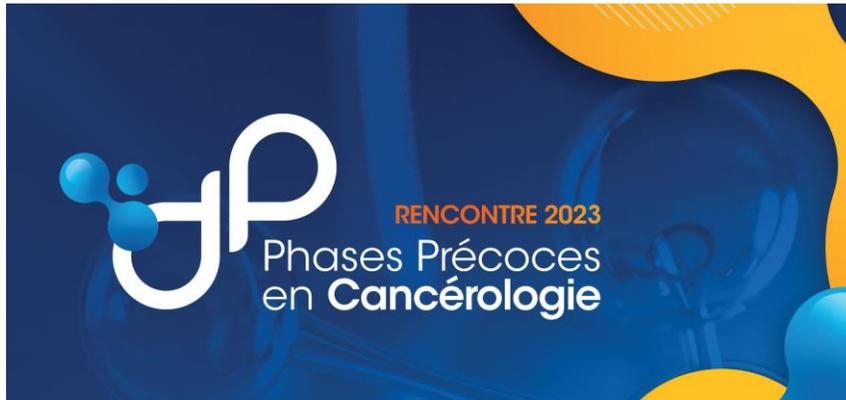


## SPEED CONFERENCING

Comment les phases précoces s'adaptent aux nouvelles approches thérapeutiques ?

**Modérateur :** Antoine Italiano

**Avec la participation de :** Anne-Laure Giraudet,  
André Baruchel



# Comment les phases précoces s'adaptent-elles aux nouvelles approches thérapeutiques? - cas des thérapies cellulaires et géniques-

**André Baruchel**

Hématologie et Immunologie Pédiatrique

Hôpital Robert Debré & Université Paris Cité

Paris, France

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS



## Liens d'intérêt

---

### **AdBoards, symposia, travels:**

- Novartis, Servier, Celgene
- Jazz, Janssen, Sanofi
- Amgen, Astra-Zeneca

### **Research Grants:**

- Shire/Servier

### **Investigator:**

- Novartis, Servier, Celgene, Kite/Gilead, Cellectis, Miltenyi,
- Alexion, Incyte, Takeda

# Définitions

## Préparation de thérapie cellulaire

Statut historique

Ne répondant pas à la définition d'un MTI

3 catégories :

- Produit de thérapie cellulaire
- Produit de thérapie génique
- Tissus

Pas de modification/transformation

Indication autorisée

CSH ++

## Médicament de thérapie innovante

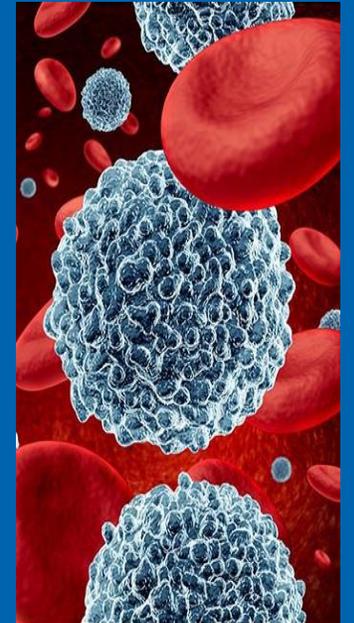
Classification en Médicament Biologique

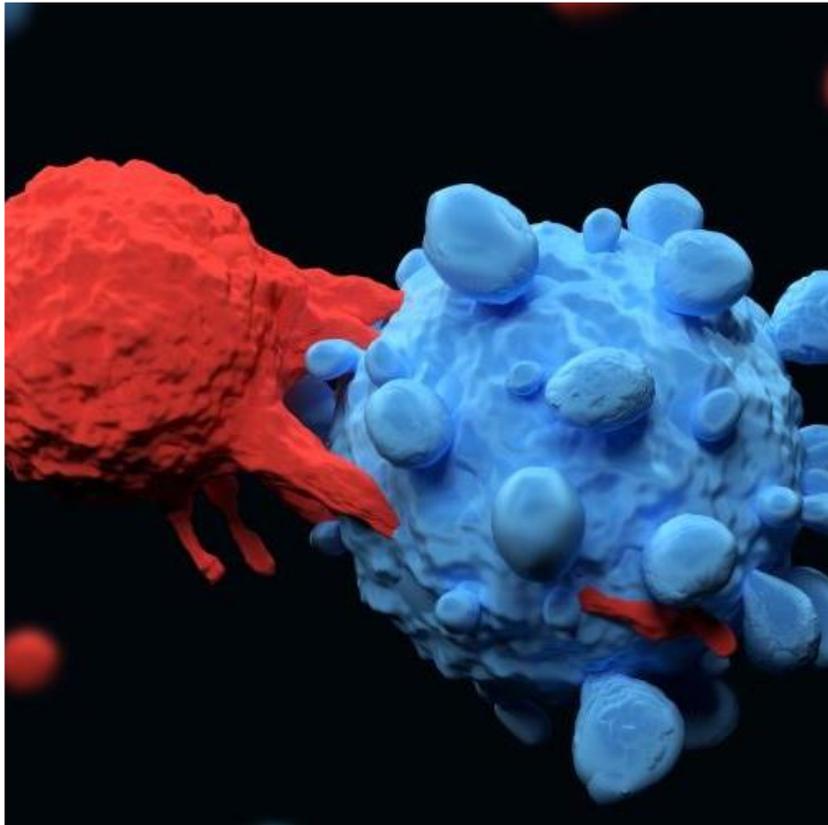
4 catégories :

- **MTI de Thérapie Génique**
- **MTI de Thérapie Cellulaire**
- MTI issu de l'ingénierie tissulaire
- MTI combiné

Produit ayant subi une **manipulation substantielle**

Non utilisation pour la **même fonction primaire** chez le **donneur** et chez le **receveur**





Ex : CAR-T Cells  
Yescarta (axicabtagene ciloleucel) / Kite  
Kymriah (tisagenlecleucel) / Novartis

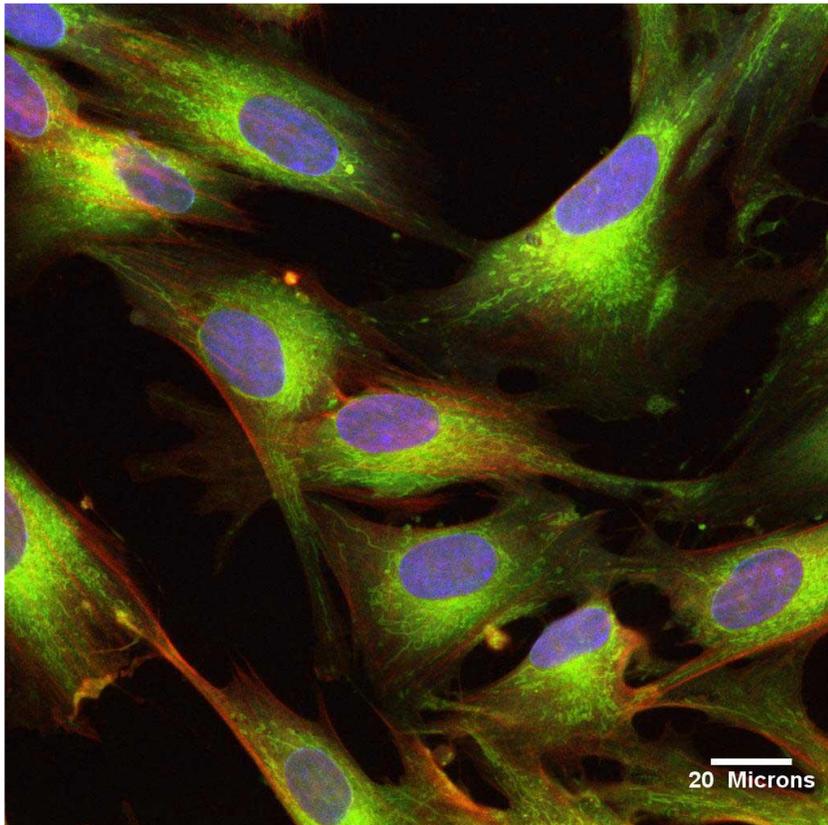
## MTI de Thérapie Génique

Contient une SA qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant

Activité de réparation, de remplacement, d'ajout ou de suppression d'une séquence génétique

Effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend de la séquence d'acide nucléique ou du produit de l'expression génétique de cette séquence

Vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans cette définition



## MTI de Thérapie Cellulaire

Contient ou consiste en des cellules ou des tissus avec des manipulations substantielles pour en modifier les caractéristiques, biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles

Cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le donneur et chez le receveur

Produit présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie via l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique des cellules ou des tissus

Ex : Traitement des fistules anales dans la maladie de Crohn avec cellules stromales mésenchymateuses  
Alofisel (darvadstrocel) / Takeda Pharma

**ANSM DONNÉES 2022****Demandes d'autorisations d'essais cliniques**

<b>Essais cliniques tous médicaments</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
<b>Nombre de demandes soumises</b>	940	938	1 011	1 056	<b>824</b>
<b>Nombre d'autorisations</b>	830	813	809	855	<b>738</b>
<b>Nombre de refus</b>	19	12	18	28	<b>25</b>
<b>Dont les essais cliniques phase précoce</b>					
<b>Nombre de demandes soumises</b>	144	145	152	156	<b>162</b>
<b>Nombre d'autorisations</b>	125	124	127	145	<b>153</b>
<b>Nombre de refus</b>	11	8	7	7	<b>10</b>
<b>Dont les essais cliniques médicaments de thérapie innovante (MTI)</b>					
<b>Nombre de demandes soumises</b>	40	40	41	34	<b>36</b>
<b>Nombre d'autorisations</b>	36	26	36	20	<b>40</b>
<b>Nombre de refus</b>	0	0	0	1	<b>0</b>





Obj: Sécurité - Tolérance

- Etudes Pharmacocinétique
- First in man
- Volontaires sains

Obj: Efficacité

- Etude de pharmacologie Relation Dose/concentration/ Effet
- Patients
- Petits effectifs
- Recherche de dose

Obj: Efficacité thérapeutique

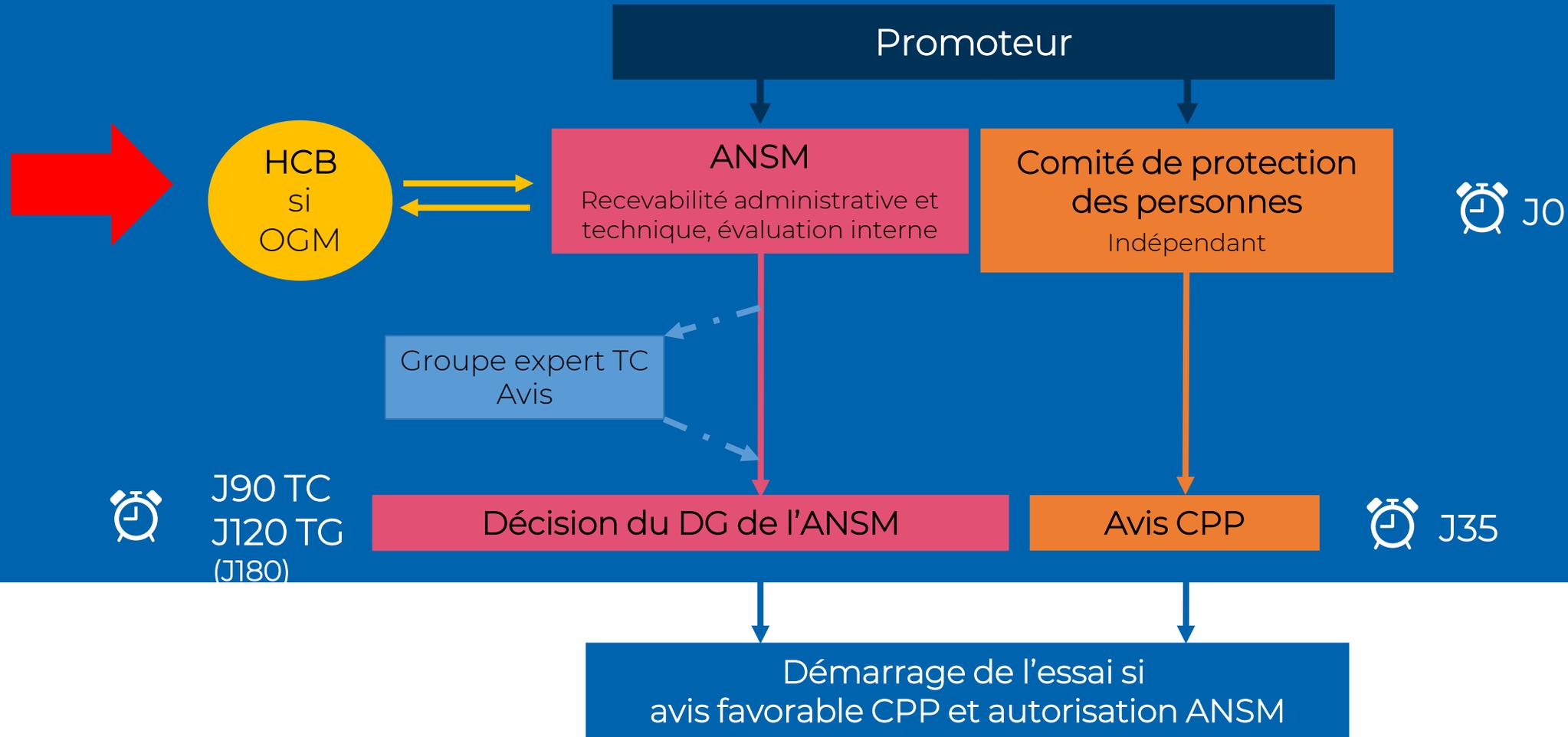
- Evaluation de la **sécurité** et de la **survie**
- Patients
- Grands effectifs
- Essais **contrôlés** et **randomisés**

Obj: Pharmacovigilance

- Monitoring Thérapeutique
- Etudes de coûts
- Pharmaco-épidémiologie
- Post-AMM

Développement clinique classique

# Demande autorisation



Adaptations en cours :

- New Clinical Trial Regulation (CTR) :  
Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014
- CTIS : Clinical Trial Information System

# Adaptation du design (1) : exemple des CAR-T cells

---

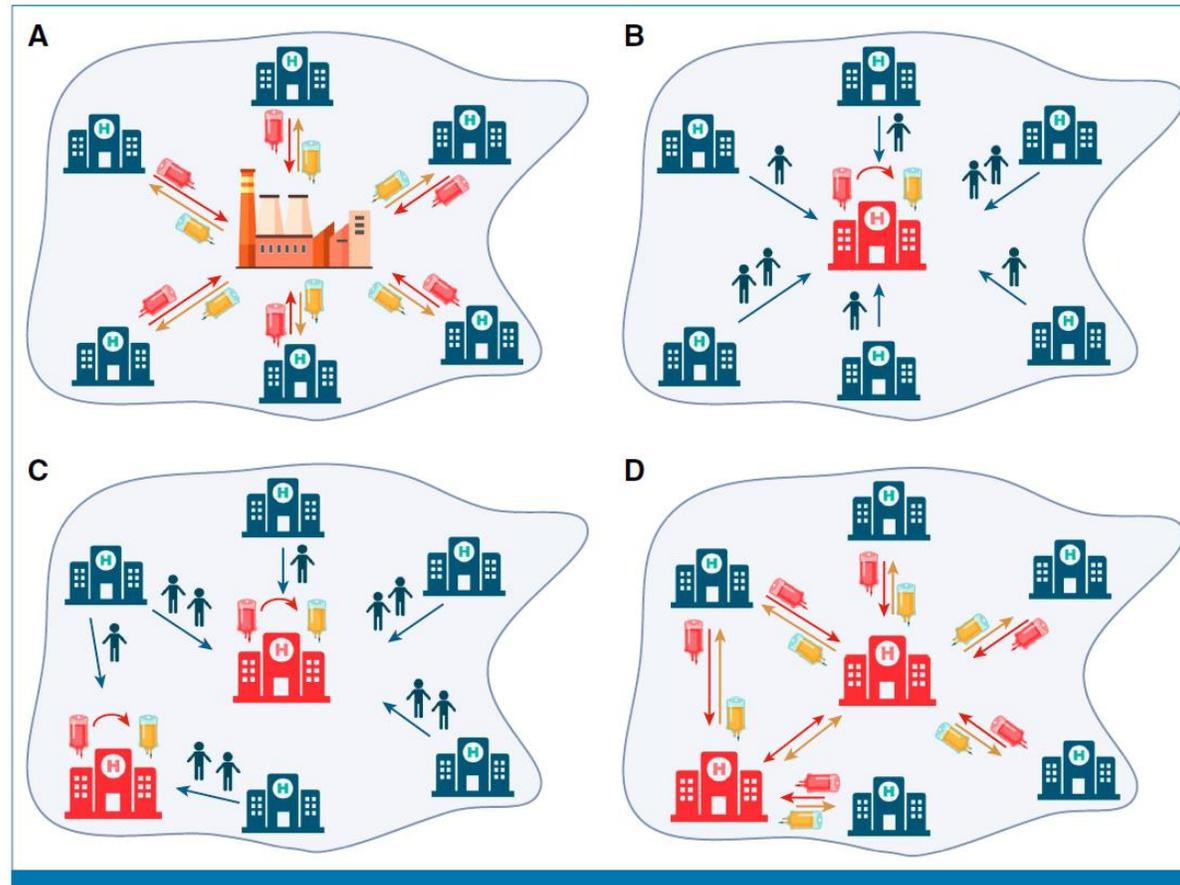
- « Living drug » : expansion in vivo
  - PK classique en défaut
  - Classique escalade de dose également
  - Variabilité du produit: T-cell fitness, manufacturing ...
- 3+3 vs design bayésien
- Toxicité multifactorielle: interprétation en temps réel des toxicités difficile : rôle ++ des DSMB
  - CRS : rôle de la masse tumorale > rôle de la dose par ex
  - ICANS: déterminants hors CRS mal connus

# Adaptation du design (2)

---

- Rôle phase 1/2
- Place de la phase 3?
  - Essais randomisés :
    - quel comparateur ? « Facile » si vs BSC ou chimio ou autogreffe cf LNH (ZUMA1; TRANSCEND)
    - Mais si MTI approuvé ? Ex CAR X vs YESCARTA ds les Lymphomes : qui paierait le bras de référence?
  - Essais non randomisés: bras dits synthétiques
    - RWD
    - Essais cliniques antérieurs ( cf eflornithine vs FDA)
  - Doctrine HAS (fev 23) : « *Les essais cliniques monobras avec groupe contrôle externe ou d'autres formes de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique pourront entraîner une valorisation du niveau du SMR* »
  - EMA 2023: « *In general, RCTs are the most suitable method to provide reliable estimates of clinical efficacy. However, in certain situations, evidence from SATs may be considered acceptable for marketing authorisation, and in such cases obtaining scientific advice is recommended.* »

# CAR-T cells : how to envisage clinical studies and drug development in pediatric cancers?



# MODEL A : CART in first Line B-ALL as a try to replace HSCT!

---

## **CASSIOPEIA trial (NOVARTIS) : Tisagenlecleucel for B-ALL NCI HR with FCM detectable MRD after induction (4 drugs) & consolidation (A-BFM IB)**

- Opened in 12 countries in «Kymriah» authorized centers
  - COG sites & European sites
  - Other groups
- **Monoarm** Phase 2 study with 5y DFS as initial endpoint:  $\geq 55\%$  (vs 39% historical comparison)
- Initial Target: 140 infused pts within 4 years
- Age 1-25, incl. Down syndrome pts, excl. Hypodiploid /Ph+ ALL
- Induction result: M1/M2. Consolidation result : M1 but MRD+  $\geq 0,01\%$ 
  - Centralized FCM MRD (USA and Norway)
  - Centralized manufacturing

• Feb19 –nov 23:

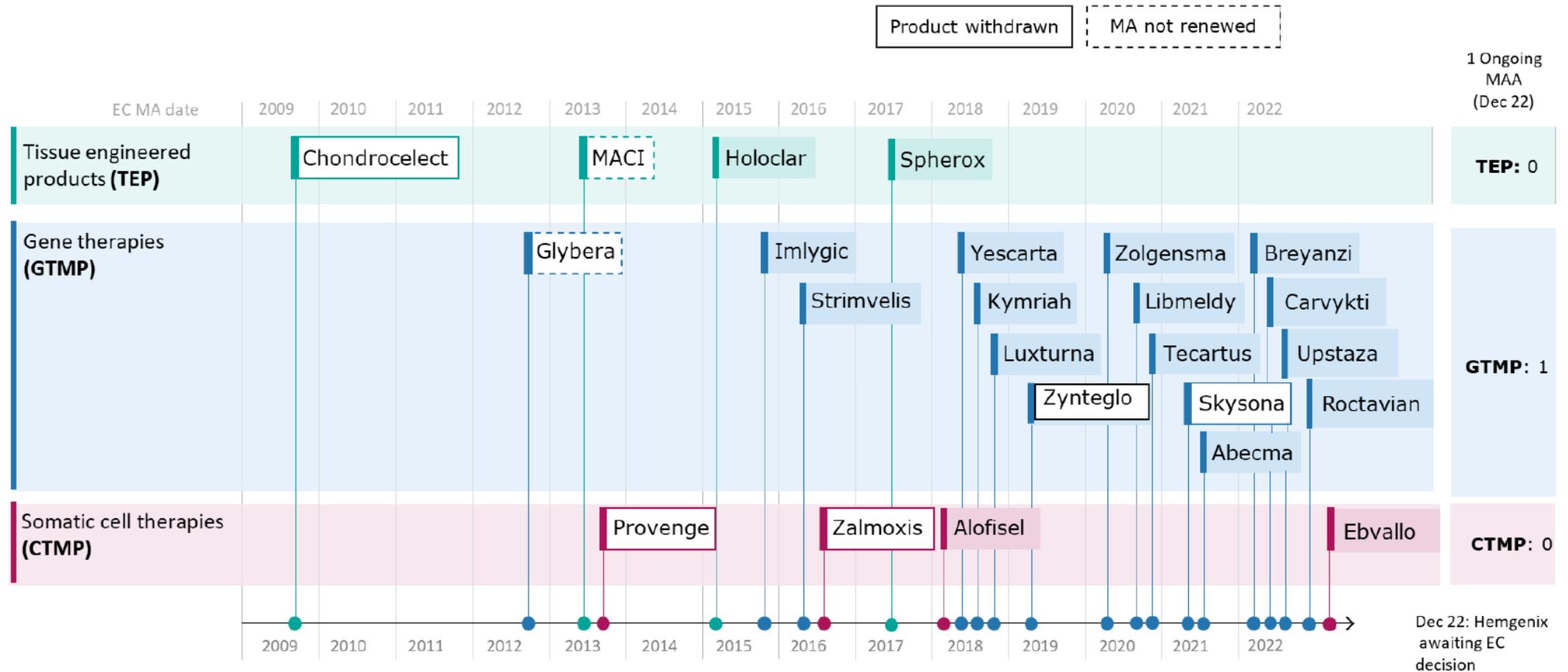
Screened	Enrolled	Infused
125	120?	120?

# MODEL D: towards a decentralized manufacturing model of antiCD19 CART for first relapse trial in childhood B-ALL

---

- Sponsor: Miltenyi (*TBC*)
- IMP: manufactured in some academic centers
  - one or 2 per country
  - fully equipped and authorized
- support : Miltenyi (construct MBCART19/vectors +++ and others)
- increased indications:
  - *Very High-Risk (VHR) features*
  - *Early isolated CNS relapse*
  - *Patients not in CR at the end of induction therapy*
  - *HR disease and high levels of MRD after blinatumomab, before HSCT*
- expected opening : 2024 (?)
- feasibility in all INTREALL countries?
- at least 3 potential advantages : cost, speed, versatile platform (bispecific)

# Approved ATMPs 2009-2022



## « La FDA enquête sur les risques de sécurité des thérapies CAR-T contre le cancer REUTERS • 29/11/2023 à 00:19 »

Therapy	Company	Indications	Total Reported Cases	Serious Cases	Deaths Reported	Reported T-Cell Lymphoma Cases
Kymriah	Novartis	Large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and acute lymphoblastic leukemia	2,470	2,303	662	7
Yescarta	Gilead	Large B-cell lymphoma and follicular lymphoma	3,729	3,551	746	3
Carvykti	J&J and Legend	Multiple myeloma	408	251	28	1
Breyanzi	Bristol Myers Squibb	Large B-cell lymphoma	202	172	38	1
Abecma	Bristol Myers Squibb	Multiple myeloma	528	454	60	0

Source: William Blair, FDA FAERS database, Fierce Biotech

UN TRES GRAND MERCI au Pr Jérôme Larghero  
Unité de Thérapie Cellulaire  
Centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique  
CIC de Biothérapies, Inserm U976  
Hôpital Saint-Louis, Université Paris Cité.