

DU 6 AU 8
NOVEMBRE
2019

19^e CONGRÈS DE LA SFGM-TC

Cité des Congrès
de Nantes

CAR-T Cells

Christian Chabannon

Chef de service & personne responsable

Centre de Thérapie Cellulaire

Institut Paoli-Calmettes, CLCC Marseille

& Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales

Aix-Marseille Université

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Liens d'intérêt

Sanofi SA: research support, speaker's fees, advisory board, hospitalities

Novartis: hospitalities

Gilead: speaker's fees, consultant, hospitalities

Celgene: speaker's fees

Janssen: speaker's fees, consultant

Terumo BCT: speaker's fees

Fresenius Kabi: research support

Miltenyi Biotech: research support

Chair, Cellular Therapy & Immunobiology Working Party and Board member, EBMT

Que sont les CAR-T Cells ?

- Un médicament
- Une suspension de cellules humaines cryopréservées
- Une forme d'immunothérapie du cancer

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Les CAR-Cells sont des médicaments

- Ils font l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
- D'un point de vue réglementaire, ils appartiennent à une nouvelle classe de médicaments appelés Médicaments de Thérapie Innovantes ou MTI (Advanced Therapy Medicinal Products)
- Leur production est sous la responsabilité d'un établissement pharmaceutique qui respecte les *bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (bpf)*
- Leur réception, conservation et dispensation à l'hôpital est sous la responsabilité de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

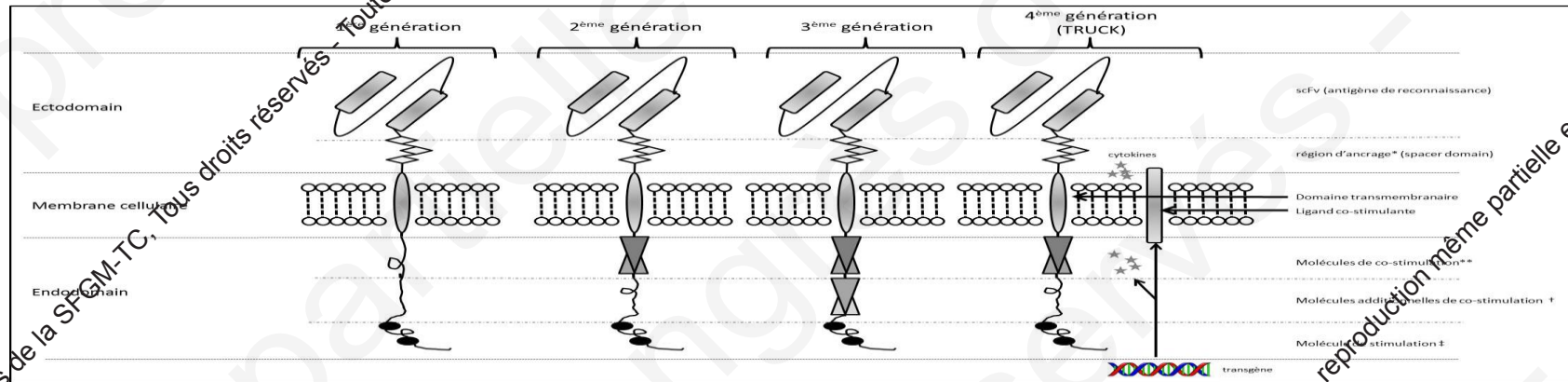
Les CAR-T cells se présentent sous la forme de suspensions cellulaires cryopréservées

- Le médicament se présente comme une poche ou un (plusieurs) cryotube(s) conservée à très basse température
- Le respect de la chaîne du froid nécessite l'accès à une installation de cryobiologie
- La manipulation des poches ou des tubes nécessite une formation et une expertise spécifiques
- Les installations de cryobiologie et l'expertise de la manipulation des produits cryopréservés sont historiquement implantées dans les Unités de Thérapie Cellulaire (UTC) de l'Établissement Français du Sang (EFS) ou des hôpitaux.
 - Certaines PUI commencent à s'équiper en installations de cryobiologie
 - D'autres signent des conventions avec une UTC de proximité

Les CAR-T Cells sont une immunothérapie du cancer

- Ils sont produits en manipulant génétiquement *ex vivo* des lymphocytes T humains, autologues ou allogéniques.
- Le résultat de cette manipulation génétique est l'expression d'un « récepteur chimérique à l'antigène » (« Chimeric Antigen Receptor » ou CAR)
- L'expression du CAR permet au lymphocyte T génétiquement manipulé de reconnaître un antigène exprimé à la membrane d'une cellule « cible(ée) »
- L'engagement du CAR avec l'antigène reconnu active le lymphocyte génétiquement manipulé qui devient cytotoxique pour la cellule exprimant l'antigène « cible(é) »

- Chimeric Antigen Receptor (CAR)



Abbreviation: 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.

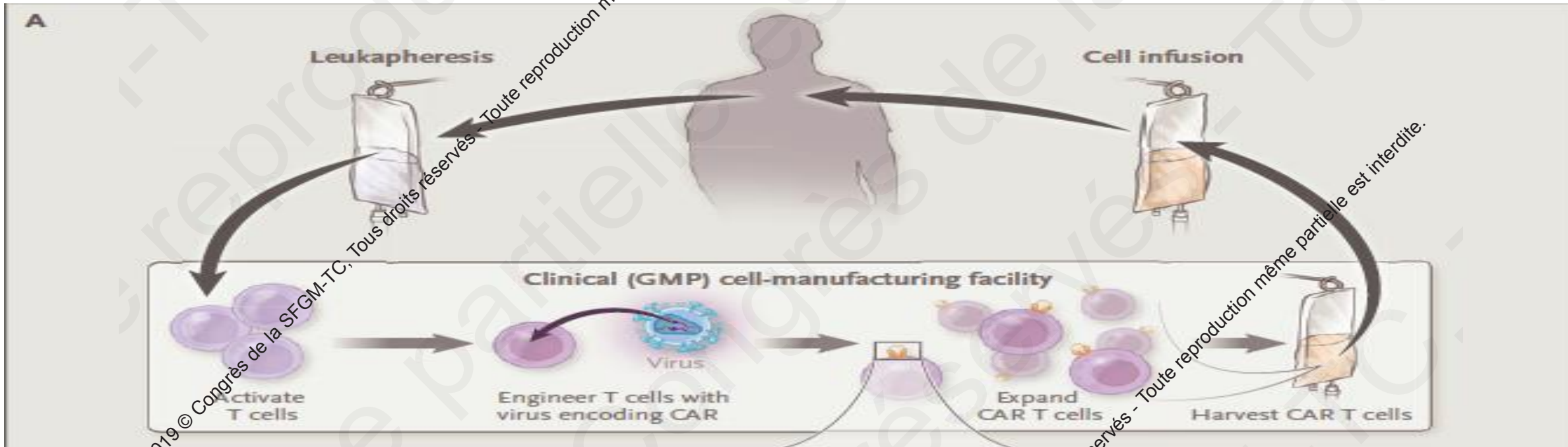
- 8^o ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe (HAHPA) / 8th edition of the workshop on harmonization of practices in allotransplantation – an initiative from SFGM-TC

Les CAR-T Cells sont des médicaments très particuliers

- Ils sont produits à partir de cellules humaines vivantes
- Au moins dans leur version autologue, ils sont produits à façon pour chaque patient candidat au traitement
- À l'inverse des médicaments conventionnels produits par synthèse chimique ou par un procédé biotechnologique, le « lot » de médicament est limité à une unité

Les CAR-T cells sont produits à partir de cellules humaines vivantes

- Le matériel cellulaire de départ est le plus souvent constitué de cellules mononucléées sanguines autologues prélevées par cytophérèse
- L'unité de prélèvement de cellules humaines à des fins thérapeutiques fournit le matériel de départ pour la production du médicament à l'industriel détenteur de l'AMM
 - Le laboratoire pharmaceutique détenteur de l'AMM audite ses fournisseurs en conformité avec les *bpf*
- Le transfert du matériel cellulaire prélevé du site de prélèvement (EFS ou hôpital) vers le site de production du médicament doit se faire dans des conditions maîtrisées pour préserver la qualité et la viabilité des cellules



A Milestone for CAR T Cells

Eric Tran, Ph.D., Dan L. Longo, M.D., and Walter J. Urbani, M.D., Ph.D.

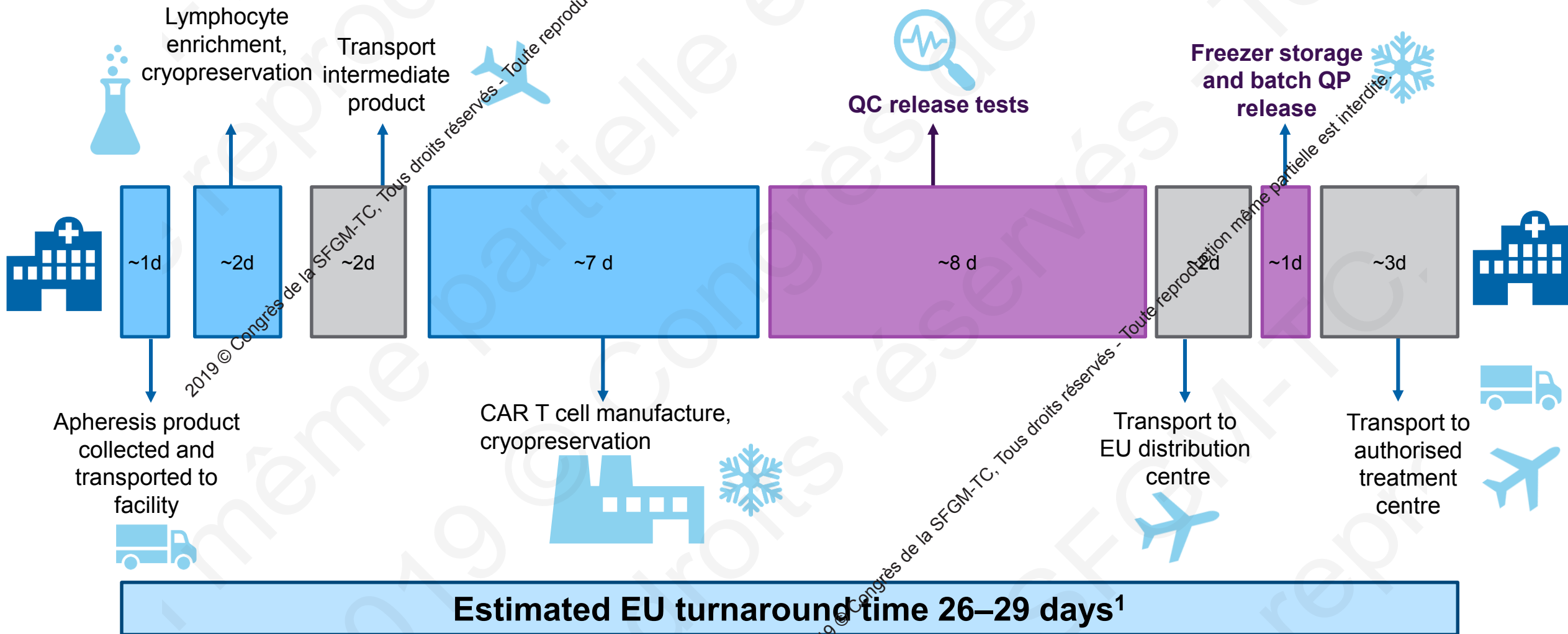
Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Les CAR-T cells sont produits à façon pour chaque patient candidat

- Vrai pour les CAR-T cells autologues
- Le délai dépend de multiples facteurs
 - Capacité des unités de cytophérèse à programmer le prélèvement sans délai
 - Capacité du patient à réaliser le prélèvement
 - Nature du procédé de production
 - Nature et durée des contrôles de qualité réalisés aux différentes étapes du procédé de production et dont les résultats permettront au pharmacien responsable du site de production de libérer le lot
 - Capacité des usines de production (« Cell factories »)
 - Temps de transport aux différentes étapes du procédé de production
- Il faut s'occuper du patient pendant le délai de fabrication

Quality control contributes significantly to the manufacturing timeline



Un seul médicament est produit pour chaque patient

- Vrai pour les CAR-T cells autologues
- Paradigmatique des « thérapies personnalisées »
- Pas d'harmonisation entre les « lots »: variabilité significative du contenu en cellules, du pourcentage de cellules génétiquement modifiées d'un médicament à un autre
- Proportion variable mais non négligeable de produits dits « hors spécifications » (« Out-Of-Specification », OOS)
- Petite proportion d'échecs de production

Les CAR-T cells font preuve d'une activité clinique remarquable

- Ils induisent des réponses pour des maladies de pronostic sombre
- Ils sont à l'origine de toxicités nombreuses et spectaculaires

Les CAR-T cells ont fait preuve d'une efficacité clinique

- Dans un nombre limité d'indications, essentiellement en onc-hématologie
 - Développements nombreux et nouvelles indications à venir
- Avec des taux de réponse remarquables pour des hémopathies réfractaires ou en rechute, habituellement associées à un pronostic très sombre
- Avec des réponses durables, suggérant qu'une fraction des patients pourraient être « guéris »



ACTUALISATION DES ÉTUDES DE PHASE 2 ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DES CAR T-CELLS DANS LES LYMPHOMES DIFFUS À GRANDES CELLULES B EN RECHUTE/RÉFRACTAIRE

*S.J. Schuster, Abstract #1684,
S. Neelapu, Abstract #2967,
ASH 2018*

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

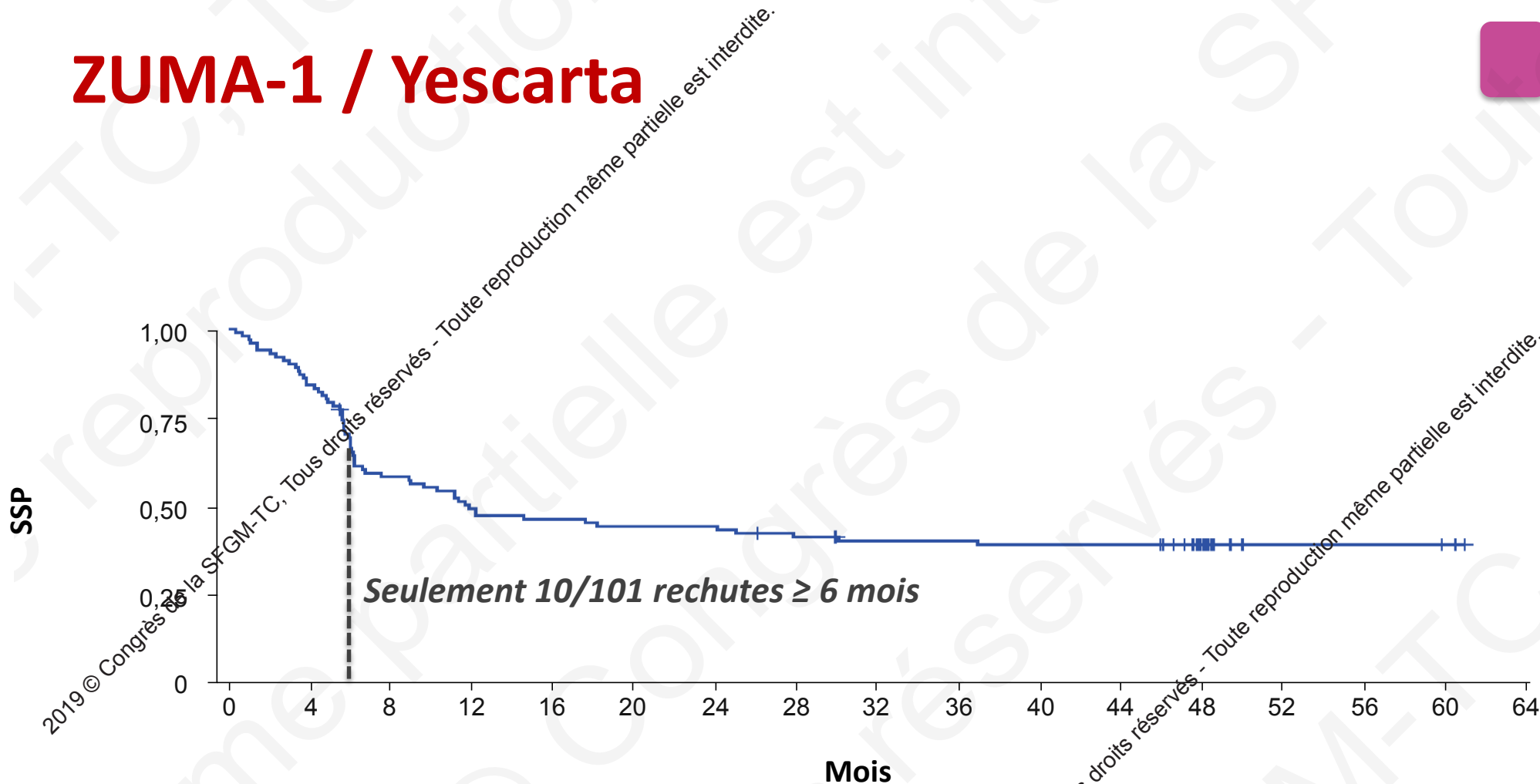


CAR-T	ZUMA-1	JULIET
RÉFÉRENCE Produit Publication	Kadcarta (Kite/Gilead) Locke et al, Lancet Oncology 2018	Kymriah (Novartis) Schuster et al, NEJM 2018
TRAITEMENT Succès de fabrication Temps de production Conditionnement	99 % 17 jours Flu/Cy	94 % 39 jours Flu/Cy ou Benda
PATIENTS Age médian N inclus N injectés	58 (23-76) 111 101 (91 %)	56 (22-76) 147 99 (67 %)
EFFICACITÉ Suivi médian Meilleure RG Meilleure RC RG actuelle (%) RC actuelle (%) SG à 12 mois SG à 18 mois SG à 24 mois	27,1 mois 74% 54% 39 % 37 % 60 % 53 % 51 %	19 mois 54% 40% - - 48 % 43 % -

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ZUMA-1 / Yescarta



Les CAR-T cells induisent des toxicités importantes

- Certaines « spécifiques »
 - Cytokine Release Syndrome ou CRS
 - Immune effector Cells Associated Neurotoxicities ou ICANS
 - Toxicités « on target / off tumor » comme hypogammaglobulinémie et aplasie B pour les CAR-T cells ciblant CD19
- D'autres non spécifiques
 - Infections, aplasies, neutropénies ...
- Justifient d'une organisation hospitalière précise
 - Plan de réduction des risques assuré et vérifié par le détenteur de l'AMM
 - Arrêté publié en 2019

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament 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 grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique

NOR : SSAH1923613A

Le mode de production et l'activité clinique très particulières des CAR-T Cells justifient des mesures spécifiques de suivi des patients

- Les CAR-T cells sont parmi les médicaments les plus chers jamais commercialisés
 - Nécessité d'évaluer précisément la valeur médicale de ces médicaments innovants
- Les AMM ont été délivrées sur la base d'études d'enregistrement de phase I/II portant sur un nombre restreint de patients
 - Post-Authorization Safety Surveys (PASS)
- Les CAR-T cells sont des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM)
 - Obligation d'organiser un suivi prolongés des patients traités par thérapie génique (15 ans)
 - Circuit de prise en charge des patients et d'élimination des déchets

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrête du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament 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

NOR : SSAS1908250A

Modalités de recueil et de transmission des informations en cours d'élaboration

- Fichier ATIH
- Registre LYSARC
- Registre EBMT
- Obligations de la pharmacovigilance

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



EBMT

European Society
for Blood and Marrow
Transplantation



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 February 2019
EMA/CHMP/SAWP/792574/2018
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Qualification opinion on Cellular therapy module of the European Society for Blood & Marrow Transplantation (EBMT) Registry

- Lengthy process, allowing EMA to consider:
 - Existing structure of registry
 - Improvements necessary to adapt the registry for CAR-T cell LTFU
 - Data monitoring
 - Interactions with stakeholders
 - Resource availability and use

Agreed by Scientific Advice Working Party	17 May 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	31 May 2018*
Start of public consultation	29 June 2018†
End of consultation (deadline for comments)	21 August 2018‡
Adoption by CHMP	28 February 2019

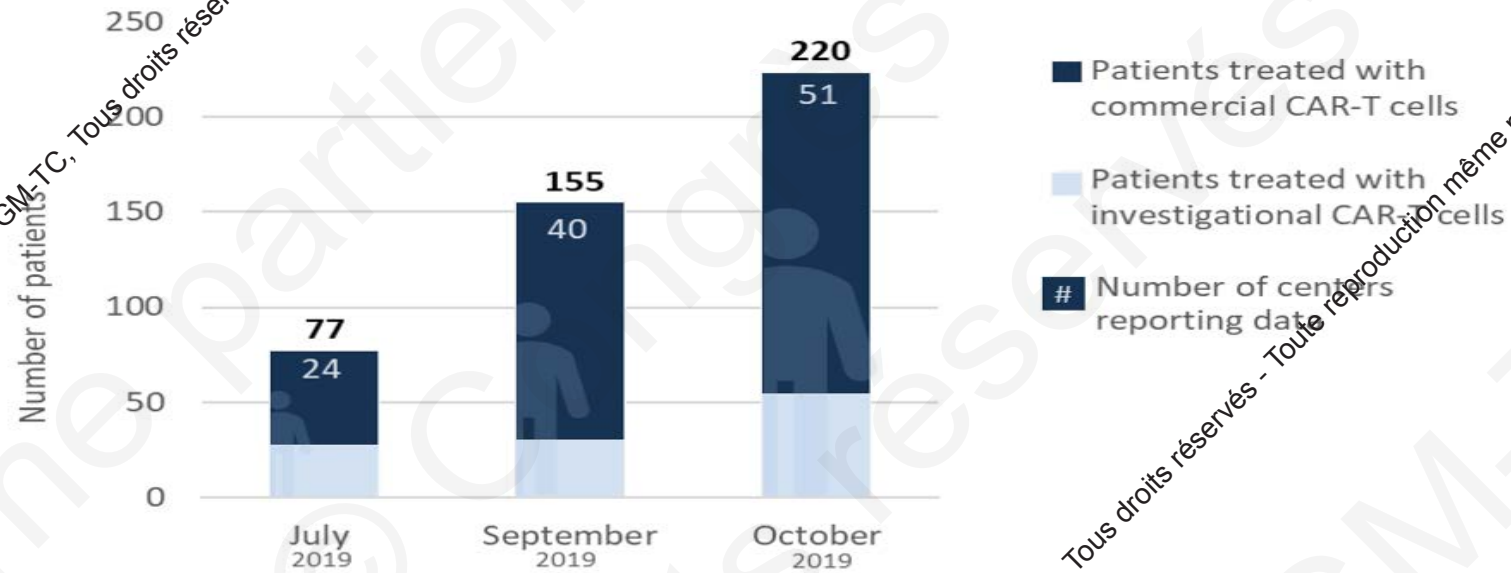
Keywords	Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy, haematological malignancies, European Society for Blood & Marrow Transplantation, registry, post-authorisation study, pharmacoepidemiology. ¶
----------	---



EBMT

European Society
for Blood and Marrow
Transplantation

Number of CAR-T cell treated patients registered in the EBMT Registry

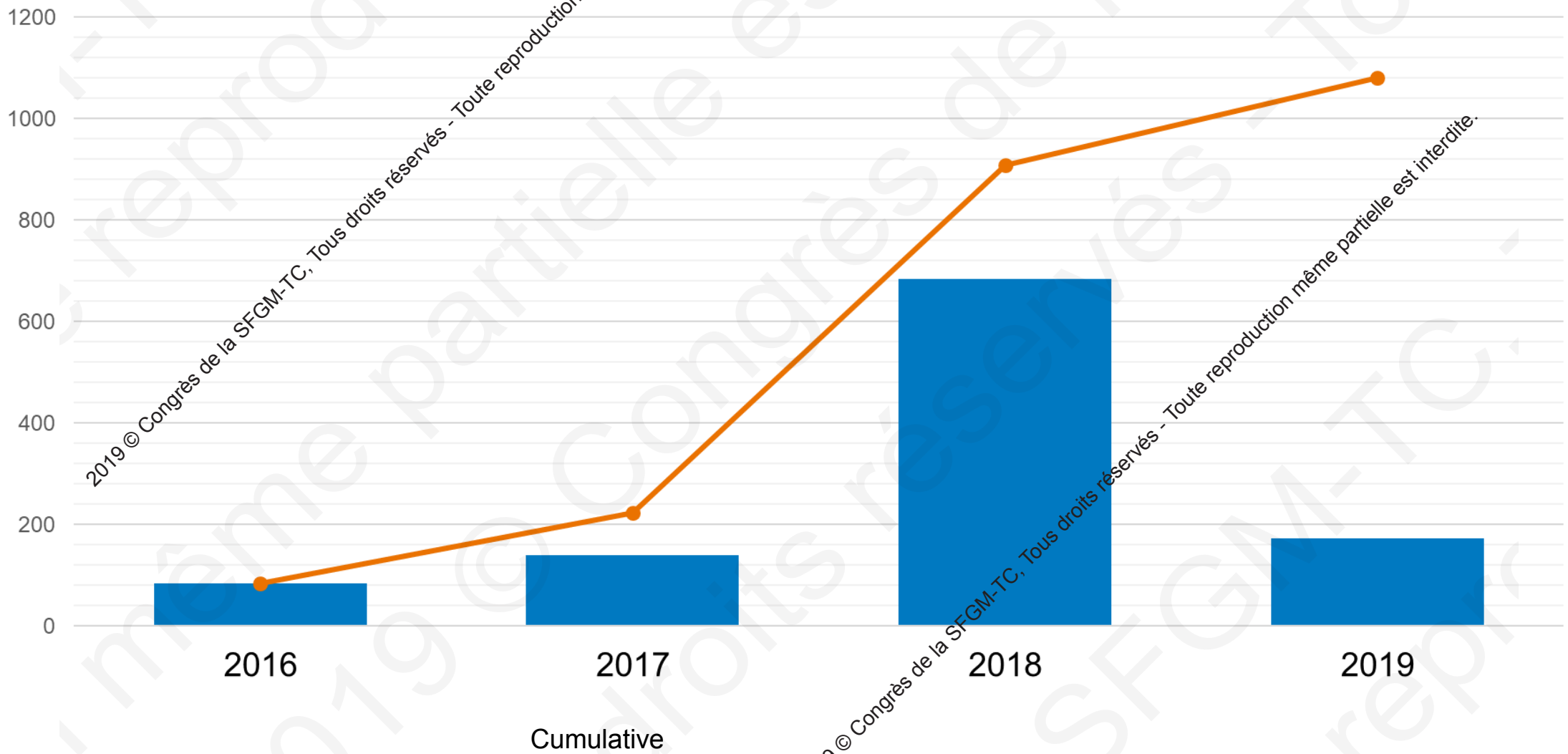


Source: EBMT Registry, 2019

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Number of Patients receiving CAR T cells (CTED Data): 2016-2019 (N=1080)



Data Incomplete for 2019. Courtesy of M Pasquini @ CIBMTR

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci pour votre attention

Questions?

chabannonc@ipc.unicancer.fr

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



EHA EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

EBMT European Society for Blood and Marrow Transplantation

2nd European CAR T Cell Meeting

30 January - 1 February 2020
Sitges, Barcelona (Spain)