'équipe de Philadelphie dès 2013. La première étude réalisée avec des CAR T-cells ciblant l'antigène CD19 a été menée dans des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) réfractaires de l'enfant avec l'obtention de remissions complètes dans plus de 90 % des cas, dont une part est restée prolongée [29]. Ces résultats impressionnants en termes de taux de réponse ont été depuis confirmés par d'autres groupes, notamment américains et chinois (*tableau I*). À ce jour, plus de 400 cas de LAL à un stade avancé (en rechute, réfractaire et/ou avec persistance d'une maladie résiduelle détectable à niveau élevé) traités par des CAR T-cells chez des patients pédiatriques et adultes ont été rapportés. Les taux de réponse varient entre 59 et 100 % avec une durée médiane de réponse variable d'une étude à l'autre entre 6 mois et 18 mois (*tableau I*).

Les CAR T-cells anti-CD19 ont également été utilisés dans le traitement des hémopathies lymphoïdes de phénotype plus différencié (Lymphomes, leucémies lymphoïdes chroniques) à des stades avancés, en rechute et/ou réfractaires. Le *tableau II* résume les résultats des séries les plus significatives à ce jour. Les taux de réponses objectives (RC et PR) varient entre 33 et 73 %. Des CAR T-cells ciblant d'autres antigènes membranaires font l'objet de développements : c'est le cas notamment de *B-cell maturation antigen* (BCMA), protéine exprimée par les plasmocytes tumoraux dans le myélome. Le nombre de patients traités reste limité mais les résultats sont prometteurs : dans la série de 22 cas traités en Chine, une réponse objective a été observée dans 100 % des cas, dont 27 % de réponses complètes et 64 % de très bonnes réponses partielles.

Il faut ajouter le développement encore à des phases plus précoces de CAR T-cells anti-CD22 dans les hémopathies lymphoïdes, anti-CD30 dans la maladie de Hodgkin, anti-CD123 ou anti-FLT3 dans les leucémies aiguës myéloblastiques et syndromes myélodysplasiques, et ciblant d'autres antigènes tumoraux exprimés sur certaines tumeurs solides [30].

Toxicité des traitements par CAR T-cells

Les trois complications les plus significatives sur le plan clinique sont [31-33] les suivantes.

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) et les réactions anaphylactiques

Le SLT peut être dû soit à la chimiothérapie de conditionnement avant l'administration des CAR T-cells soit à la toxicité directe des CAR T-cells.

En ce qui concerne les réactions anaphylactiques elles peuvent survenir après la 2^e ou 3^e injection de CAR T-cells.

Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)

Il s'agit de la complication la plus fréquente pouvant survenir après traitement par CAR T-cells. L'incidence varie entre 50 et 100 %, incluant 2 à 50 % de formes sévères (grades 3-4) (*tableaux I et II*). Il existe une relation entre la survenue d'un CRS et le degré d'activation et d'expansion des CAR T-cells après injection. Plusieurs cytokines sont impliquées, dont l'IL-6, l'IL-10, l'IFN, le MCP-1 dont les taux sériques s'élèvent ; il existe aussi une élévation de la CRP et de la ferritine.

Le CRS peut apparaître entre 1 et 14 jours après l'infusion des cellules et durer entre 1 et 10 jours. La première manifestation clinique est la fièvre qui est souvent très élevée (41 °C). Les autres symptômes sont des myalgies, une fatigue, anorexie, une fuite capillaire, une hypotension et/ou une hypoxie. Il peut conduire au décès du patient s'il n'est pas maîtrisé rapidement. Les facteurs de risques qui ont été retrouvés sont la charge tumorale [34-37], la dose de cellules infusées [36-39], le type de construction du CAR, la nature de la cible exprimée à la surface des cellules tumorales, le type de chimiothérapie administré en conditionnement pour la lymphodéplétion [37,40].

La sévérité du CRS est corrélée avec les taux de CRP et d'IL-6 [41] mais augmente également en cas de maladie infectieuse concomitante [39]. Le traitement pour les cas sévères, outre une prise en charge symptomatique, fait intervenir le tocilizumab ou atlizumab, des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-6 et des corticoïdes. Il est important d'être très vigilant et d'assurer une prise en charge immédiate du CRS, notamment en tenant en compte des facteurs de risques, pour prévenir des cas sévères.

Des cas de CRS ont été rapportés après d'autres traitements activant les lymphocytes T tels que les anticorps bispécifiques. Les formes les plus sévères ont été observées après des greffes haplo-identiques de cellules souches périphériques [42-44].

La toxicité neurologique

Les principales manifestations de la toxicité neurologique observée dans les essais avec des CAR T-cells anti-CD19 sont l'apparition de signes d'encéphalopathie ou de crises convulsives. Par ailleurs, les patients peuvent présenter des céphalées, une aphasie, une apraxie, une paralysie faciale, un tremor, des hallucinations ou un délire. L'incidence varie entre 12 et 55 % selon les études [34,36,37,41,45] (*tableaux I et II*). À noter qu'aucune toxicité neurologique n'a été rapportée pour le petit nombre de patients atteints de myélome multiple et traités avec les CAR T-cells anti-BCMA.

Le mécanisme de cette toxicité neurologique n'est pas entièrement élucidé. Les CAR T-cells peuvent pénétrer dans le liquide céphalorachidien ; l'hypothèse émise est qu'il s'agisse d'une toxicité directe des CAR T-cells ou des cytokines inflammatoires produites par les CAR T-cells au niveau du système nerveux

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

central et de la barrière hémato-encéphalique. Une nouvelle hypothèse met en avance une atteinte des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique ainsi que des péricytes, cellules murales localisées au niveau de la membrane basale de l'endothélium des capillaires [46].

La toxicité neurologique peut accompagner un CRS ou apparaître de manière indépendante et retardée. Il n'existe pas de traitement efficace ; le tocilizumab et les corticoïdes n'ont pas une efficacité aussi grande que pour traiter le CRS. Une résolution complète des symptômes neurologiques est rapportée dans grand nombre des cas. Les facteurs prédictifs sont une charge tumorale importante et un taux d'IL-6 élevé à j1 du traitement.

Statut réglementaire

Les CAR T-cells répondent à la définition de MTI telle qu'exposée dans le règlement européen CE 2007-1394, et plus particulièrement à celle de médicament de thérapie génique. La classification a été proposée par le « Committee for Advanced Therapies » (CAT) à l'Agence européenne du médicament (EMA), pendant le processus de développement des premiers médicaments. Elle s'appliquera selon toute vraisemblance à tous les types de CAR T-cells qui seront développés.

Ils contiennent une substance active qui est constituée ou contient un acide nucléique recombinant (ADN), et est administrée dans le but de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique. Leur effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il produit ou au produit de l'expression génique de cette séquence.

Les CAR T-cells sont des médicaments soumis à une autorisation préalable à leur mise sur le marché, dans le cadre d'une procédure centralisée à l'EMA, sur avis du « Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) ».

En tant que médicament, leur fabrication relève de la responsabilité d'un établissement pharmaceutique ; leur dispensation relève de celle d'une PUI.

La Loi n° 2011-302 a introduit les MTI dans le droit français. À l'heure de la rédaction de ce document, l'EMA n'a pas délivré d'AMM pour des CAR T-cells, et aucun médicament de cette catégorie n'est commercialisé en Europe. Les quelques patients traités en France l'ont été dans le cadre d'essais cliniques autorisés par l'ANSM. Il n'est pas certain que les circuits jugés acceptables dans ce contexte soient intégralement ceux qui seront imposés par les tutelles sanitaires à l'étape de commercialisation.

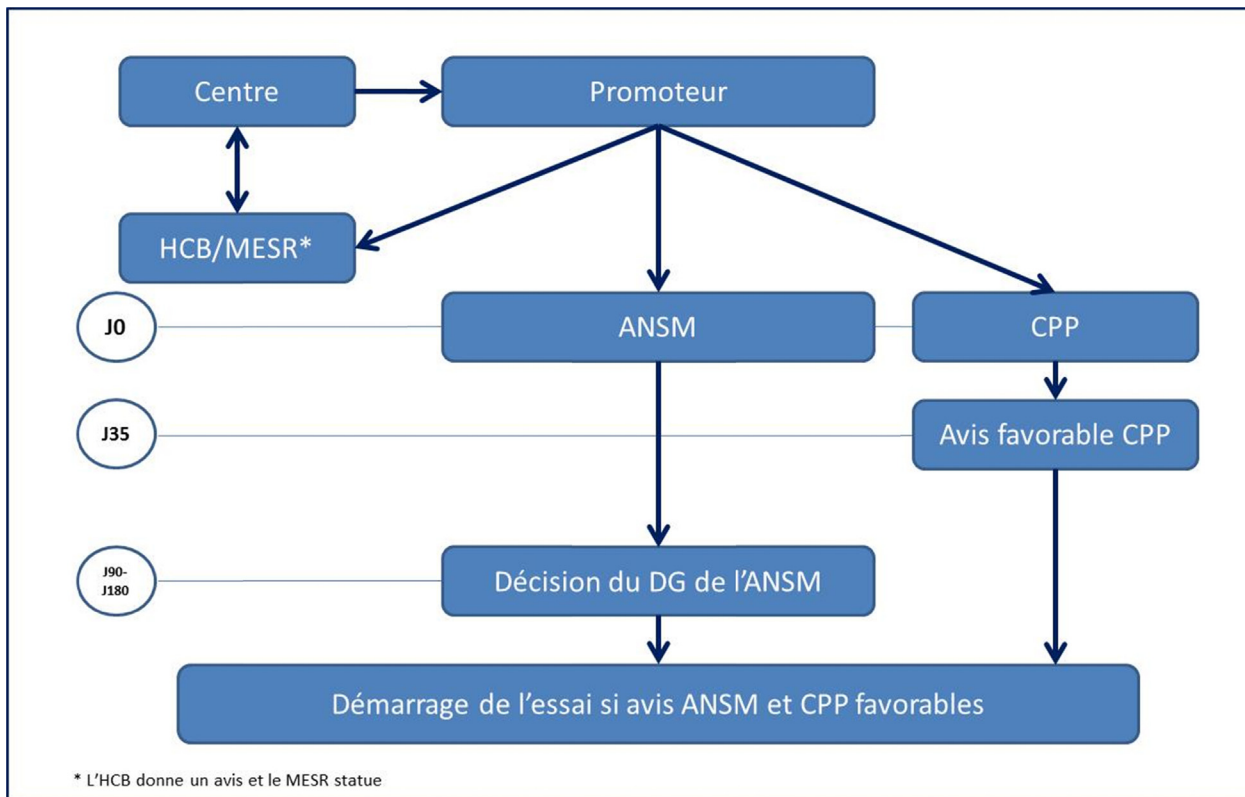


FIGURE 2
Demande d'autorisation d'un essai clinique CAR-T

Réglementairement, les CAR T-cells sont également des « organismes génétiquement modifiés » (OGM). À ce titre, un avis du haut conseil des biotechnologies (HCB) doit être demandé (dossier DUO) afin d'obtenir un arrêté valant agrément d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés à des fins de recherches biomédicales. Ce document émis par le Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche définit le niveau de confinement de l'OGM pour chaque étude : C1 à C4 en fonction du risque estimé pour la santé humaine et pour l'environnement. Le classement est distinct pour l'étape de production assurée par l'établissement pharmaceutique et pour l'établissement de santé responsable de la délivrance. L'arrêté est valable 5 ans et doit faire l'objet d'un renouvellement. Ce classement justifie d'exigences particulières en termes de sécurité, de locaux (chambre du malade et local de manipulation du produit) et d'élimination des déchets telles qu'elles sont définies dans le manuel d'utilisation confinée des OGM en milieu hospitalier [47].

La nature des CAR T-cells introduit des spécificités pratiques très particulières, qui au-delà de leur statut réglementaire de médicament, imposent de définir rapidement certains aspects opérationnels additionnels en concertation avec les tutelles sanitaires. Il s'agit d'une forme paradigmatique de médecine personnalisée, en tout cas pour ce qui concerne les CAR T-cells autologues, chaque médicament étant produit pour un patient et un seul. S'agissant de cellules vivantes préparées à partir d'éléments dérivés du corps humain, les procédés d'inactivation virale ou bactériologique ne sont pas applicables, et par

conséquent la sécurité microbiologique du produit fini repose sur le dépistage clinique et biologique des affections transmissibles et la possibilité de tracer l'origine des cellules chez la personne initialement prélevée. Le produit fini étant une suspension cellulaire cryopréservée, la viabilité des cellules doit être préservée lors de l'étape de transport entre le site de production centralisée et le site d'administration, et pendant la procédure de délivrance et d'administration. Cette expertise et les infrastructures nécessaires sont, à l'époque actuelle, davantage présentes au sein des unités de thérapie cellulaire (UTC) que des PUI. L'effet des CAR T-cells après administration est susceptible de s'exercer pendant plusieurs années chez le receveur, justifiant des exigences attendues de la part des agences réglementaires pour l'organisation d'un suivi à long terme une fois l'autorisation de commercialisation accordée.

Mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine et évaluant les CAR T-cells

Les essais cliniques de MTI (médicaments au sens de la directive 2001/83/CE), doivent être réalisés dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) fixées par la directive 2005/28/CE et le cadre général de la directive 2001/20/CE applicable aux essais cliniques de médicaments humains.

Les particularités des MTI ont justifié la publication de bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI. Elles ne remplacent pas les BPC classiques mais apportent des exigences et adaptations complémentaires à celles-ci. Il s'agit de la Directive 2001/20/CE, de la Directive 2005/28/CE, des documents de référence

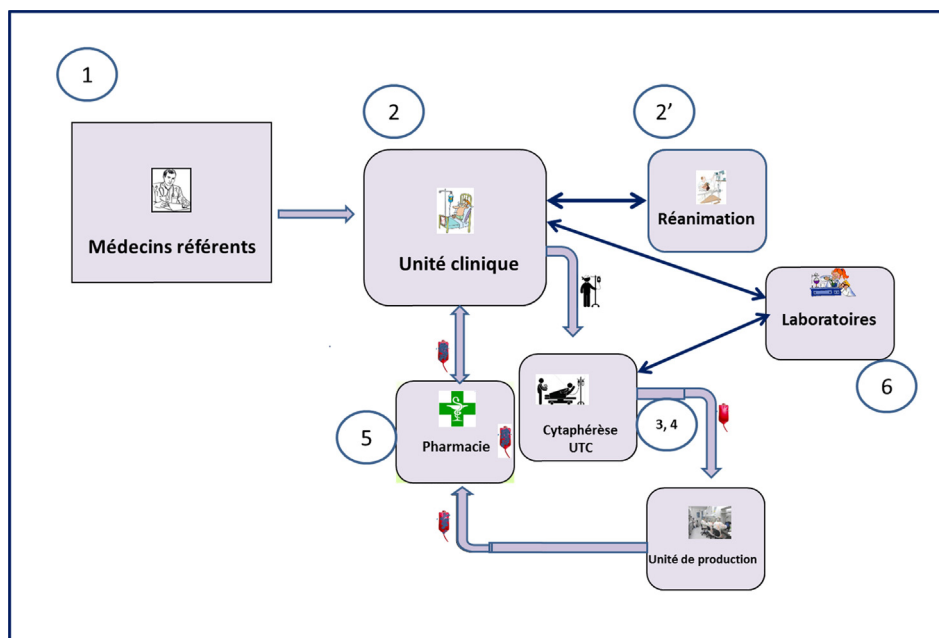


FIGURE 3
Structure d'un programme de thérapie cellulaire par médicament de thérapies innovantes

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

pour les essais cliniques en Europe et des bonnes pratiques spécifiques aux MTI.

La procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les MTI présente quelques différences avec celle des médicaments « classiques ». Elle implique notamment :

- des délais d'évaluations spécifiques entre 90 et 180 jours selon les cas ;
- un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Agence dans les délais réglementaires.

Préalablement au dépôt du dossier de demande d'autorisation de la recherche auprès de l'ANSM, deux avis du HCB sont requis pour les MTI qui sont également des OGM, ce qui est le cas des CAR T-cells :

- l'avis de classement du médicament de thérapie génique et les mesures de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation. Ce premier avis est sollicité par le promoteur de l'essai. Il doit précéder la demande d'autorisation de l'essai clinique, cet avis étant à joindre au dossier ;
- l'agrément des sites impliqués dans l'essai clinique et la durée des mesures de confinement à laquelle le patient devra être soumis après inoculation du produit de thérapie génique.

La [figure 2](#) décrit les étapes nécessaires à la demande d'un essai clinique évaluant un CAR T-cells.

État des lieux des pratiques cliniques

Il s'agit de nouvelles approches thérapeutiques qui nécessitent un double apprentissage :

- l'organisation des circuits permettant la production et la dispensation de cette nouvelle classe de médicaments, prenant en compte leur statut réglementaire de médicament, mais aussi les nécessaires interactions entre les infrastructures opérant au sein d'établissements de santé (hôpitaux ou EFS) et l'établissement pharmaceutique producteur, y compris lorsque celui-ci est localisé à l'étranger. Aux étapes de réception, de stockage et de dispensation, les rôles, responsabilités et contributions respectifs de l'unité de thérapie cellulaire autorisée à conserver et distribuer des préparations de thérapie cellulaire cryopréservées, et de la PUI, réglementairement responsable de la dispensation des médicaments aux patients hospitalisés, sont à définir. En l'état actuel des infrastructures hospitalières françaises et européennes, les PUI disposent en effet rarement d'installations de cryobiologie sécurisées nécessaires pour l'éventuel stockage transitoire des CAR T-cells (extraites du *dry-shipper* ayant servi au transport et transférées dans un récipient cryogénique télésurveillé) qui sont distribuées par l'établissement producteur sous la forme d'une suspension de cellules viables cryopréservées en poches souples, donc très similaires aux greffons hématopoïétiques ;
- la prise en charge clinique des toxicités spécifiques et souvent sévères survenant après administration des CAR T-cells. Leur sévérité, leur fréquence, leur imprévisibilité et leur substratum

immunologique suggèrent que les patients puissent bénéficier de l'organisation existante des programmes de greffe de cellules hématopoïétiques, telle qu'elle est sanctionnée par l'accréditation JACIE, en particulier l'interaction très structurée entre unité de greffes et unité de soins intensifs/réanimation (voir standard B2.6 du référentiel FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy v6.01) [48].

L'expérience clinique est à ce jour limitée au sein des hôpitaux de la France et des pays européens.

Organisation d'un programme hospitalier prétendant à l'administration de médicaments de thérapie génique de type CAR T-cells

L'administration de CAR T-cells nécessite l'interaction fortement coordonnée de multiples acteurs appartenant à des infrastructures distinctes au sein d'établissements de santé pour assurer au mieux l'efficacité du médicament et la sécurité du patient ([figure 3](#)) :

- des médecins référents pour identifier les malades justifiant d'une telle thérapie en fonction des critères d'inclusion/exclusion de la RIPH ou des termes de l'AMM et du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à venir. Il va de soi que la validation de l'indication par une réunion de concertation pluridisciplinaire – au-delà de sa légalité – est particulièrement indispensable dans ce contexte (médecins greffeurs, hématologues, cancérologues, spécialistes d'organes...). L'équipe médicale pluridisciplinaire est également chargée d'assurer l'évaluation de la réponse au traitement ;
- une équipe et des infrastructures cliniques dont beaucoup de caractéristiques empruntent à l'organisation des programmes de greffes de cellules hématopoïétiques :
 - une équipe médicale et paramédicale avec une expertise dans le domaine de la thérapie cellulaire et de la prise en charge des réactions immunologiques aiguës,
 - des réanimateurs spécialisés compétents dans la prise en charge des complications spécifiques des CAR T-cells,
 - des spécialistes d'organe référents pour le management des complications spécifiques, notamment neurologiques,
 - des procédures établies pour organiser les prélèvements et la réinjection des cellules autologues et allogéniques, fraîches ou congelées. Selon les sites, la procédure standard d'administration d'un greffon de cellules hématopoïétiques cryopréservé peut être réalisée soit au lit du malade, soit au sein de l'unité de thérapie cellulaire avant transfert immédiat du produit cellulaire décongelé vers l'unité de soins ;
- une unité de prélèvement cellulaire (unité de cytophérèse) autorisée par la tutelle sanitaire régionale (ARS), conformément à l'Arrêté du 14 septembre 2009 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation ou la demande de renouvellement d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques ;

- une unité (ou laboratoire) de thérapie cellulaire disposant d'une autorisation d'établissement valide émise par la tutelle sanitaire nationale (ANSM), conformément à l'Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits ;
 - une PUI (pharmacie hospitalière) ;
 - un laboratoire de biologie médicale ou un laboratoire de qualification biologique du don (QBD) accrédité par le COFRAC selon le référentiel ISO 15189 qui réalisera les examens de biologie médicale permettant en particulier le dépistage des affections transmissibles sur la personne prélevée en conformité avec la réglementation sur les prélèvements d'éléments dérivés du corps humains à finalité thérapeutique ;
 - un laboratoire de recherche ou de bio-monitoring qui aura idéalement mis en place une démarche de management de la qualité lui permettant de prétendre à une certification ou une accréditation selon un référentiel pertinent, pour assurer l'immuno-monitoring et le suivi de la maladie résiduelle post-traitement par CAR T-cells.
- les personnels médicaux et paramédicaux doivent avoir l'expérience documentée de la prise en charge de patients présentant des complications immunologiques aiguës susceptibles d'engager le pronostic vital dans un délai bref ;
 - un médecin hématologiste spécialiste joignable 24h/24 par l'unité de soins ;
 - compte tenu des délais de survenue des CRS rapportés dans la littérature, hospitalisation minimale pour 14 jours pour les CAR T-cells autologues ciblant CD19. En fonction de la configuration de l'hôpital (structure pavillonnaire vs bâtiments en étages) et du degré de proximité géographique entre le service d'hématologie clinique ou d'allogreffe de cellules hématopoïétiques, d'une part, le service de réanimation ou de soins intensifs, d'autre part, une hospitalisation d'emblée en unité de réanimation ou de soins intensifs pourra être envisagée ;
 - hospitalisation en chambre protégée et soins de support appropriés pour les patients en aplasie ;
 - organisation permettant une évaluation périodique et systématique par un médecin réanimateur permettant une intervention préemptive en cas de survenue de signes d'alerte cliniques ou biologiques et l'intervention immédiate d'un médecin réanimateur connaissant les complications spécifiques de ces traitements en cas d'événement indésirable avéré ;
 - disponibilité du tocilizumab (ou autre médicament susceptible d'atténuer les effets secondaires selon exigences du promoteur et spécificité du médicament CAR T-cells) à la pharmacie de l'établissement avec une dotation dans l'unité de soins disponible immédiatement ;
 - information des personnels sur la nature et les risques/absence de risques pour l'environnement/les opérateurs associés à l'administration des CAR T-cells qui sont des OGM (cf. manuel d'utilisation confinée des OGM en milieu) [47].

L'ensemble de ces compétences et expertises est réuni au sein des unités cliniques de greffes de cellules hématopoïétiques allogéniques, et leur bonne coordination est sanctionnée par l'accréditation JACIE. Pour les unités de greffes de cellules hématopoïétiques autologues sans activité de greffe allogénique, mais qui répondent aux critères ci-dessus, une collaboration étroite avec une unité de greffes allogéniques proche est recommandée. Ceci est d'autant plus justifié que le traitement par CAR T-cells peut nécessiter, plus au moins rapidement la consolidation par une allogreffe de CSH. Cette dernière peut être indiquée lorsque les CAR T-cells sont utilisés en tant que « passerelle » vers une allogreffe ou en cas d'apparition de cytopénies profondes et prolongées par toxicité « off target » des CAR T-cells.

Unité de cytophère

Nous proposons les recommandations suivantes, constituant des prérequis a minima susceptibles d'être complétés par des exigences spécifiques à chaque protocole et chaque CAR T-cells :

Recommandations de l'atelier

Une unité clinique de greffe de cellules hématopoïétiques accréditée selon la version en vigueur du référentiel FACT-JACIE

Pour la prise en charge clinique, nous proposons les recommandations suivantes, constituant des prérequis a minima susceptibles d'être complétés par des exigences spécifiques à chaque protocole et chaque type de CAR T-cells (toxicités susceptibles de varier en fonction de l'antigène tumoral ciblé et de la pathologie candidate) :

- certificat d'accréditation JACIE en cours de validité. Le comité JACIE travaille sur l'implémentation à la prochaine édition du référentiel FACT-JACIE, d'une section qui sera spécifiquement dédiée à la prise en charge des immunothérapies, comme FACT l'a déjà mis en place dans son aire d'influence ;
- administration dans le cadre d'une hospitalisation au sein d'une unité de soins où le rapport entre personnel infirmier et nombre de patients est compatible avec le monitoring continu d'un patient pouvant développer des complications (idéalement 1 IDE/4 patients) [49] ;
- les personnels médicaux et paramédicaux doivent avoir l'expérience documentée de l'administration de combinaisons de médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs ;
- les personnels médicaux et paramédicaux doivent avoir l'expérience documentée de l'administration de produits de thérapie cellulaire précédemment cryopréservés (Standard B3.7, B3.7.3.3, 3.7.4.3 du référentiel FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy v6.01) ;

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

- certificat d'accréditation JACIE en cours de validité ;
- autorisation de prélèvement de cellules hématopoïétiques (ARS) ;
- certificats de validation/maintenance des séparateurs de cellules utilisés, et matériels ancillaires (soudeuses de tubulures) ;
- preuves de la formation initiale et continue/revalidation des compétences pour les personnels (IDE) effectuant les prélèvements pour les adultes, et le cas échéant pour des enfants de petit poids (< 15 kg) ;
- certificats d'accréditation selon le référentiel ISO 15189 (COFRAC) des laboratoires de biologie médicale assurant l'exécution des examens sérologiques et moléculaires permettant le dépistage d'affections transmissibles chez la personne à prélever.

Unité de thérapie cellulaire

Nous proposons les recommandations suivantes, constituant des prérequis minima susceptibles d'être complétés par des exigences spécifiques à chaque protocole et chaque CAR T-cells :

- certificat d'accréditation JACIE en cours de validité ;
- autorisation d'établissement en cours de validité accordée par l'ANSM ;
- certificats d'accréditation selon le référentiel ISO 15189 (COFRAC) ou de la pharmacopée Européenne des laboratoires de biologie médicale assurant l'exécution des examens de biologie permettant la numération des cellules nucléées, des sous-populations par cytométrie en flux, et des examens microbiologiques sur les produits cellulaires collectés ;
- décrire l'organisation conjointe et les responsabilités respectives de l'UTC et de la PUI à la phase de réception, stockage et délivrance si la PUI ne dispose pas d'une installation propre de cryobiologie sécurisée. L'organisation doit respecter les exigences réglementaires tout en tirant parti avec pragmatisme des infrastructures et compétences usuellement présentes au sein des UTC pour assurer la qualité des CAR T-cells jusqu'à leur administration au patient.

Pharmacie

Dans l'attente de recommandations explicites des autorités sanitaires, et en particulier de l'ANSM, l'organisation des circuits est proposée de la façon suivante :

- la PUI est responsable de valider les étapes de réception, stockage, préparation le cas échéant et dispensation du médicament ;
- la réception d'un *dry-shipper* doit être réalisée par du personnel formé et effectuée grâce à l'étiquetage à l'extérieur du *dry-shipper* ;
- en cas de stockage transitoire en *dry-shipper* dans les locaux de la PUI ou dans les locaux de l'unité de soins, ces locaux doivent être adaptés (ventilés, accès sécurisés, signalisation appropriée...) et les personnels formés et équipés pour manipuler ces récipients. La copie du certificat

de validation du *dry-shipper* mentionnant l'autonomie doit être fournie ;

- la délivrance est assurée en suivant les recommandations du promoteur et du HCB. Selon les cas, la décongélation d'un produit cryopréservé pourra être assurée au lit du patient ou au sein de la PUI ou au sein d'une UTC partenaire (dans ce dernier cas, dans le cadre d'une convention ; voir plus bas). Le promoteur devra fournir une procédure détaillée de décongélation mentionnant les modalités et les délais à respecter ;
- en cas de manipulation autre qu'une simple décongélation (habituellement non autorisée ou non recommandée par le promoteur de l'essai clinique et fabricant des CAR T-cells), celle-ci s'effectue dans des locaux de type zone d'activité contrôlée (ZAC) sous poste de sécurité microbiologique (PSM), en respectant les contraintes environnementales et opérationnelles de ces locaux, avec des personnels formés au travail dans ces zones et aux manipulations à effectuer conformément aux recommandations du laboratoire pharmaceutique fabricant :
 - soit dans les locaux propres à la PUI si ces locaux existent, en faisant appel à du personnel formé,
 - soit dans le cadre d'une convention validée par l'ARS, par délégation dans les locaux d'une UTC partenaire ;
- transport jusqu'au site d'administration :
 - transport d'un produit cryopréservé en *dry-shipper* conformément à la réglementation en vigueur relative au transport de matières dangereuses (azote) et de matières infectieuses, en cas de transport par la route entre la PUI ou l'UTC et l'unité clinique de greffe de cellules hématopoïétiques,
 - transport d'un produit décongelé selon les recommandations du promoteur,
 - dans tous les cas, le transport devra être conforme aux exigences du promoteur et de la classification du risque OGM par le HCB en termes d'emballage et d'étiquetage (emballage faisant apparaître le risque biologique). Le personnel responsable du transport devra être dédié et formé, une traçabilité de la température et des délais de transport devra être réalisée ;
- les unités thérapeutiques (poches ou seringues ou tubes) non utilisées sont retournées au promoteur ou détruites suivant les procédures du promoteur et les recommandations du HCB, ainsi que les déchets de préparation le cas échéant : [47] inactivation préalable obligatoire pour les classes C1 et C2, par inactivation chimique ou physique (autoclavage). Les déchets inactivés sont ensuite éliminés par la filière DASRI, avec traçabilité de l'élimination des déchets par un sous-traitant spécialisé le cas échéant ;
- disponibilité du tocilizumab (ou autre médicament susceptible d'atténuer les effets secondaires selon exigences du promoteur) à la pharmacie avec une dotation dans l'unité de soins disponible immédiatement.

Bio-monitoring des patients traités par CAR T-cells

- dans le cas où le protocole prévoit un monitoring spécifique et centralisé, l'organisation doit permettre de répondre aux exigences du promoteur (réalisation des étapes pré-analytiques, expédition des échantillons vers les laboratoires centraux destinataires) ;
- suivi de la maladie résiduelle : conformément aux protocoles institutionnels de l'établissement ;
- suivi de la population de CAR T-cells injectés : en l'absence de test IVD commercialisé ou de test compagnon proposé par l'industriel, les laboratoires d'immunologie peuvent mettre en œuvre des techniques (cytométrie en flux, qPCR) permettant de suivre l'évolution in vivo de la population cellulaire administrée ;
- suivi de la toxicité : dosage de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IFN gamma, IL10...). En l'absence de consensus sur le timing et la fréquence des points de mesure, sur les seuils déclenchant une action thérapeutique, et sauf exigences spécifiques du promoteur, il appartient au laboratoire local de décider d'un protocole. S'agissant d'actes de biologie innovants et évolutifs, ils ne sont pas inscrits au répertoire des actes de biologie, mais peuvent être inclus dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), ce qui permet d'explorer la possibilité d'accéder aux financements correspondants ;
- la constitution prospective d'une biobanque d'échantillons sanguins pour cette cohorte de patients est encouragée.

Questions résiduelles

Les interactions entre professionnels et autorités de santé seront fondamentales dans un avenir proche pour bien définir les conditions d'accès et d'administration de ces médicaments, et leur financement, pour garantir efficacité et sécurité des patients :

- la notion de « centres autorisés ou habilités » si elle est établie devra trouver une traduction réglementaire. Elle apparaît dans la communication de la FDA et de Novartis suite à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de Kymriah™. Sa finalité : sécurité du patient ou contrôle des dépenses, devra être précisée ;

- la validation par les tutelles des circuits définitifs de production et de délivrance, à l'étape de commercialisation est attendue, et permettra d'évaluer les différences par rapport aux circuits mis en place dans le cadre des essais cliniques ;
- le prélèvement va-t-il rester de la responsabilité des établissements de santé, ou les industriels seront-ils autorisés à mettre en place leurs propres structures de prélèvements pour maîtriser toute la procédure ?
- le financement de ces innovations est un sujet en soi, mais les informations peu nombreuses aujourd'hui disponibles soulèvent, si elles sont confirmées, un problème majeur de « toxicité financière » pour notre système de soins, et d'accès individuel équitable pour les patients et leurs familles [50] ;
- le modèle proposé pour la prise en charge en hématologie sera-t-il valide pour la prise en charge en oncologie, si l'efficacité démontrée vis-à-vis d'hémopathies malignes venait à être reproduite pour certaines tumeurs solides, ce qui n'est pas le cas à l'heure de la rédaction de ce manuscrit ?
- les aspects éthiques relatifs à la commercialisation de médicaments préparés à partir d'éléments dérivés du corps humain, particulièrement si allogéniques sont aujourd'hui largement ignorés ou occultés. Il est du rôle de sociétés savantes comme la SFGM-TC de communiquer et informer sur ces sujets et d'amener nos tutelles, en particulier l'agence de la biomédecine (ABM) à se saisir de cette question ;
- s'agissant de produits médicamenteux contenant des cellules vivantes et génétiquement modifiées, susceptibles de perdurer pendant des mois voire des années dans l'organisme du receveur, l'organisation du suivi à long terme des patients traités sera vraisemblablement une exigence des tutelles sanitaires (15 ans ?). Le rôle des registres nationaux et internationaux tels que celui de l'EBMT sera à préciser.

Déclaration de liens d'intérêts : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZ PHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI. Certaines de ces sociétés développent et s'apprêtent à commercialiser des CAR T-cells.

Références

- [1] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. Bull Cancer 2016;103(11S): S193-7.
- [2] 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.
- [3] Zeltsman M, Dozier J, McGee E, Ngai D, Adusumilli PS. CAR T-cell therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. Transl Res 2017;187:1-10.
- [4] Klampatsa A, Achkova DY, Davies DM, Parente-Pereira AC, Woodman N, Rosekilly J, et al. Intracavitary "T4 immunotherapy" of malignant mesothelioma using pan-ErbB re-targeted CAR T-cells. Cancer Lett 2017;393:52-9.
- [5] Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting

Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

- CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med* 2014;6(261):261ra151.
- [6] Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigan DA, Soulen MC, Plesa G, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014;2(2):112-20.
- [7] Schuberth PC, Hagedorn C, Jensen SM, Gulati P, van den Broek M, Mischo A, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma by fibroblast activation protein-specific re-directed T cells. *J Transl Med* 2013;11:187.
- [8] Emtage PC, Lo AS, Gomes EM, Liu DL, Gonzalo-Daganzo RM, Junghans RP. Second-generation anti-carcinoembryonic antigen designer T cells resist activation-induced cell death, proliferate on tumor contact, secrete cytokines, and exhibit superior antitumor activity in vivo: a preclinical evaluation. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8112-22.
- [9] O'Hara MH, Stashwick C, Plesa G, Tanyi JL. Overcoming barriers of car T-cell therapy in patients with mesothelin-expressing cancers. *Immunotherapy* 2017;9(9):767-80.
- [10] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Kalra M, Landi D, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial. *JAMA Oncology* 2017;3(8):1094-101.
- [11] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Wakefield A, Ghazi A, et al. Autologous HER2 CMV bispecific CAR T cells are safe and demonstrate clinical benefit for glioblastoma in a Phase I trial. *J Immunother Cancer* 2015;3(52):1.
- [12] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2016;375(26):2561-9.
- [13] Maus MV. Designing CAR T cells for glioblastoma. *Onco Immunology* 2015;4(12):e1048956.
- [14] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melnhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 2017;9(399) [pii: eaaa098].
- [15] Feldmann A, Arndt C, Bergmann R, Loff S, Cartellieri M, Bachmann D, 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* 2017;8(19):31368-85.
- [16] Slovin SF, Wang X, Hullings M, Arauz G, Bartido S, Lewis J, et al. Chimeric antigen receptor (CAR+) modified T cells targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) in patients (pts) with castrate metastatic prostate cancer (CMPC). *J Clin Oncol* 2013;31(6_suppl.):72.
- [17] Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6106-15.
- [18] Rafiq S, Purdon TJ, Daniyan AF, Koneru M, Dao T, Liu C, et al. Optimized T-cell receptor-mimic chimeric antigen receptor T cells directed toward the intracellular Wilms Tumor 1 antigen. *Leukemia* 2017;31(8):1788-97.
- [19] Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, Robertson C, Ghazi A, Gerken C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) - specific chimeric antigen receptor - modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma. *J Clin Oncol* 2015;33(15):1688-96.
- [20] van Schalkwyk MC, Papa SE, Jeannon JP, Guerrero Urbano T, Spicer JF, Maher J. Design of a phase I clinical trial to evaluate intratumoral delivery of ErbB-targeted chimeric antigen receptor T-cells in locally advanced or recurrent head and neck cancer. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013;24(3):134-42.
- [21] Jethwa H, Adami AA, Maher J. Use of gene-modified regulatory T-cells to control autoimmunity and alloimmune pathology: is now the right time? *Clin Immunol* 2013;150(1):51-63.
- [22] 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.
- [23] Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med* 2017;9(9):1183-97.
- [24] Singh H, Moyes JS, Huls MH, Cooper LJ. Manufacture of T cells using the sleeping beauty system to enforce expression of a CD19-specific chimeric antigen receptor. *Cancer Gene Ther* 2015;22(2):95-100.
- [25] Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, van der Stegen SJ, Hamieh M, Cunanan KM, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature* 2017;543(7643):113-7.
- [26] Poirot L, Philip B, Schiffer-Mannioui C, Le Clerc D, Chion-Sotinel I, Derniame S, et al. Multiplex genome-edited T-cell manufacturing platform for "Off-the-Shelf" ADOptive T-cell immunotherapies. *Cancer Res* 2015;75(18):3853-64.
- [27] Thiant S, Labalette M, Trauet J, Coiteux V, de Berranger E, Dessaint JP, et al. Plasma levels of IL-7 and IL-15 after reduced intensity conditioned allo-SCT and relationship to acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010;46(10):1374-81.
- [28] Thiant S, Yakoub-Agha I, Magro L, Trauet J, Coiteux V, Jouet JP, et al. Plasma levels of IL-7 and IL-15 in the first month after myeloablative BMT are predictive biomarkers of both acute GVHD and relapse. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(10):1546-52.
- [29] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New Engl J Med* 2013;368(16):1509-18.
- [30] 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.
- [31] Park JH, Geyer MB, Brentjens RJ. CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date. *Blood* 2016;127(26):3312-20.
- [32] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127(26):3321-30.
- [33] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>.
- [34] Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224ra25.
- [35] Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):4017-23.
- [36] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385(9967):517-28.
- [37] Turtle CJ, Hanafi L-AA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126(6):2123-38.
- [38] Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):567-72.
- [39] Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Gill S, Marcucci K. Optimizing chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *ASCO abstract* 2016.
- [40] Turtle CJ, Berger C, Sommermeyer D, Hanafi L-A, Pender B, Robinson EM, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T cell therapy for B cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: fludarabine and cyclophosphamide lymphodepletion improves in vivo expansion and persistence of CAR-T cells and clinical outcomes. *ASH Abstract* 2015.

I. Yakoub-Agha, C. Ferrand, Y. Chalandon, C. Ballot, C. Castilla Llorente, M. Deschamps, et al.

- [41] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17.
- [42] Cho C, Perales MA. Rapid identification of cytokine release syndrome after haploidentical PBSC transplantation and successful therapy with tocilizumab. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(12):1620-1.
- [43] Teachey DT, Grupp SA. Cytokine release syndrome after haploidentical stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1736-7.
- [44] Abboud R, Keller J, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Rettig MP, et al. Severe cytokine-release syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor transplantation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(10):1851-60.
- [45] Porter DL, Hwang TW, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015;7(303):303ra139.
- [46] Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov* 2017. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
- [47] Manuel d'utilisation confinée des OGM en milieu hospitalier; 2015 [http://www.hautconseilbiotechnologiesfr.fr/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfinedf].
- [48] Moreau AS, Bourhis JH, Contentin N, Coururier MA, Delage J, Dumesnil C, et al. [Transfer of allogeneic stem cell transplant recipients to the intensive care unit: guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S220-8.
- [49] Milpied N, Guiraud M, Schmitt S, Fegueux N, Bompoint C, Michallet M, et al. Ratio greffes/soignants; 2012 [Deuxièmes ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC] <http://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/30-dahpa-2011/145-ratio-greffes-soignants>.
- [50] Bach PB, Giral SA, Saltz LB. FDA approval of tisagenlecleucel – promise and complexities of a \$475,000. *Cancer Drug JAMA* 2017. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.15218>.
- [51] Buechner J. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. EHA Abstract 2017.
- [52] Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent to treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 2017;129(25):3322-31.
- [53] Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, Davila ML, Wang X, Stefanski J, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 2015;118(18):4817-28.
- [54] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126(6):2123-38.
- [55] Pan J, Yang J, Deng B, Zhao X, Zhang X, Lin Y, et al. High efficacy and safety of low dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2017. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.145>.
- [56] Chang L-J, Dong L, Liu Y-C, Tsao S-T, Li Y-C, Liu L, et al. Safety and efficacy evaluation of 4SCAR19 chimeric antigen receptor-modified T cells targeting B cell acute lymphoblastic leukemia-three-year follow-up of a multicenter phase I/II study. In: ASH 48th Annual Meeting; 2016 [Abstr.#587].
- [57] Kochenderfer JN, Somerville R, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1803-13.
- [58] Turtle CJ, Hanafi L.-A.A., Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016;8(355):355ra116.
- [59] Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Waller EK, Borchmann P, McGuirk J, et al. Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – an interim analysis. *Hematol Oncol* 2017;35(S2):27.
- [60] Abramson J, Palomba ML, Gordon L, Lunning M, Arnason J, Wang M, et al. High CR rates in relapsed/refractory (R/R) aggressive B-NHL treated with the CD19-directed Car T cell product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001). *Hematol Oncol* 2017;35(S2):138.
- [61] Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor – modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017;35(26):3010-20.
- [62] Fan F, Zhao W, Liu J, He A, Chen Y, Cao X, et al. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory/relapsed multiple myeloma. *ASCO Abstract* 2017;35(18_suppl).
- [63] Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* 2016;128(13):1688-700.
- [64] Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase I results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-CD19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther* 2017;25(1):285-95.