



Accélérer le chemin de
l'idée vers son utilisation

CAR-T (Récepteur antigénique chimérique T) : Une immunothérapie de nouvelle génération

À propos d'I2U

Idea to Utilisation (I2U) (De l'idée à l'utilisation) est une initiative qui vise à cerner et éliminer les obstacles qui entravent l'utilisation des médicaments révolutionnaires au Canada. Grâce au financement de base de Novartis, ce mécanisme de collaboration est dirigé par Santis Health et guidé par un groupe indépendant d'experts du conseil consultatif. **Pour en savoir plus, visitez www.i2u.ca**

RÉSUMÉ

La thérapie par CAR-T illustre les avancées de la médecine personnalisée en repensant les cellules immunitaires du corps humain pour traiter des cancers autrement incurables. Ce rapport se concentre sur les défis de mise en œuvre associés à la prestation de la thérapie par CAR-T au Canada. Grâce à l'analyse, quatre obstacles clés sont identifiés : le besoin supplémentaire d'infrastructure administrative (à savoir, du personnel de santé spécialisé), des capacités de fabrication limitées, le besoin d'infrastructure de gestion de la chaîne du froid et la capacité limitée pour les soins post-perfusion. Ces leçons sont conçues pour soutenir la portée actuelle et future des thérapies par CAR-T, en particulier au moment où elles se développent à des domaines de traitement plus vastes avec de nouvelles applications à venir.

Thérapie par CAR-T : Une thérapie révolutionnaire

Dans le monde, environ 1,28 million de cas de cancer du sang surviennent chaque année, représentant environ 7 % de tous les cas de cancer.ⁱ Les traitements conventionnels des cancers du sang, y compris la leucémie, le lymphome et le myélome multiple, ont été la chimiothérapie et les greffes de cellules souches.ⁱⁱ Malheureusement, certains patients continueront d'avoir un cancer réfractaire ou une rechute après avoir reçu un traitement. L'immunothérapie, sous la forme d'une thérapie cellulaire par CAR-T, a suscité une grande joie parmi les chercheurs et les oncologues parce qu'elle a démontré la capacité

d'éliminer les cancers avancés du sang et de maintenir la rémission des patients.ⁱⁱⁱ La thérapie par CAR-T a généré une nouvelle option de traitement personnalisé et ciblé pour les patients confrontés à un pronostic autrement débilitant. Elle illustre les progrès de l'immunologie et du développement de médicaments en tant que thérapie personnalisée issue des propres cellules T des patients, repensées pour lutter contre le cancer. À l'heure actuelle, Santé Canada a approuvé six thérapies commerciales à base de cellules CAR-T, dont cinq ont été recommandées aux fins de remboursement par le Canada., il y a six thérapies commerciales à base de cellules CAR-T approuvées par Santé Canada^{iv}, dont cinq ont été recommandés pour remboursement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).^v

Mécanisme et livraison

La thérapie par CAR-T implique la fabrication et la perfusion de cellules CAR-T. Plus précisément, les lymphocytes T d'un patient (c'est-à-dire, un type de cellule immunitaire) sont prélevés dans son sang, reconstruits en laboratoire avec de l'ADN ciblant le cancer (formant des cellules CAR-T), puis transférés dans le sang du patient pour le traitement. Pendant la préparation des cellules CAR-T, le patient doit également subir une chimiothérapie lymphodéplétive pour améliorer l'efficacité de la thérapie par CAR-T.

Dans l'ensemble, le protocole du traitement peut être divisé en 6 étapes ^{vi}:

- 1. Dépistage :** pour déterminer l'éligibilité à la thérapie par CAR-T.
- 2. Leucophérèse :** pour extraire les lymphocytes T.
- 3. Ingénierie des lymphocytes T :** où les lymphocytes T sont expédiés à un laboratoire désigné pour créer des cellules CAR-T (le processus prend entre 2 et 4 semaines).
- 4. Prétraitements du patient :** la chimiothérapie lymphodéplétive doit être faite entre 2 et 14 jours avant la perfusion.
- 5. Perfusion de CAR-T :** doit être faite à un centre de traitement.
- 6. Observation :** il est conseillé aux patients de rester près de leur centre de traitement pendant environ 1 mois pour un suivi régulier afin de voir si la thérapie par CAR-T est efficace et afin de traiter tout effet secondaire.

Compte tenu de la nature hautement personnalisée de la thérapie par CAR-T, il faut une infrastructure et une importantes pour que la prestation du traitement soit sécuritaire et réussie.

Accès au Canada

Quatre thérapies par CAR-T commerciales offertes par Novartis, Gilead Life Sciences et, plus récemment, Bristol Myers Squibb, ont été approuvées par Santé Canada et ont reçu une recommandation positive de l'ACMTS. Depuis, seulement 4 provinces - L'Ontario, le Québec, l'Alberta et, plus récemment, la Nouvelle-Écosse ont mis en place des sites de financement et de traitement. Dans les provinces/territoires où il n'est pas disponible, les patients peuvent recevoir CAR-T grâce à des programmes à l'extérieur de leur province ou à l'extérieur du pays où ils sont admissibles à un traitement sur recommandation d'un médecin. Cependant, les déplacements pour se faire soigner peuvent être particulièrement difficiles pour les patients immunodéprimés.^{vii}

Mise en œuvre des défis au Canada

Chaque étape du protocole de traitement de la thérapie CAR-T apporte un ensemble unique de défis pour sa mise en œuvre au Canada :

1. Besoin supplémentaire en infrastructure administrative

Il est nécessaire d'améliorer l'infrastructure administrative pour l'orientation, le dépistage et l'évaluation des patients. Des sites accrédités avec des employés accrédités par l'établissement qui ont des compétences en matière de thérapie CAR-T sont tenus d'offrir ce traitement. Le personnel de la pharmacie doit également être formé pour recevoir et entreposer les cellules CAR-T. L'accès à ces centres de traitement certifiés constitue un défi supplémentaire ajoutée, tant au niveau des provinces qui ont approuvé le remboursement de la thérapie CAR-T disponible dans le commerce, qu'au niveau urbain et rural. Pour l'Ontario, le Québec, l'Alberta et la Nouvelle Écosse, il y a un nombre limité de centres de traitement basés dans les grandes villes métropolitaines, y compris la RGT et Ottawa, Montréal et Laval, Calgary et Halifax, respectivement. Cela crée une barrière amplifiée pour les populations vulnérables telles que les groupes autochtones, à faible revenu et autres groupes marginalisés qui peuvent avoir besoin de voyager et d'être déplacés pendant de longues périodes à proximité d'un centre de traitement.

2. Capacités de fabrication des cellules CAR-T

Pour fabriquer des cellules CAR-T, deux types d'installations sont nécessaires : un centre d'aphérèse et une installation traitement des cellules. Cette étape essentielle est effectuée par les sociétés pharmaceutiques mères des thérapies CAR-T de marque et exige l'expédition de lymphocytes T vers et depuis les États-Unis.

Des efforts sont déployés au Canada pour la fabrication interne de CAR-T, comme l'essai du programme CLIC-01 (Canadian-Led Immunotherapies in Cancer-01)^{viii} qui a commencé dans le Centre de fabrication de produits biothérapeutiques (Biotherapeutics Manufacturing Centre) de L'Hôpital d'Ottawa et au BC Cancer's Conconi Family Immunotherapy Lab. Cette initiative a donné des résultats encourageants, et est actuellement étendue à d'autres villes canadiennes telles que Toronto et Winnipeg afin de créer une infrastructure de développement CAR-T pour davantage d'essais sur les patients.^{ix} Alberta Health Services a également développé une solution interne en collaboration avec l'Université de l'Alberta, qui a commencé ses premiers essais en mars 2021 qui montrent des résultats prometteurs.^x Cependant, ces deux projets en sont à leurs premiers stades et devront être développés davantage avant que les patients aient un accès généralisé partout au Canada.

3. Besoin d'une infrastructure de gestion de la chaîne du froid

Les cellules CAR-T doivent être cryoconservées et entreposées dans un système à température contrôlée égale ou inférieure à -120 °C (jusqu'à -150 °C, selon le fabricant) et doivent rester congelées jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement. Pour les thérapies CAR-T disponibles dans le commerce et qui sont fabriquées à l'étranger, il est d'autant plus essentiel de mettre en place ces systèmes dès les installations de fabrication, pendant le transport et dans les centres de traitement afin de garantir la sécurité de l'administration de cette thérapie génique.

4. Capacité de soins post-perfusion

Bien que l'hospitalisation n'est pas requise, les patients doivent être suivis de près après avoir reçu un traitement en raison du risque d'effets indésirables graves pouvant nécessiter des soins intensifs. La fréquence de ces événements n'est pas bien documentée, et par conséquent, les centres de traitement doivent estimer le

nombre de patients et disposer d'une capacité d'hospitalisation potentielle. Compte tenu de la crise actuelle des ressources humaines dans le secteur de la santé au Canada, la capacité d'accueil des hôpitaux pose des défis supplémentaires.

Champ d'application future

Les thérapies par CAR-T actuellement recommandées et disponibles dans le commerce au Canada ne sont conçues que pour traiter certains types de leucémie et de lymphome. Cependant, Carvykti de Johnson & Johnson, a été développé pour traiter le myélome multiple, et est en cours d'examen par l'ACMTS.

Une direction de recherche naissante pour la thérapie par CAR-T est le développement des thérapies allogéniques par CAR-T, qui utilisent des cellules d'un donneur et essentiellement supprime le besoin pour extraire les lymphocytes T des patients. Bien qu'elles nécessitent encore un processus d'appariement, les thérapies allogéniques, développées grâce à des technologies d'édition génomique telles que CRISPR-Cas9, ont moins d'étapes de production et de fabrication, et sont plus proches de l'émulation d'un produit « en vente libre ». Malheureusement, les thérapies cellulaires allogéniques en cours de développement clinique sont encore loin de la commercialisation, car leur efficacité est bien inférieure à celle des thérapies CAR-T autologues (c'est-à-dire personnalisées). La maladie venant du greffon contre l'hôte, où l'organisme déclenche de graves événements indésirables. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer comment « cacher » les cellules CAR-T du donneur du système immunitaire des patients.^{xi}

Une autre direction motivante pour la thérapie par CAR-T est d'étendre son application aux tumeurs solides afin qu'elle puisse être utilisée pour traiter d'autres cancers. Il y a eu plusieurs études prometteuses pour le traitement du cancer du cerveau, du cancer de la peau et des cancers métastatiques du pancréas, de l'estomac et de la prostate.^{xii} Cette application plus vaste pour l'avenir rend encore plus essentiel pour le Canada d'être mieux préparé à la mise en œuvre à l'échelle du système de ce traitement révolutionnaire.

Conclusion

Les thérapies par CAR-T représentent une indication thérapeutique révolutionnaire dont l'objectif est de changer le visage du traitement du cancer à l'aide de la médecine personnalisée. Le Canada fait actuellement face à deux niveaux de défis pour la mise en œuvre efficace et équitable de cette classe de thérapeutiques dans le système de santé.

Premièrement, étant donné que des traitements hautement spécialisés comme ceux-ci ne peuvent être localisés que dans les grands centres urbains, qui ont les infrastructures et les ressources humaines nécessaires, il est important de s'assurer que les Canadiens ont un accès équitable aux soins, en particulier ceux qui vivent dans de petites juridictions et dans des régions rurales et éloignées. Deuxièmement, les infrastructures du système existantes - y compris quelques ressources administratives (pour l'orientation, le dépistage et l'évaluation des patients), une capacité de fabrication interne inadéquate et une capacité restreinte de soins post-perfusion entravent considérablement la capacité du Canada à maximiser la valeur de cette thérapie révolutionnaire.

Compte tenu de la portée actuelle et future des thérapies par CAR-T, le Canada a une vraie opportunité pour refléter sur ces leçons apprises pour assurer une meilleure préparation au système pour cette classe de médicaments révolutionnaires.

References

- ⁱ <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
- ⁱⁱ <https://bloodcancer.org.uk/understanding-blood-cancer/treatment/blood-cancer-typestreatment/>
- ⁱⁱⁱ Melenhorst, J.J., Chen, G.M., Wang, M. et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature* 602, 503-509 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04390-6>
- ^{iv} Kymriah®, Yescarta®, Tecartus®, Breynzi®, Abecma® & Carvykti®
- ^v Kymriah®, Yescarta®, Tecartus® & Breynzi®
- ^{vii} <https://globalforum.diaglobal.org/issue/october-2020/pathway-to-patient-access-to-car-ttherapies-in-canada/>
- ^{viii} <https://biocanrx.com/research/made-canada-car-t-platform/made-canada-car-t-therapytimeline>
- ^{ix} <https://www.uottawa.ca/about-us/media/news/first-made-canada-car-t-cell-therapy-cancershows-promise-clinicaltrial#:~:text=CLIC's%20CAR%2DT%20therapy%20is,Cancer's%20Conconi%20Family%20Immunotherapy%20Lab.>
- ^x <https://www.albertahealthservices.ca/news/releases/2022/Page16633.aspx>
- ^{xi} <https://bluematterconsulting.com/future-of-car-t-manufacturing/>
- ^{xii} Titov A, Valiullina A, Zmievskaia E, Zaikova E, Petukhov A, Miftakhova R, Bulatov E, Rizvanov A. Advancing CAR T-Cell Therapy for Solid Tumors: Lessons Learned from Lymphoma Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 3;12(1):125. doi: 10.3390/cancers12010125. PMID: 31947775; PMCID: PMC7016531.