

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Les Ateliers d'harmonisation 2019 et 2020

Saisie des données faisant l'objet d'un traitement par cellules « CAR-T Cells »

Lettre type pour les comptes rendus « CAR-T Cells »

Delphine Chaillou

Hôpital Universitaire Robert Debré – Paris

Maguy Pereira

CHU - Liège

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Les ateliers d'harmonisation

Création : en 2009 par le Prof . Ibrahim Yakoub Agha

Objectif : harmoniser les procédures de soins et de traitements dans tous les centres greffeurs

Quand / Où : chaque année au mois de septembre à Lille

Qui : ces ateliers sont ouverts à tous : médecins, infirmiers, coordinateurs, Tec, responsable qualité, pharmacien, psychologue, diététicienne.

Les sujets : proposés par tous dans tous les domaines

2014 : Proposition de sujets en relation avec PromiSe

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Méthodologie

- Recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)
- Arrêtés concernant l'activité « CAR-T cells » en France
- Recommandations des précédents ateliers d'harmonisation
- Manuel de thérapie cellulaire de l'EBMT



17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Recommandations de l'atelier

- Un seul numéro d'identification par patient
- L'enregistrement des données sur ProMISE incombe au centre où ont été injectés les CAR-T cells :
 - Greffe antérieure
 - Greffe ultérieure
 - Prélèvement des cellules dans un centre et injection dans un autre centre

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

- Pour les « CAR-T cells » d'essais cliniques, les données sont placées sous embargo
 - *Masquer les données*
- Formulaire « Cellular therapy med-A form »
 - Cell therapy: day 0
 - Cell therapy: day 100
 - Cell therapy: 6 months or annual follow-up

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

- Enregistrement d'un patient

- Le patient est déjà enregistré dans ProMise :
 - identifier le patient
 - Cliquer sur « Form about to be entered »
 - sélectionner « Cell therapy : day 0 »
- Le patient n'a jamais été greffé

Formulaire Jour 0

Nom du champ à saisir dans PROMISE/MACRO	Consignes	Identification of the cell infusion unit (CIU) given by the centre	Champ obligatoire
Main indication for therapy: (Indication principale)	pour les CAR-T, sélectionner 1: "Primary disease including infections with or w/o a previous HSCT"	Issue source	Choisir « Peripheral Blood »
Patient data		Cell types	Lymphocytes : saisir « Yes » Saisir « no » pour tous les autres items
Name of unit or team for the HSCT or cell therapy	Écrire le nom complet de votre hôpital	Collection Procedure	Leukapheresis : saisir « Yes » Mobilising agent : saisir « no »
Type of unit	Noter le type/nom de votre unité (hématologie, pédiatrie, oncologie, rhumatologie, etc). La saisie de ces informations est importante si votre centre a plusieurs unités rapportant indépendamment à l'EBMT. S'assurer de toujours utiliser le même nom à l'avenir	Ex-Vivo Manipulation	Saisir « Yes »
Unique patient number (UPN)	Numéro du patient dans le centre (ce numéro de patient doit être unique). Utiliser le même numéro pour ce patient lors de l'enregistrement d'une greffe ou d'une thérapie cellulaire ultérieure dans votre centre	Manipulation laboratory	A compléter selon la provenance des CAR-T (académiques « onsite » ou « offsite », ou bien industriel)
Diagnosis	Suivre et remplir les informations concernant le diagnostic	Gene Manipulation	Saisir « Yes »
Clinical setting		Gene transfer	Saisir « yes » puis préciser le vecteur (Vector)
Clinical Trial	Préciser si le patient participe à un essai clinique, tous les champs concernant l'essai seront à remplir (Phase, EudraCT) Répondre « yes » à la question « do you want this registration hidden temporarily from the EBMT? » si confidentialité requise dans le cadre d'un essai clinique.	Transgene CAR	Saisir « Yes » et spécifier le CAR (par ex CD19). Saisir « No » pour les autres Transgene
Institutional guidelines standard treatment	Cocher si le patient reçoit une thérapie cellulaire conformément aux habitudes du centre.	Gene editing	Saisir « No »
Hospital exemption	Cocher si le patient est traité avec une thérapie cellulaire à partir de CAR-T préparés de façon académique dans le centre.	Other manipulation	Saisir « No »
Compassionate use	Cocher si le patient est traité avec une utilisation compassionnelle. Pour la France, les patients ayant reçu un traitement dans le cadre d'une ATU font partie de cette catégorie.	Recognition of a specific target/antigen	Choisir « yes »
Cell Origin	Renseigner si les CAR-T sont autologues ou allogéniques. S'ils sont allogéniques, renseigner "donor unknown with not available data"	Viral	Saisir « no »
Cell therapy infusion Unit(s)	« were there more than 1 CIU administered during this treatment »: saisir Yes, s'il y a eu plusieurs injections de CAR-T à MOINS de 100 jours et pour la même indication. Dans les autres cas, choisir No. Si vous avez répondu Yes, il y aura autant de pages à remplir que de nombre de CIU.	Tumor / cancer antigen	Saisir « Yes » et dans Specify, noter par exemple CD19
Unit identification		Selection	Saisir: Yes ou No si l'information est disponible. Sinon saisir No car champ obligatoire
Name of manufacturing facility	Nom du laboratoire académique ou industriel	Expansion	Saisir: « Yes »
Name of the CIU package	Nom du médicament	Induced differentiation	Saisir: Yes ou No si l'information est disponible à partir des données de culture cellulaire. Sinon saisir Unknown
Batch number	Numéro du lot, à réclamer au pharmacien	Cells infused : lymphocytes	
		Number tumour specific lymphocytes	Compléter le nombre de cellules CAR-T injectées
		Concomitant treatment	Yes, uniquement si un traitement est associé directement aux CAR-T (par ex : anti-PD1, GM-CSF etc...) Puis compléter le champ suivant avec le médicament associé.

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Formulaire jour 100, 6 mois et annuel

- Particularités
 - Syndrome de relargage cytokinique
 - Survenue de troubles neurologiques
 - Syndrome de lyse tumorale
 - Présence de cellules CAR-T

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Questions résiduelles

- Demander à l'EBMT de faire évoluer le formulaire de saisie et ajouter les items exigés par l'arrêté du 8 juillet 2019
- Permettre au centre français de réaliser un suivi tous les 6 mois exigé par l'arrêté du 8 juillet 2019
- Centraliser les données indispensables dans les courriers de sortie et de suivi

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

2. Lettre type pour les comptes rendus « CAR-T Cells »



Objectif: Aider les centres réalisant des traitements par CAR T-Cells à centraliser toutes les informations nécessaires à la saisie des données

- Trois bases de données :
ATIH, ProMISe et DESCAR-T
- Faciliter le recueil des informations nécessaires au remplissage
- Proposer un outil commun

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Methodologie

- Un état des lieux dans les différents centres francophones
- Analyse de CR récupérés dans des centres belges et français
- 1 groupe par rapport à la base PROMISE
- 1 groupe par rapport à la base DESCAR-T
- Données indispensables pour l'ATIH
 - remboursement d'une partie du forfait hospitalier



17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Recommandations de l'atelier - 1

- Pas de CR type = pas d'obligation d'utilisation d'un outil imposé
- Utiliser les CR existants en insérant des données essentielles
 - Deux périodes de CR
 - Période pré-CAR-T à J28
 - Suivi à partir de J28
- Faciliter la synthèse des données dans les comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation
- Optimiser la saisie par les data managers

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Recommandations de l'atelier - 2

- Exemples d'items indispensables pour la période jusqu'à J28:
 - diagnostic initial
 - Traitements
 - RCP validant l'indication de CAR-T
 - Statut pré-leucaphérèse
 - Bridging pré-CAR-T
 - Lymphodéplétion & injection
 - Séjour en soins intensifs
 - Effets indésirables et toxicités...

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Congrès commun avec la SFBCT

Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Recommandations de l'atelier - 3

- Toxicités liées au CAR-T
 - Part importante dans les 3 bases

Toxicité spécifique des Car-T

Toxicités [3]

CRS : syndrome de relargage des cytokines
(ASTCT Grading System, Lee et al., BBMT, 2019)

Neurotoxicités/ICANS (ASTCT Grading System,
Lee et al., BBMT, 2019)

SAM : syndrome d'activation macrophagique
(CTCAE 5.0)

Traitements

Anti-IL1 (dose totale, nombre de jours, nom du traitement)

Anti-IL6 (dose totale, nombre de jours, nom du traitement, préventif/curatif)

Corticoïdes (dose totale, nombre de jours, nom du traitement)

Anticonvulsivant (si applicable)

Amines vaso-pressives (dose totale, nombre de jours, nom du traitement)

Ventilation mécanique

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Recommandations de l'atelier - 4

- Exemples d'items indispensables pour la période de suivi :
 - Statut de performance
 - Etat de la réponse
 - Toxicités d'organe
 - Monitoring de présence CAR-T
 - Traitement de la progression
- Temps de suivi : 15 ans
 - ProMISe : J0, J100, M6 et ts les ans
 - DESCAR-T : Pré-CAR, J0, M1, M2, M3, M6, ts les 6 mois jusqu'à M24, ts les ans jusqu'à A5, puis ts les 5 ans.

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Questions résiduelles

- Pour garantir l'homogénéité des données dans les deux bases DESCAR-T et ProMISE, serait-il intéressant qu'une même personne réalise la saisie de manière concomitante ?
- Afin d'obtenir une vue d'ensemble des données à saisir, serait-il intéressant de commencer la saisie du dossier à M3 de manière rétrospective ?

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Congrès commun avec la SFBCT

Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Merci!



17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

Recommandations de l'atelier - 3

➤ Toxicités liées au CAR-T : ICANS

APPENDIX E: ASTCT Grading of ICANS¹

Symptom/Sign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE Score ²	7-9	3-6	0 ¹ -2	0 ¹ (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness ³	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Seizure	-	-	Any clinical seizure (focal or generalized) that resolves rapidly (< 5 minutes) or non-convulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (≥ 5 minutes) or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings ⁴	-	-	-	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Raised intracranial pressure ⁵ / cerebral edema	-	-	Focal/local edema on neuroimaging	Diffuse cerebral edema on neuroimaging, decerebrate or decorticate posturing, cranial nerve VI palsy, papilledema, or Cushing's triad