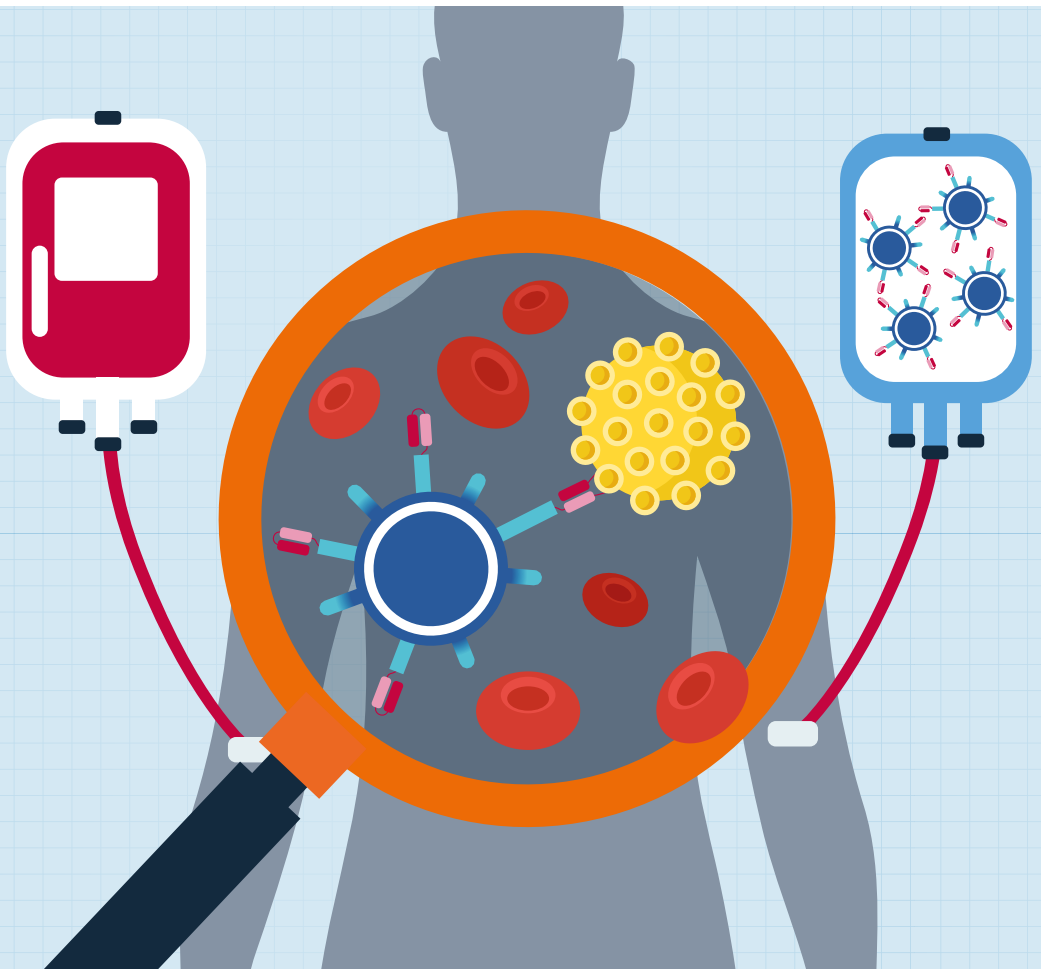


Mars 2023

Immunothérapie par cellules CAR T

COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT



LES CELLULES CAR T, une immunothérapie

VOUS INFORMER

L'immunothérapie par cellules CAR T constitue à l'évidence un progrès thérapeutique contre certains types de lymphome. Il s'agit d'un traitement très particulier, produit à partir des propres cellules immunitaires (des lymphocytes T) de chaque patient qui, une fois modifiées génétiquement, lui sont administrées. C'est aussi un traitement relativement complexe, avec des effets indésirables potentiellement graves. Du fait des spécificités et de la relative nouveauté des cellules CAR T, ce traitement n'est administré que dans certains centres dits « qualifiés ». Les modalités de prise en charge des patients pour lesquels cette immunothérapie est envisagée sont de fait plutôt sélectives, lourdes et contraignantes. Fidèle à sa mission d'information et d'accompagnement des malades, ELLyE vous propose cette brochure consacrée aux cellules CAR T pour vous permettre de mieux comprendre ce qu'est ce nouveau traitement et comment il s'organise en pratique. Pour être véritablement acteur de sa prise en charge, il est en effet nécessaire d'être bien informé.

Guy Bouguet,
président d'ELLYE

QU'EST-CE QUE L'IMMUNOTHÉRAPIE ?

L'immunothérapie* est un type de traitement utilisé contre certains cancers, dont les lymphomes. Elle vise à renforcer les capacités du système immunitaire à s'attaquer aux cellules tumorales (appelées aussi cellules cancéreuses) et à combattre le cancer.

Le système immunitaire est composé d'un ensemble de cellules, de tissus et d'organes. Il constitue le système de défense de l'organisme contre les infections et les maladies. Il a pour fonction d'identifier, de maîtriser et de détruire les cellules étrangères (les virus et les bactéries par exemple), mais aussi les cellules anormales, en particulier les cellules tumorales.

Lorsqu'un cancer se développe, les cellules tumorales parviennent cependant à empêcher le système immunitaire d'agir contre elles. Certains traitements d'immunothérapie* visent alors à permettre au système immunitaire d'être réactivé pour qu'il soit efficace contre ces cellules.

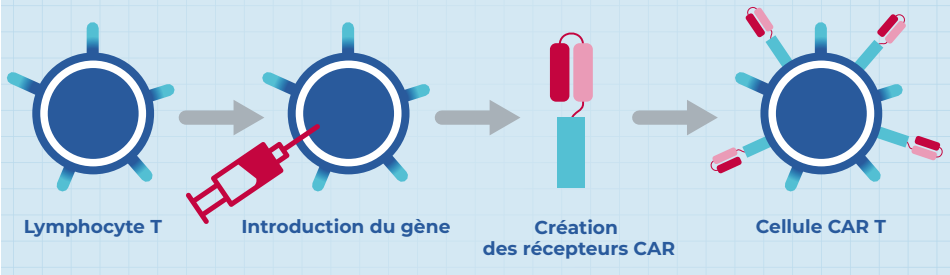
QUE SONT LES CELLULES CAR T ?

Les cellules CAR T sont des médicaments produits à partir d'un type de cellules immunitaires, les lymphocytes* T.

Les lymphocytes* T sont des cellules qui jouent un rôle très important pour les défenses de l'organisme. Ce type de globules blancs a la capacité de reconnaître et de détruire les cellules tumorales. Mais ces dernières, par différents mécanismes, parviennent à les inactiver.

Les cellules CAR T sont des lymphocytes* T modifiés génétiquement. Des manipulations réalisées en laboratoire spécialisé permettent notamment d'y introduire un gène afin que les lymphocytes* T expriment un « récepteur* chimérique* à l'antigène* » ou CAR (*Chimeric Antigen Receptor*, en anglais). Grâce à ce récepteur*, les cellules CAR T sont en mesure de reconnaître les cellules tumorales et de se fixer dessus.

MODIFICATION GÉNÉTIQUE D'UN LYMPHOCYTE T EN CELLULE CAR T



Les manipulations visent également à introduire un élément dit de « co-stimulation ». Cet élément permet à la cellule CAR T, une fois qu'elle est fixée sur une cellule tumorale, de s'activer et ensuite de s'attaquer à cette dernière.

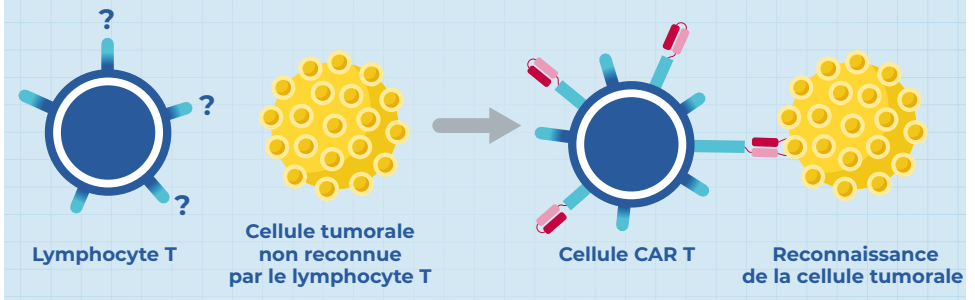
Les cellules CAR T sont produites à partir des propres lymphocytes* T d'un patient et administrées exclusivement à ce même patient. Ainsi, mêmes modifiés, les lymphocytes* ne sont pas rejetés car ils sont reconnus comme propres à l'organisme. Les cellules CAR T sont donc une immunothérapie* personnalisée.

COMMENT AGISSENT LES CELLULES CAR T ?

Grâce aux modifications qui leur sont apportées, les lymphocytes* T devenus des cellules CAR T sont en mesure de :

- reconnaître spécifiquement les cellules tumorales;
- s'activer contre les cellules tumorales;
- détruire les cellules tumorales.

FONCTIONNEMENT VIS-À-VIS D'UNE CELLULE TUMORALE



QUELLES SONT LES CELLULES CAR T DISPONIBLES (EN 2023) ?

Trois médicaments par cellules CAR T disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces trois médicaments sont l'axicabtagène ciloleucel (Yescarta®), le tisagenlecleucel (Kymriah®) et le brexucabtagène autoleucel (Tecartus®).

À QUI S'ADRESSE LE TRAITEMENT PAR CELLULES CAR T ?

Les trois médicaments par cellules CAR T actuellement disponibles sont utilisés pour le traitement de quatre types de lymphome :

- le lymphome diffus à grandes cellules B* (Yescarta® et Kymriah®);
- le lymphome folliculaire (Yescarta® et Kymriah®);
- le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B* (Yescarta®);
- le lymphome à cellules du manteau* (Tecartus®).

Ces traitements sont destinés à des malades adultes dont le lymphome est considéré être en rechute* ou être réfractaire* après au moins trois lignes de traitement préalables.

La possibilité pour un malade d'être traité par cellules CAR T dépend aussi de son état de santé général; il faut qu'il puisse supporter ce type de traitement.

QUELLE EST L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS ACTUELS PAR CELLULES CAR T ?

Les essais cliniques menés jusqu'à présent avec les deux médicaments par cellules CAR T actuels pour le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B ont mis en évidence :

- Des taux de réponse globale de 54 % et 84 %;
- Des taux de réponse complète (rémission*) de 40 % et 59 %.
- Des rémissions* prolongées ont été observées chez certains patients.

D'autres essais sur d'autres cellules CAR T en cours d'évaluation rapportent des résultats similaires.

Étant donné que ces essais ont été réalisés chez des patients ayant déjà eu plusieurs traitements et pour lesquels les options thérapeutiques étaient limitées, ces résultats sont considérés comme très encourageants. Les premières études réalisées en « vie réelle », c'est-à-dire chez des patients traités en dehors des essais thérapeutiques, confirment ces résultats encourageants.

Ces résultats montrent cependant que les cellules CAR T ne sont pas systématiquement efficaces; des échecs et des rechutes* peuvent survenir.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DES CELLULES CAR T ?

Comme tous les médicaments, les cellules CAR T peuvent entraîner la survenue d'effets indésirables en rapport avec leur mode d'action, notamment en raison de l'activation du système immunitaire. Ces effets indésirables ne sont pas systématiques.

Les deux principaux types d'effets indésirables observés sont :

- **Les syndromes de relargage des cytokines.** L'action des cellules CART entraîne la production et la libération dans le sang de grandes quantités de protéines appelées cytokines*. L'organisme réagit alors par un syndrome inflammatoire. Les symptômes sont d'intensité variable: ils peuvent être modérés, mais aussi parfois très sévères, avec un risque vital. Ces symptômes sont notamment la fièvre, des frissons, une baisse de la tension artérielle, des difficultés respiratoires. Dans la majorité des cas, ils surviennent au cours des dix à douze jours qui suivent l'injection du traitement. Ce syndrome nécessite une prise en charge spécifique, parfois urgente, souvent dans un service de réanimation.
- **Des troubles neurologiques.** Ces troubles peuvent se traduire par diverses manifestations, tels qu'une altération de l'état de conscience, une confusion, des délires, une agitation, des convulsions, des difficultés à parler ou une perte de l'équilibre. Le plus souvent, ils apparaissent dans les jours qui suivent l'injection des cellules CAR T. Ils s'estompent progressivement dans la majorité des cas, mais nécessitent généralement un traitement pour les atténuer.

La prise en charge de ces deux grands types d'effets indésirables repose aujourd'hui sur des protocoles thérapeutiques très codifiés avec des médicaments efficaces. Cette prise en charge est multidisciplinaire, associant des équipes d'hématologie, de neurologie et de réanimation, ce qui permet d'anticiper la survenue de ces effets indésirables et de les gérer.

D'autres effets indésirables sont susceptibles de survenir après le traitement par cellules CAR T, en particulier des infections et une baisse prolongée mais réversible du nombre de cellules sanguines.

LES RECHERCHES EN COURS

La recherche sur les cellules CART est très active. Alors que les traitements de ce type actuellement disponibles sont de 2^e génération, des cellules CART de 3^e génération sont en phase d'évaluation chez des patients. D'autres, de 4^e génération, sont en cours d'élaboration en laboratoire. Avec ces nouvelles générations, davantage de modifications sont apportées aux lymphocytes* T, l'objectif étant d'améliorer leur activation et leur activité contre les cellules tumorales.

En parallèle, des recherches sont menées sur des cellules CAR T dites « bispécifiques », c'est-à-dire qui expriment deux récepteurs* à l'antigène* (CAR). Le but est d'améliorer la reconnaissance des cellules tumorales et de prévenir des phénomènes de résistance*. Des études ont en effet montré que les cellules tumorales parviennent parfois à ne plus exprimer l'antigène* reconnu par les cellules CAR T. Celles-ci deviennent en quelque sorte « aveugles » : elles ne peuvent plus reconnaître les cellules tumorales et donc agir contre elles. Ces phénomènes de résistance* peuvent expliquer en partie les situations d'échec ou de rechute* observées chez des patients traités par cellules CAR T.

Enfin, des cellules CAR T sont évaluées contre d'autres types de lymphome afin de savoir si elles pourront être proposées à davantage de malades.

Les essais en cours sur des cellules CAR T sont présentés sur la plateforme ORELy, en accès libre à l'adresse suivante : www.orely.org

LE TRAITEMENT PAR CELLULES CAR T **en pratique**

LES CENTRES QUALIFIÉS

Jusqu'à présent, seuls certains centres hospitaliers sont autorisés à administrer les traitements par cellules CAR T. Ces centres dits « qualifiés » doivent en effet répondre à un certain nombre de critères portant sur la formation des équipes médicales et soignantes, ainsi que sur les équipements nécessaires pour assurer une prise en charge optimale des patients.

À l'heure actuelle, environ 35 hôpitaux, répartis sur l'ensemble du territoire français, sont qualifiés pour traiter des patients avec des cellules CAR T.

Les patients suivis dans un autre établissement de santé doivent par conséquent être adressés à l'un de ces centres qualifiés.

L'ÉLIGIBILITÉ AU TRAITEMENT

Lorsqu'un hématologue estime qu'un patient requiert un traitement par cellules CAR T, il prend contact avec l'équipe médicale d'un centre qualifié. La procédure suit alors plusieurs étapes :

- Dans un premier temps, l'hématologue remplit un document répertoriant l'ensemble des critères médicaux nécessaires pour qu'un traitement par cellules CAR T soit envisageable.
- À réception du document, l'équipe médicale du centre qualifié vérifie que tous les critères sont présents et programme une première consultation avec un hématologue du centre qualifié.
- Lors de la consultation, l'hématologue du centre qualifié examine le patient et fait le point avec lui sur sa situation médicale. Un bilan biologique complet est également réalisé, à partir de prises de sang, ainsi qu'un bilan neurologique. Le patient passe également différents examens d'imagerie, notamment une échographie du cœur, un scanner et une IRM.
- À l'issue de la consultation et une fois obtenus les résultats des examens, le dossier du malade est discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui réunit les différents membres de l'équipe médicale du centre qualifié. Ceux-ci s'assurent notamment que le patient, au regard de son état de santé général, est en mesure de supporter le traitement.

- Une fois la décision prise, l'hématologue du centre qualifié en informe le patient et son hématologue habituel: le traitement par cellules CAR T est possible ou pas.
- Si la décision est positive, le patient voit alors en consultation un hématologue, un médecin coordinateur de greffes et un infirmier coordinateur pour les cellules CAR T au sein du centre qualifié. Ces consultations permettent de vérifier que le traitement est bien envisageable et d'informer à nouveau le patient sur les différentes étapes à venir.

QUE SE PASSE-T-IL SI LE TRAITEMENT PAR CELLULES CAR T N'EST PAS POSSIBLE ?

Si l'état de santé général et/ou les caractéristiques du lymphome du patient ne permettent pas d'envisager un traitement par cellules CAR T, l'équipe du centre qualifié en informe aussitôt le patient et son hématologue habituel. L'un et l'autre doivent alors se voir rapidement lors d'une consultation pour déterminer, parmi les différentes options thérapeutiques possibles, quel traitement doit être mis en œuvre. La participation à un essai thérapeutique peut également être envisagée.

LES ÉTAPES DE PRODUCTION DES CELLULES CAR T

La production des cellules CAR T nécessite de suivre une procédure précise. Celle-ci comprend les étapes suivantes :

• La « commande »

L'équipe médicale du centre qualifié passe commande des cellules CAR T auprès du laboratoire pharmaceutique qui va les produire en inscrivant le patient sur une plateforme dédiée. Une fois le patient inscrit, le planning de production est défini par le laboratoire.

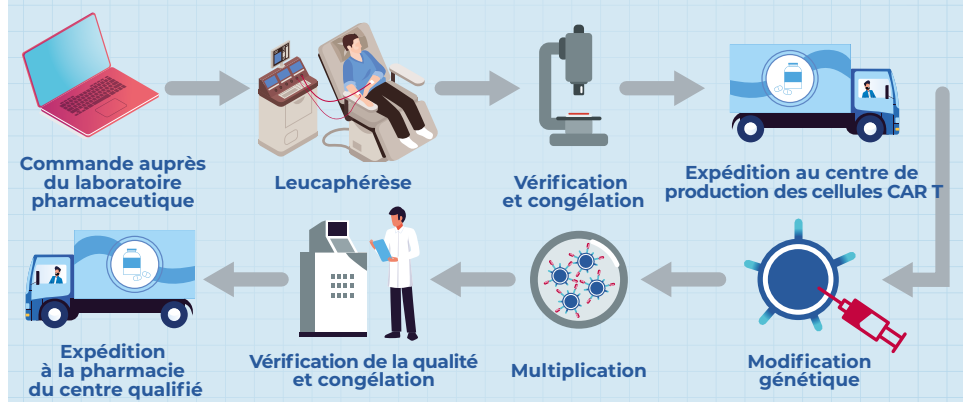
• La leucaphérèse

En fonction de ce planning, l'équipe médicale et l'infirmier coordinateur du centre qualifié programment une leucaphérèse*. Il s'agit d'un procédé qui permet de prélever les lymphocytes* T du patient nécessaires à la production des cellules CAR T. Pour cela, le patient se rend dans le centre qualifié. Il est installé dans un fauteuil ou un lit. Son sang est prélevé dans une veine d'un bras et passe dans un appareil. Ce dernier trie les cellules du sang et extrait les globules blancs (dont les lymphocytes* T). Le sang est alors réinjecté dans une veine de l'autre bras. Cette procédure prend plusieurs heures. Le patient rentre ensuite chez lui.

• L'expédition

Une fois collectés, les lymphocytes* T du patient sont vérifiés puis expédiés au producteur des cellules CAR T. Ils sont alors congelés et envoyés à un laboratoire spécialisé.

LES ÉTAPES DE PRODUCTION DES CELLULES CAR T



• La production

Les lymphocytes* T sont décongelés, puis modifiés génétiquement. Ils deviennent alors un médicament. Les cellules CAR T sont ensuite mises en culture afin qu'elles puissent se multiplier. Une fois que la quantité nécessaire de cellules CAR T est obtenue, celles-ci sont congelées, puis expédiées à la pharmacie du centre qualifié.

Le processus de production des cellules CAR T prend environ un mois. Mais le délai d'obtention du traitement est généralement plus long car il doit tenir compte des capacités de production des laboratoires pharmaceutiques et des délais de transport. Ce délai tend actuellement à se réduire.

LES ÉTAPES DU TRAITEMENT PAR CELLULES CAR T

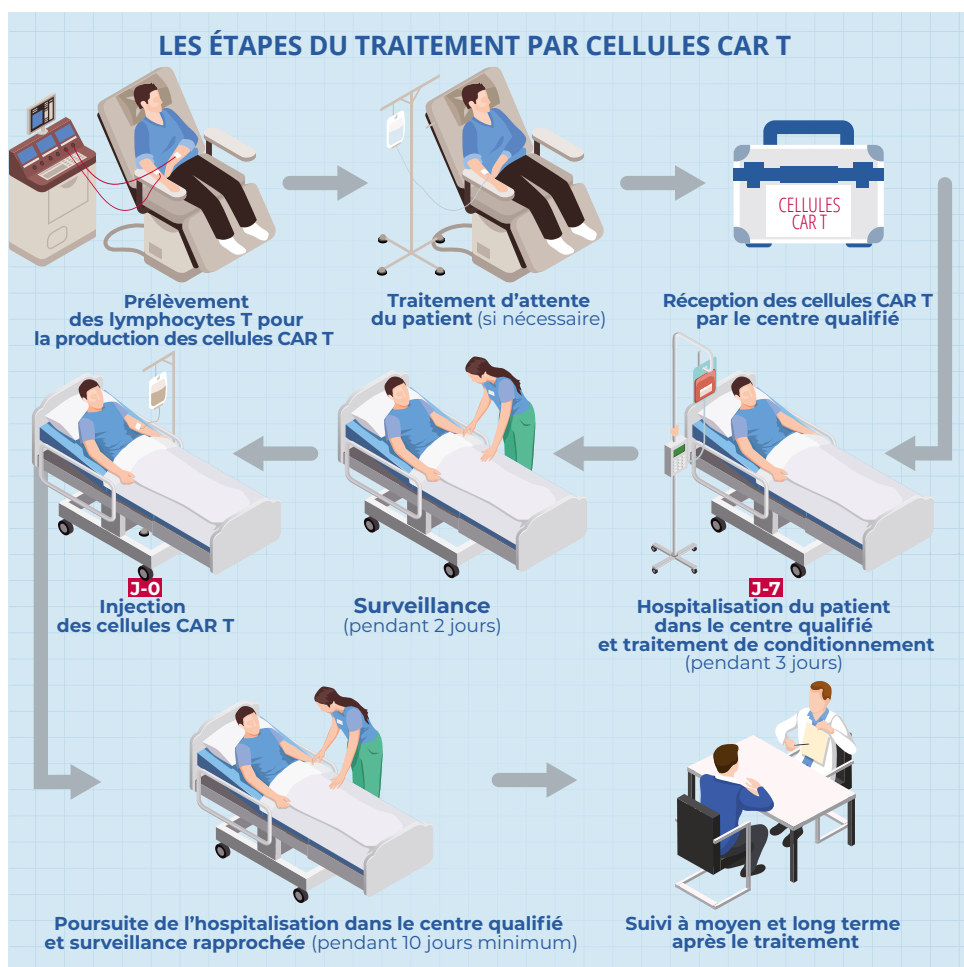
La procédure de production des cellules CAR T étant relativement longue, l'état de santé du patient est régulièrement contrôlé par son hématologue habituel et/ou l'équipe du centre qualifié. Si son lymphome présente des signes d'évolution, un traitement dit d'attente lui est administré.

Une fois les cellules CAR T réceptionnées par le centre qualifié, un traitement dit de conditionnement est programmé. Ce traitement est une chimiothérapie dont le but est de détruire les lymphocytes* T du patient afin que les cellules CAR T puissent plus facilement les remplacer.

Le traitement de conditionnement est réalisé environ une semaine avant l'administration des cellules CAR T. Il dure généralement trois jours et est réalisé soit en hospitalisation complète (le patient reste à l'hôpital la nuit), soit en hôpital de jour (le patient se rend le

matin dans le centre qualifié et rentre à son domicile le soir). Pendant les deux jours qui suivent, le patient fait l'objet d'une surveillance précise de la part de l'équipe du centre qualifié afin de s'assurer qu'il supporte bien la chimiothérapie de conditionnement et qu'il peut recevoir les cellules CAR T. Si tel est le cas, l'injection programmée des cellules CAR T est maintenue.

Le jour prévu pour l'injection, le patient est hospitalisé dans le centre qualifié. Les cellules CAR T sont décongelées, puis lui sont administrées au cours d'une seule et unique perfusion intraveineuse. L'injection prend de 5 à 10 minutes.



LE SUIVI IMMÉDIAT APRÈS L'INJECTION DES CELLULES CAR T

Une fois l'injection des cellules CAR T réalisée, le patient reste hospitalisé dans le centre qualifié pendant dix jours au minimum. Cela permet à l'équipe médicale de surveiller son état de santé et de détecter rapidement la survenue d'éventuels effets indésirables, en particulier un syndrome de relargage des cytokines* et des troubles neurologiques.

LE SUIVI À MOYEN ET LONG TERME APRÈS LE TRAITEMENT

Pendant les quatre semaines qui suivent sa sortie d'hospitalisation, il est recommandé au patient de résider à proximité du centre qualifié, c'est-à-dire à moins de deux heures de trajet en voiture. C'est une précaution qui vise à permettre une prise en charge rapide en cas de survenue d'un effet indésirable.

Pendant ce premier mois et par la suite, l'équipe médicale du centre qualifié programme des consultations et des examens réguliers afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Certains centres prévoient un suivi téléphonique quotidien les premières semaines. En général, l'efficacité du traitement par cellules CAR T est évaluée 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'injection du traitement. Ce rythme est adapté en fonction de la situation de chaque patient.

En parallèle, le patient continue d'être suivi par son hématologue habituel, en coordination avec l'équipe du centre qualifié.

L'IMPORTANCE DE LA PRÉSENCE D'UN PROCHE

Un traitement par cellules CART est une procédure plutôt complexe et pouvant être fatigante. De plus, il nécessite des allers-retours fréquents et nombreux entre le domicile et le centre qualifié.

Pendant la période qui précède et celle qui suit l'injection des cellules CAR T, la présence d'un proche — si elle est possible — auprès du patient est à prévoir afin de faciliter sa vie quotidienne et ses déplacements, ainsi que pour aider à identifier d'éventuels troubles neurologiques associés au traitement. Le soutien moral apporté par le proche est également essentiel.

ORGANISER SON HÉBERGEMENT

Les centres qualifiés pour les cellules CAR T sont encore relativement peu nombreux. Même s'ils sont répartis sur l'ensemble du territoire, le centre le plus proche du domicile d'un patient peut néanmoins se situer à plusieurs heures de route.

Compte tenu des différentes étapes du traitement et de la nécessité de rester à proximité du centre qualifié une fois les cellules CAR T administrées, il peut être préférable

d'envisager un hébergement temporaire près du centre qualifié pendant toute la période qui précède et qui suit le traitement. Cela évitera des déplacements successifs et longs, facilitera la surveillance du patient et épargnera un surcroît de fatigue. Cependant, un tel hébergement n'est pas forcément simple à organiser et peut être coûteux. C'est pourquoi il doit être anticipé autant qu'il est possible. Le patient et son entourage ne doivent pas hésiter à parler de cette question à l'équipe du centre qualifié et à l'infirmier coordinateur pour les cellules CAR T. Normalement, ils doivent pouvoir orienter vers des solutions.

QUE SE PASSE-T-IL SI LE TRAITEMENT N'EST PAS OU PLUS EFFICACE ?

Le suivi mis en place après l'injection des cellules CAR T permet de contrôler régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement. Les cellules CAR T ne sont pas efficaces chez tous les patients. Il peut être également observé, après une bonne réponse initiale plus ou moins longue au traitement, une rechute* de la maladie. C'est pourquoi la surveillance après le traitement est primordiale.

En cas de réponse insuffisante ou de rechute*, l'hématologue habituel du patient, en lien avec l'équipe du centre qualifié, identifie le traitement le plus adapté qui peut être proposé. Ce traitement est déterminé au cas par cas, en fonction de chaque situation individuelle.

LEXIQUE (termes signalés par un *)

- **Antigène**: protéine d'identification située à la surface des cellules. Les cellules tumorales produisent des antigènes qui peuvent être ciblés par des médicaments tels que les cellules CAR T.
- **Chimérique**: créé en laboratoire.
- **Cytokine**: substance produite par le système immunitaire qui sert notamment à la communication entre les cellules.
- **Immunothérapie**: traitement médicamenteux visant à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.
- **Leucaphérèse**: procédure qui permet, grâce à un appareil spécifique, de trier les cellules du sang d'un patient et de conserver les globules blancs.
- **Lymphocytes**: type de globules blancs. Les lymphocytes sont impliqués dans les réactions de défense de l'organisme et sont notamment chargés de lutter contre les infections. Il existe toute une gamme de lymphocytes avec des fonctions spécifiques, notamment les lymphocytes B, les lymphocytes T et les lymphocytes NK.
- **Lymphome à cellules du manteau**: type relativement rare de lymphome non hodgkinien (LNH) où les cellules cancéreuses prolifèrent dans une région des ganglions ou des organes

appelée zone du manteau. Il s'agit d'un lymphome le plus souvent agressif, c'est-à-dire qui évolue rapidement.

- **Lymphome diffus à grandes cellules B**: type de lymphome non hodgkinien (LNH). C'est le type de LNH le plus fréquent. Il s'agit d'un lymphome agressif, c'est-à-dire qui évolue rapidement.
- **Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B**: sous-type de lymphome diffus à grandes cellules B. Il apparaît dans le thymus ou dans les ganglions lymphatiques situés au centre du thorax (médiastin).
- **Récepteur**: structure située à l'intérieur d'une cellule ou sur sa membrane, capable d'accueillir des molécules produites par l'organisme ou des médicaments.
- **Rechute**: réapparition du lymphome. Une rechute peut survenir tôt après la fin des traitements, mais aussi après une longue période de rémission. On parle aussi de récurrence.
- **Réfractaire**: un lymphome est dit réfractaire quand il est résistant au traitement administré.
- **Rémission**: diminution ou disparition des signes du lymphome.
- **Résistance**: processus par lequel les cellules tumorales échappent à l'action d'un traitement.

ELLYE (ensemble, leucémie, lymphomes, espoir) Une association de patients et de proches

Créée en 2006 et agréée en 2018, ELLyE est une association de patients et de proches concernés par un lymphome, la leucémie lymphoïde chronique ou la maladie de Waldenström.

Nos principaux objectifs sont :

- Informer les personnes atteintes d'une hémopathie maligne et leurs proches.
- Promouvoir et développer des actions diversifiées de soutien et d'accompagnement.
- Faire connaître les hémopathies malignes et engager des actions visant à les faire prendre en compte par les institutions ad hoc.
- Contribuer à la recherche-action.

Nos actions

- ELLyE accompagne les patients et leurs proches au quotidien grâce à la mise à disposition d'outils d'échanges et de soutien (forum, ligne téléphonique, réseaux sociaux) et des actions de terrain partout en France (permanences, événements solidaires, rencontres, réunions d'information).
- ELLyE a mis en place la 1^{re} plateforme en français, ORELy.org, qui permet aux patients de trouver les essais cliniques ouverts en France.
- ELLyE publie de nombreux supports afin de mieux faire connaître les lymphomes, la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström, et informer les patients et leurs proches.
- ELLyE réunit chaque année des experts, des patients et des proches pour aborder de nombreux thèmes, à la fois médicaux et sociaux, lors du mois de septembre (mois des cancers du sang) avec la Journée Mondiale des Lymphomes et la Journée Mondiale de la Leucémie Lymphoïde Chronique. L'association organise également tous les 18 mois un Colloque national.

Ce document a été réalisé par :

- Guy Bouguet, président de l'association ELLyE
- Franck Fontenay, rédacteur médical
- Sophie Chatenay, illustratrice

Il a été relu par des patients, ainsi que par le Pr Catherine Thieblemont (Hôpital Saint-Louis, Paris) et le Pr Hervé Ghesquières (Hôpital Lyon Sud, Lyon).