

Rapport de diffusion de la communauté de 2022

Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer

Un résumé de la recherche sur l'immunothérapie du cancer, tel que discuté au Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2022 de BioCanRx

Rédigé par les patients et aidants ayant participé à l'Institut d'apprentissage, en collaboration avec les chercheurs en début de carrière oeuvrant dans le domaine.

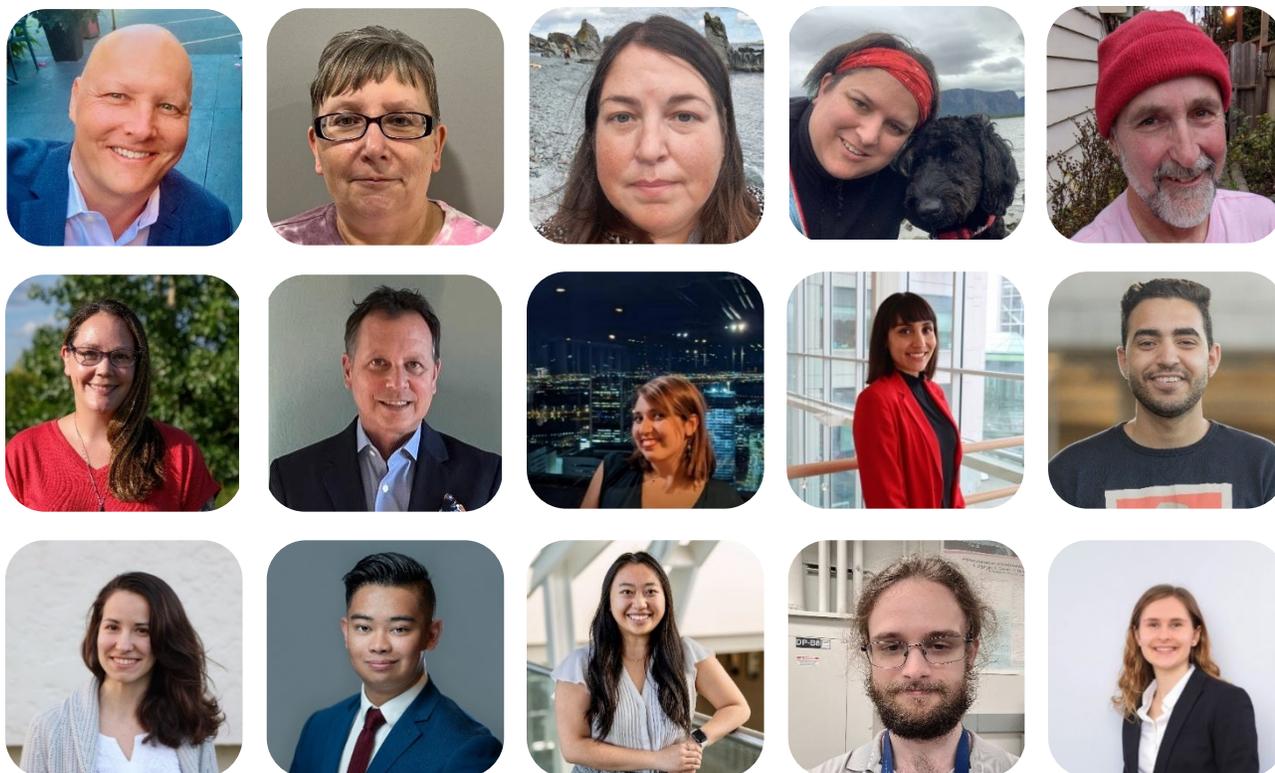


Table des matières

Messages de bienvenue	3
De BioCanRx3	3
De l'Alliance des intervenants contre le cancer	4
Aperçu de l'Institut d'apprentissage	5
Développement de l'Institut d'apprentissage	6
L'Institut d'apprentissage 2022	7
Remerciements	10
Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion	10
Forum public - Immunothérapies contre le cancer : de nouvelles thérapies à l'horizon et accès futur pour les patients	11
Séance plénière 1 - Applications de la biologie synthétique et stratégies d'ingénierie de prochaine génération	12
Séance plénière 2 - L'immunothérapie du cancer et le microbiome	16
Séance plénière 4 - Immunothérapie cellulaire adoptive : état actuel et orientations futures.....	21
Séance plénière 5 – Groupe d'experts – Quelle est la fin de la partie pour l'immunothérapie du cancer au Canada?	27

Janvier 2022

Messages de bienvenue

Message de BioCanRx

Nous sommes fiers de partager ce rapport de diffusion de la communauté qui est accessible au public et qui a été rédigé par les participants de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer 2022. Nous sommes très heureux d'avoir tenu en personne les réunions de l'Institut d'apprentissage pour la première fois depuis 2019 dans le cadre du Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2022 (le Sommet) du 19 au 21 novembre, à Montréal, au Québec. Nous tenons à remercier le personnel de BioCanRx et le groupe de travail AIC-IA d'avoir planifié et facilité un événement extraordinaire. Nous tenons également à féliciter les participants de l'Institut d'apprentissage d'avoir fait preuve d'autant d'enthousiasme et d'engagement envers l'exécution de ce programme.

L'Institut d'apprentissage était un projet pilote du Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2017 et il est depuis devenu une composante permanente du Sommet annuel. Cette initiative a été élaborée en partenariat avec l'Alliance des intervenants contre le cancer (AIC) par l'entremise des membres de son groupe de travail. Nous sommes profondément reconnaissants pour l'établissement de ce partenariat et pour le temps et l'attention inestimables que les participants ont consacrés à l'élaboration de cette importante initiative d'engagement des patients.

Ce rapport de diffusion sert à mettre en évidence et à partager les principaux points à retenir de la recherche présentée au Sommet, ainsi que les réflexions de groupe de l'Institut d'apprentissage. Le rapport s'adresse à la vaste communauté des patients et des chercheurs en oncologie, au réseau BioCanRx, à l'Alliance des intervenants contre le cancer et au grand public.

Nous sommes impatients d'accueillir un autre événement couronné de succès au prochain Sommet en octobre 2023. Vous pouvez en savoir plus sur le Sommet à cancersummit.ca.

Nous espérons que vous trouverez ce rapport aussi instructif et enrichissant que nous.



John C. Bell, Ph. D.
Directeur
scientifique,
BioCanRx



Stéphanie Michaud, Ph. D.
Présidente-directrice
générale,
BioCanRx

Message de l'Alliance des intervenants contre le cancer de BioCanRx

En 2017, sur les conseils de l'Alliance des intervenants contre le cancer (AIC) et en s'inspirant de l'Institut d'apprentissage du Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE) - Association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV), BioCanRx a créé l'Institut d'apprentissage. L'Institut d'apprentissage a été établi en tenant compte des objectifs suivants :

- créer un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et facilite l'intégration des patients chefs de file au Sommet sur l'immunothérapie du cancer (le Sommet) de BioCanRx;
- intégrer la perspective des patients et aidants pour que la recherche sur le cancer soit bien éclairée par la voix et les expériences des patients;
- veiller à ce que les recherches scientifiques présentées à la conférence soient accessibles afin que les patients puissent défendre leurs intérêts auprès de leur communauté.

Dans le cadre de l'Institut d'apprentissage, les stagiaires qui œuvrent dans le secteur de la recherche sur l'immunothérapie du cancer sont jumelés à des défenseurs des intérêts des patients. Ensemble, ils participent au Sommet et apprennent les uns des autres grâce à un échange bidirectionnel d'information pendant le congrès.

Les stagiaires guident les défenseurs des intérêts des patients tout au long du congrès et les aident à mieux assimiler les connaissances scientifiques et le processus scientifique en général, ainsi qu'à mettre en pratique leurs compétences et connaissances. Les défenseurs des intérêts des patients aident les stagiaires à comprendre les incidences et l'importance de leur travail dans le monde réel tout en leur transmettant les expériences qu'ils ont vécues et qui se rapportent ou non au cancer.

Je crois que nous avons lancé une initiative de grande valeur pour les patients et les chercheurs. Il est important de se rappeler que les patients ont beaucoup à apprendre aux autres sur les différents aspects du cancer, et cette initiative aide les patients à faire entendre leurs voix.

Je tiens à remercier et à féliciter BioCanRx pour son engagement à l'égard de la participation des patients à la recherche sur le cancer par l'entremise d'initiatives comme l'Institut d'apprentissage.



Louise Binder,
Présidente du groupe de travail de l'Alliance des
intervenants contre le cancer,
Consultante en politiques de santé, Fondation Sauve ta
peau

Qu'est-ce que l'Institut d'apprentissage?

L'Institut d'apprentissage de BioCanRx et de l'Alliance des intervenants contre le cancer réunit des chefs de file des communautés de patients en oncologie (patients-experts) et des stagiaires BioCanRx (chercheurs universitaires) du milieu de la recherche en immunothérapie qui participent à des activités interactives, collaboratives et bidirectionnelles d'échange des connaissances lors du Sommet annuel sur l'immunothérapie du cancer. L'objectif général de l'Institut d'apprentissage est de faire en sorte que la communauté des patients atteints de cancer ait accès aux nouvelles recherches en immunothérapie du cancer.

Buts

- ✓ Créer un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et assure l'intégration de représentants des patients à la conférence scientifique
- ✓ Intégrer la perspective du patient/soignant pour que la recherche sur le cancer tienne compte de la voix des patients et des expériences qu'ils vivent
- ✓ Veiller à ce que la recherche sur l'immunothérapie du cancer soit accessible afin que les patients puissent défendre les intérêts de leur communauté
- ✓ Combler l'écart de connaissances entre les patients et les chercheurs grâce à l'apprentissage bidirectionnel
- ✓ Mettre les patients et les soignants en contact avec les chercheurs afin de faciliter la participation des patients aux projets de recherche sur le cancer

Les cinq composantes principales de l'Institut d'apprentissage

FORMATION AVANT LE SOMMET



Familiarisation avec les concepts de base de la biologie du cancer et de l'immunothérapie avant le Sommet sur l'immunothérapie du cancer.

SYSTÈME DE PARTAGE DU SAVOIR



Les équipes se réunissent et discutent des recherches qui ont été présentées. Après la discussion, les équipes présentent et expliquent au groupe les principaux messages à retenir de la recherche.

SYSTÈME DE JUMELAGE



Grâce à ce système, un expert technique (chercheur universitaire) est jumelé à des personnes ayant vécu une expérience du cancer (patients-experts) et ils partagent leurs connaissances.

RAPPORT DE DIFFUSION



Un rapport de diffusion à la communauté est rédigé en collaboration. Il décrit les principaux points saillants du Sommet. Ce rapport est mis à la disposition du grand public et est rédigé dans un langage non spécialisé et accessible.



TABLE DE CONCERTATION PATIENTS-CHERCHEURS

Les participants de l'Institut d'apprentissage et les chercheurs financés par BioCanRx se rencontrent au cours d'un dîner-causerie pour discuter des projets de recherche en cours.

Vous voulez participer?

Pour plus d'informations, veuillez visiter le site Web de BioCanRx à biocanrx.com ou nous envoyer un courriel à info@biocanrx.com.

Développement de l'Institut d'apprentissage

L'Institut d'apprentissage de cette année a été conçu par le groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC 2022 et le personnel de BioCanRx à partir des commentaires obtenus dans le cadre de l'initiative de l'an dernier.

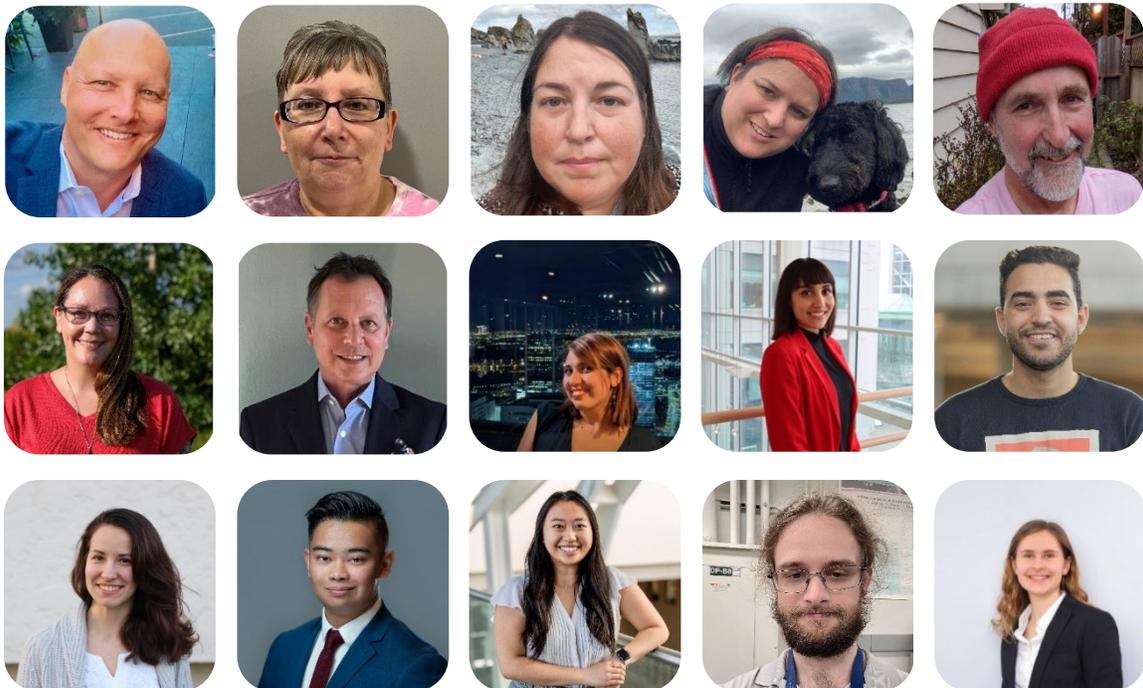
Tableau 1 : Membres du groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2022

Membres :
<p>Paul O'Connell, coprésident Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC)</p> <p>Patrick Sullivan, coprésident Équipe Finn</p> <p>Jeanette Boudreau Université Dalhousie</p> <p>Kim Badovinac Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)</p> <p>Vera Samarkina Conseillère des patients-experts</p> <p>Frédéric St-Denis-Bissonnette Conseiller en recherche universitaire</p>
Personnel de BioCanRx :
<p>Stéphanie Michaud Présidente-directrice générale, BioCanRx</p> <p>Megan Mahoney Directrice, Affaires scientifiques et programmes d'apprentissage, BioCanRx</p> <p>Mackenzie Huckvale Stagiaire en mobilisation des connaissances, BioCanRx</p>

L'Institut d'apprentissage 2022

L'initiative de cette année a réuni sept membres de la communauté des patients et aidants touchés par le cancer à titre de patients experts et huit membres de la communauté des stagiaires de BioCanRx à titre de chercheurs universitaires. Les participants à l'Institut d'apprentissage venaient d'un océan à l'autre du Canada et représentaient un large éventail de domaines de recherche et d'expériences de vie.

Figure 1 : Participants à l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2022



Ensemble, ils ont participé à une série de « séances d'échange de connaissances » interactives et collaboratives qui portaient sur l'étude et le partage des connaissances basées sur la recherche présentée au congrès. Ces séances très énergiques comprenaient des discussions en petits groupes suivies de présentations de groupe soulignant l'accessibilité, la science et les principaux points à retenir des discussions.



Figure 2 : Collage de photos des séances d'échange de connaissances de l'Institut d'apprentissage

Tableau 2 : Liste complète des participants à l'Institut d'apprentissage de 2022

Patients et aidants qui ont participé à titre de « patients-experts » :	
Adam Auer	Angus Pratt
Louise Bird	Chantale Thurston
Melissa Coombs	Don Wood
Sarah Hunt	
Stagiaires de BioCanRx qui ont participé à titre de « chercheurs universitaires » :	
Sabrina Guettouche	Lorenzo Lindo
Victoria Hoskin	Laura Mah
Omar Kassas	Alex Shepherd
Celine Laumont	Shannon Snelling
Membres du groupe de travail de l'Institut d'apprentissage de l'AIC qui ont participé à titre de « mentors » :	
Paul O'Connell, coprésident Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC)	Vera Samarkina Conseillère des patients-experts
Kim Badovinac Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)	Frédéric St-Denis-Bissonnette Conseiller en recherche universitaire
Membre du personnel de BioCanRx qui a participé à titre de « facilitatrice » :	
Mackenzie Huckvale Stagiaire en mobilisation des connaissances	

Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion

Les principaux messages à retenir de l'Institut d'apprentissage et des groupes de réflexion de certaines séances plénières du Sommet de 2022 sont présentés ci-dessous.

Ce rapport comprend également des points à retenir du Forum public qui se tient chaque année avant le Sommet.

Ce congrès a eu lieu du 19 au 21 novembre 2022 à Montréal, au Québec. Vous trouverez ci-après un aperçu des séances plénières qui seront abordées dans le présent rapport.

Pour en savoir plus sur le Sommet et pour consulter le programme complet, veuillez visiter <http://www.cancersummit.ca/>. Vous pouvez également en apprendre davantage sur l'expérience de l'Institut d'apprentissage de 2022 auprès d'un patient et d'un chercheur universitaire dans le bulletin de janvier de BioCanRx.

Remerciements

BioCanRx et les membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC souhaitent remercier l'Institut d'apprentissage CATIE-CAHR d'avoir été une source d'inspiration et d'avoir établi la barre de l'excellence.

BioCanRx tient à remercier tout particulièrement le Groupe de travail et les mentors de l'Institut d'apprentissage pour leur dévouement, le temps et l'énergie consacrés, l'excellence et la nature ciblée de leurs travaux qui ont permis à l'Institut d'apprentissage de connaître un grand succès.



Nous tenons également à remercier chaleureusement les Instituts de recherche en santé du Canada d'appuyer fièrement cette initiative.

Forum public - Immunothérapies contre le cancer : de nouvelles thérapies à l'horizon et accès futur pour les patients

Notes fournies par Don Wood et Alex Shepherd

Résumé non scientifique du forum public. Dans ce forum virtuel, nous avons entendu un médecin d'essais cliniques, un patient partenaire ayant participé à un essai clinique et un scientifique qui ont parlé des derniers progrès de la recherche et des traitements contre le cancer en immunothérapie. Principaux thèmes abordés :

- Ce qu'il y a de nouveau en immunothérapie du cancer et ce qui pointe à l'horizon.
- Comment les traitements d'immunothérapie du cancer offerts au Canada se classent-ils par rapport à ceux des autres pays.
- Barrières à la recherche au Canada – faire passer la science fondamentale aux essais cliniques.
- Nécessité d'aider le gouvernement à déterminer les mesures et les approbations requises pour que ses efforts et son argent soient bien ciblés.
- Quelles sont les barrières et comment pouvons-nous améliorer l'accès des patients canadiens aux traitements d'immunothérapie et aux essais cliniques contre le cancer.

[Cliquez ici](#) pour visionner un enregistrement du Forum public de 2022

Perspective de l'Institut d'apprentissage. L'immunothérapie du cancer et les thérapies cellulaires ciblées se sont avérées extrêmement efficaces, surtout pour les patients atteints de cancer en rechute, comme la conférencière Stefany Dupont qui a lancé le forum. Bien que le Canada ne manque pas de recherche et d'innovation, il manque d'infrastructure et d'expertise pour développer et produire pleinement des traitements « au Canada », ce qui oblige les patients à se rendre aux États-Unis pour recevoir des traitements et, dans certains cas, pour survivre.

Pour soutenir pleinement les patients canadiens et réduire les 26,1 milliards de dollars dépensés annuellement pour le traitement du cancer, nous devons investir dans les installations nécessaires à la création de ces traitements et dans le personnel nécessaire pour travailler dans ces installations. BioCanRx a fait le premier pas avec CanPRIME, un programme qui forme les étudiants à la biofabrication. De plus, le forum a démontré que l'engagement des défenseurs des droits des patients parallèlement à la recherche et au développement était nécessaire. Les chercheurs et la communauté des patients offrent chacun leur propre perspective sur ce qui doit changer, comme le coût et la qualité de vie, ainsi que sur ce qui doit être amélioré. En fin de compte, le forum a souligné la nécessité pour le Canada de créer et de développer des solutions canadiennes, en s'éloignant des thérapies générales (chimiothérapie, radiothérapie, etc.) et en s'orientant davantage vers des thérapies ciblées pour améliorer la capacité de survie et la qualité de vie des patients.

Séance plénière 1 - Applications de la biologie synthétique et stratégies d'ingénierie de prochaine génération

Notes fournies par Adam Auer et Omar Kassas (conférences 1 et 4), Louise Bird et Victoria Hoskin (conférences 2 et 3).

Résumé non scientifique de la séance plénière 1

Le domaine de l'immunothérapie du cancer est un domaine d'étude relativement nouveau et évolutif dans le tableau global du traitement du cancer. Diverses plateformes d'immunothérapie sont en cours de développement et ont fait l'objet de discussions au Sommet de BioCanRx. Cependant, toutes ont le même but : permettre au système immunitaire des patients de reconnaître les cellules cancéreuses de leur corps et d'initier une attaque spécifique et forte contre elles. Au cours des deux dernières décennies, de nombreux progrès technologiques et scientifiques, comme la capacité de séquencer le génome humain, ont permis aux scientifiques et aux cliniciens de concevoir ces traitements. Lors de la première séance plénière de ce congrès, le Dr Robert Holt, codirecteur du programme d'immunothérapie du cancer de la Colombie-Britannique et professeur à l'Université de la Colombie-Britannique et à l'Université Simon Fraser, nous a parlé de la thérapie cellulaire CAR-T. Par la suite, le Dr Ying Tam, directeur scientifique d'Acuitas Therapeutics, a donné une conférence sur les nanoparticules lipidiques d'ARNm et leur application au traitement du cancer. Puis, nous avons entendu Risini Weeratna, du Conseil national de recherches du Canada, parler de Nano-CAR. Enfin, Shea Komant, candidate au doctorat à l'Université de l'Alberta, a donné une conférence sur son projet de thèse dans lequel elle conçoit un virus oncolytique pour cibler le mélanome.

1. Conférence de Robert Holt - Traitement CAR-T comme thérapie génique systémique

Objet de la conférence. La thérapie par lymphocytes T à récepteur d'antigènes chimériques ou thérapie CAR-T est une plateforme d'immunothérapie évolutive qui repose sur l'utilisation des propres cellules immunitaires du patient. Les cellules immunitaires des patients sont extraites de leur sang, modifiées en laboratoire et reprogrammées pour améliorer leur capacité à reconnaître et à tuer le cancer des patients, puis réinjectées au patient après un traitement de chimiothérapie.

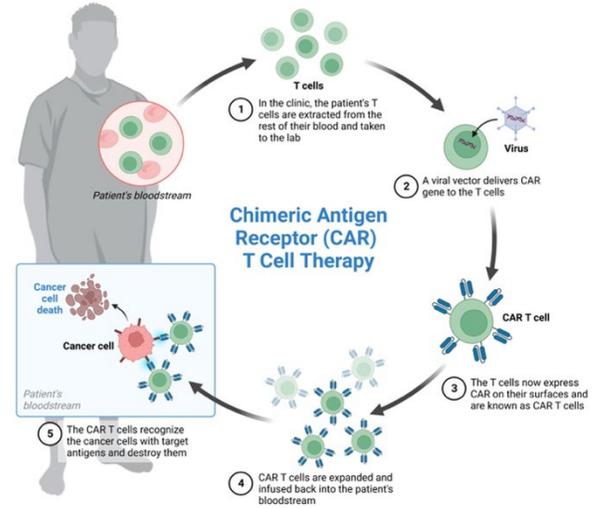


Figure 3. Schéma présentant les étapes de la thérapie CAR-T. Omar Kassas, figure créée avec BioRender.com

Principaux points à retenir. Le Dr Holt a parlé du premier essai clinique sur la thérapie cellulaire CAR-T au Canada, l'essai CLIC-01. Ce projet a été le fruit d'un énorme effort de collaboration entre des scientifiques et des cliniciens de tout le pays dans l'espoir de rendre ce traitement plus abordable et de permettre un accès plus équitable.

Aussi prometteuse que soit cette plateforme thérapeutique, elle présente certains inconvénients, tant du côté de la fabrication de composants que du côté clinique.

- À l'heure actuelle, au Canada, les vecteurs viraux utilisés dans l'essai clinique sur les cellules CAR-T, CLIC-01, sont produits uniquement au Centre de fabrication de produits biothérapeutiques de l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Pour permettre un meilleur accès à l'échelle nationale, nous devons avoir un plus grand nombre d'installations de fabrication.
- À l'heure actuelle, la thérapie cellulaire CAR-T n'est applicable que pour certains cancers du sang, ce qui signifie que seul un groupe limité de patients est admissible à recevoir ce traitement.
- Les patients ont encore besoin d'un traitement de chimiothérapie avant que les cellules immunitaires nouvellement programmées ne soient réinjectées dans leur corps.

Réflexions finales. Bien que la thérapie cellulaire CAR-T progresse et donne des résultats prometteurs, nous devons améliorer l'efficacité des protocoles de fabrication. De plus, nous devons trouver des moyens d'améliorer la thérapie CAR-T pour cibler un plus large éventail de cancers.

2. Conférence de Ying Tam (Acuitas) - Thérapies à base de nanoparticules lipidiques à ARNm pour le traitement du cancer

Objet de la conférence. Les nanoparticules lipidiques sont une plateforme nouvelle et sûre pour fournir diverses molécules qui peuvent être utilisées pour traiter et prévenir les maladies. Elles sont à base de molécules de graisse et sont faciles à fabriquer.

Principaux points à retenir

Onpattro : 1er produit à ARN approuvé – formulation de nanoparticules lipidiques pour le vaccin contre la COVID-19 de BioNTech.

QUESTION : ces nanoparticules lipidiques peuvent-elles être utilisées comme une forme d'immunothérapie du cancer?

- Elles peuvent délivrer des molécules qui agissent comme des thérapies.
- Elles peuvent cibler ces nanoparticules sur certaines cellules immunitaires pour administrer la « thérapie » de manière ciblée.

Exemple : livraison ciblée de molécules d'ARNm pour produire des cellules CAR-T dans les cellules.

3. Conférence de Risini Weeranta : thérapies NanoCAR fabriquées au Canada

Objet de la conférence. Comment le CNRC améliore-t-il le développement actuel des thérapies CAR-T et CAR-NK?

Principaux points à retenir

L'une des solutions proposées consiste à utiliser des anticorps à domaine unique, ou nanocorps, pour améliorer les immunothérapies existantes. Il s'avère que les chameaux et les lamas forment de très petits anticorps (nanocorps) qui sont très similaires aux anticorps humains et sont assez stables. Les nanocorps sont moins chers, accessibles et faciles à fabriquer. Leur petite taille leur permet d'être modifiables (p. ex., en ciblant les nanoparticules lipidiques avec des nanocorps pour les diriger vers des cellules immunitaires spécifiques). Le Conseil national de recherches du Canada (CNRC) a mis au point un flux de travail pour le criblage de nouveaux CAR à l'aide de nanocorps de lama.

- Leur approche consiste à immuniser les lamas et à rechercher les nanocorps qui sont les meilleurs candidats et qui ont une forte affinité avec une protéine particulière (p. ex., le récepteur de surface des cellules CD22). Ceux-ci peuvent ensuite être utilisés comme base pour de nouveaux CAR – nanoCARS.
- Jusqu'à présent, les thérapies CAR-T sont mieux adaptées aux cancers du sang. Pour les tumeurs solides, il faut encore faire beaucoup de recherche ou d'optimisation pour réduire leur toxicité.

4. Conférence de Shea Komant - Expression du virus de la vaccine génétiquement modifiée MHC-1 comme vaccin de précision contre le mélanome

Objet de la conférence. Les virus oncolytiques sont des virus tueurs de cancer qui se développent et se répliquent spécifiquement dans les cellules cancéreuses, laissant les tissus normaux indemnes. L'idée derrière cette plateforme d'immunothérapie provient du fait que les cellules cancéreuses ont accumulé des changements génétiques permanents, ou mutations, afin de croître de manière incontrôlable. Pour ce faire, les cellules cancéreuses abandonnent certaines caractéristiques ou certains mécanismes trouvés dans les cellules normales et saines. L'une de ces caractéristiques est la capacité de combattre les virus. Ici, Shea Komant conçoit un virus, connu sous le nom de virus de la vaccine, et fait un effort supplémentaire en améliorant les capacités de destruction du cancer de ce virus en utilisant une protéine appelée MHC-1.

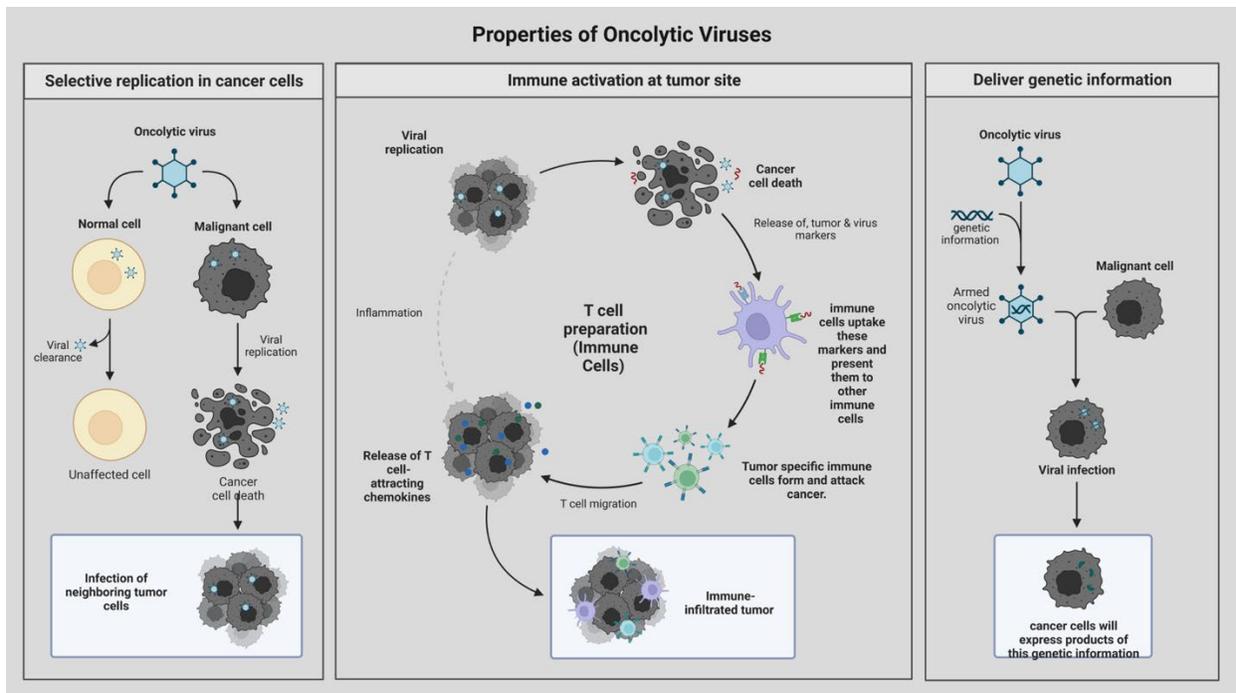


Figure 4. Schéma présentant les fonctions des virus oncolytiques examinées par Shea Komant. Omar Kassas, figure créée avec BioRender.com

Principaux points à retenir

Points clés sur le virus de la vaccine :

1. C'est un virus sûr car il a été utilisé pour éradiquer la variole.
2. Il est bien caractérisé et étudié.
3. Il peut être manipulé génétiquement pour se répliquer dans les cellules cancéreuses **SEULEMENT**.
4. Il peut également être utilisé comme système de livraison et agent tueur de cancer, comme un cheval de Troie.

Le quatrième point soulevé ci-dessus est le message clé de l'exposé de Shea. Elle utilise ce virus pour administrer une protéine appelée MHC-1 aux cellules cancéreuses infectées.

Qu'est-ce que la protéine MHC-1?

La protéine MHC-1 est une protéine que toutes les cellules du corps, à l'exception des globules rouges, expriment à leur surface. Sa fonction est de présenter des fragments de protéines trouvés dans la cellule aux cellules immunitaires de l'organisme. Grâce à cette action, les cellules immunitaires peuvent alors reconnaître les cellules qui agissent anormalement et les tuer.

Cependant, il est intéressant de noter que les cellules cancéreuses peuvent parfois se cacher du système immunitaire en régulant à la baisse la protéine MHC-1, ce qui éteint essentiellement la protéine MHC-1. De cette façon, les cellules immunitaires ne sauront pas qu'il y a des anomalies dans la cellule.

Pourquoi Shea conçoit-elle un virus qui produit la protéine MHC-1?

Son hypothèse est que si elle peut infecter les cellules cancéreuses avec le virus de la vaccine, le virus se répliquera dans ces cellules et produira la protéine MHC-1. Cela empêchera alors la cellule cancéreuse de se cacher, car la protéine MHC-1 présentera les fragments de protéines anormaux aux cellules immunitaires. L'espoir est que le système immunitaire reconnaisse qu'il y a des cellules cancéreuses en croissance et initie une attaque antitumorale systémique.

Séance plénière 2 - L'immunothérapie du cancer et le microbiome

Notes fournies par Angus Pratt et Laura Mah (conférences 1 et 3), Sarah Hunt et Shannon Snelling (conférences 2 et 4).

Résumé non scientifique de la séance plénière 2

Le monde qui nous entoure peut être identifié par les bactéries présentes. Par exemple, nous serions en mesure d'identifier les arbres par les bactéries présentes. Il en va de même pour diverses parties du corps humain. Les humains et certains micro-organismes (p. ex., les « bactéries intestinales ») ont évolué ensemble pour devenir équilibrés d'une manière qui profite à la fois à l'hôte (le corps humain) et au microbe.

Le rôle du microbiome dans la modulation des activités du corps est relativement nouveau. Le système immunitaire joue également un rôle clé dans le maintien des activités saines de la relation homme-microbiome. Si cet équilibre est brisé, le système immunitaire peut devenir dysfonctionnel, et le microbiome peut alors avoir un impact sur l'initiation, la progression et la réponse au cancer. La recherche sur ces interactions a des effets profonds sur les traitements du cancer. La plupart des recherches se concentrent sur le microbiome intestinal, mais d'autres domaines doivent être explorés. La séance plénière portera sur ces interactions entre le

microbiome et le système immunitaire, ainsi que sur la relation entre le microbiome, le cancer et l'immunothérapie.

Le microbiome interagit avec les facteurs suivants et est influencé par ceux-ci :

- Situation géographique
- Génétique de l'hôte
- Exercice
- Stress
- Antibiotiques
- Âge
- Motilité gastro-intestinale
- Peptides antimicrobiens et IgA
- Sécrétion gastrique
- Diète
- Mode de livraison

Résumé du document fourni dans Orientation : Gut Reactions, Breaking Down Xenobiotic - Microbiome Interactions - Pharmacol. Rev., avril 2019, 77(2) : p. 198 – 224

1. Conférence de Kathy McCoy - Identifier les microbes et les métabolites qui améliorent l'immunothérapie

Objet de la conférence. Le microbiome est la communauté de micro-organismes (p. ex., les bactéries, les virus, les champignons) qui vivent dans le corps. On les trouve généralement sur les surfaces muqueuses, telles que l'intestin. Le microbiome est fortement influencé par l'environnement, bien que la génétique puisse aussi être un facteur déterminant. Il peut influencer les troubles immunitaires et les maladies par le biais de petites molécules appelées métabolites. Ces métabolites traversent de petits espaces et atteignent des organes immunitaires importants (p. ex., la moelle osseuse, le thymus). À leur tour, ces organes peuvent affecter le système immunitaire et sa fonction. Un exemple de cette action est le microbiome maternel produisant certains métabolites. Ils sont capturés par des molécules immunitaires appelées anticorps d'immunoglobuline G (IgG) et ceux-ci peuvent être transmis au fœtus et conférer une protection.

L'un des principaux objectifs des travaux de la Dre McCoy est d'identifier les métabolites clés associés à cette diaphonie microbiome-immunité dans le contexte des immunothérapies contre le cancer. L'une de ces immunothérapies, les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI), fait appel aux molécules qui peuvent bloquer les « freins » du système immunitaire et fournir un signal de « départ » aux cellules immunitaires pour tuer les cellules cancéreuses. Ses études ont démontré que la thérapie ICI dans des modèles murins de cancer dépourvus de microbiome ne fonctionnait pas, ce qui signifie que le microbiome est important pour que cette thérapie produise l'effet escompté. En outre, cet effet peut également se produire lorsqu'on transplante

des parties du microbiome de souris qui répondent bien à la thérapie ICI à des souris qui ne répondaient pas bien auparavant. Les souris auparavant non-répondantes répondent ensuite à la thérapie ICI après avoir reçu ce nouveau microbiome. Après une enquête plus approfondie, la Dre McCoy et son groupe de recherche ont découvert un métabolite spécifique produit par des bactéries dans le microbiome de souris répondantes qui contribuait à l'efficacité du traitement par ICI.

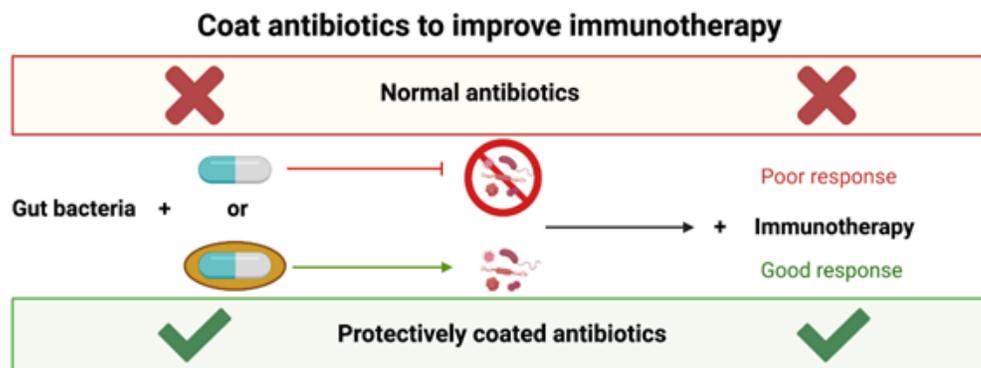
Principaux points à retenir

1. Le microbiome est un écosystème complexe de micro-organismes qui vivent à l'intérieur de notre organisme.
2. Le microbiome peut avoir un impact sur notre système immunitaire, en particulier sur les maladies immunitaires et les immunothérapies.
3. Les métabolites clés produits par les microorganismes dans le microbiome peuvent avoir une incidence sur l'efficacité de la thérapie ICI.
4. Cela pourrait être utilisé comme outil pronostique pour déterminer les patients qui bénéficieraient d'un traitement ICI en fonction de leur microbiome.
5. Cela pourrait aussi ouvrir la porte à de nouvelles thérapies combinatoires où la thérapie ICI est administrée avec ces métabolites clés pour une efficacité accrue.

2. Conférence de Meriem Messaoudene - Le microbiome en immuno-oncologie

Objet de la conférence. Nous devons élaborer des stratégies pour utiliser nos connaissances sur la relation entre le microbiome intestinal et la réponse à l'immunothérapie et traduire ces connaissances en plans de traitement pour aider les Canadiens atteints de cancer. Les petites particules libérées par les bactéries dans l'intestin peuvent améliorer la réponse au traitement de blocage du point de contrôle immunitaire PD-L1 chez les personnes atteintes de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules. Ces bons dérivés bactériens sont perdus lorsqu'une personne est traitée avec des antibiotiques. Bien que les antibiotiques tuent les bactéries qui pourraient améliorer la réponse à l'immunothérapie du cancer, certains patients en attente d'une immunothérapie ont besoin d'antibiotiques. Par conséquent, nous devons trouver une façon d'empêcher les antibiotiques utiles de nuire aux bonnes bactéries dans notre intestin. Le groupe avec lequel la Dre Messaoudene travaille a mis au point un revêtement protecteur pour les pilules antibiotiques qui empêche la libération d'antibiotiques jusqu'à ce que le médicament ait traversé l'intestin et soit dans le sang où il est nécessaire. Ce type d'innovation est un exemple de la façon dont les personnes atteintes de cancer qui reçoivent une immunothérapie sont mieux protégées grâce à la recherche sur le microbiome intestinal.

Figure 5.
Diagramme illustrant l'utilisation d'un revêtement protecteur dans l'administration d'antibiotiques pour les patients en immunothérapie.



Sarah Hunt et Shannon Snelling, figure créée avec BioRender.com

Principaux points à retenir

- Nous avons tous un microbiome intestinal différent et certains microbiomes permettent à notre système immunitaire de combattre le cancer.
- Le traitement par inhibiteur du point de contrôle immunitaire (ICI) fonctionne mieux chez les personnes ayant des microbiomes intestinaux spécifiques.
- Les dérivés bactériens peuvent améliorer la réponse au traitement par ICI.
- Les patients qui ne reçoivent pas d'antibiotiques répondent mieux au traitement par ICI parce que les bactéries qui produisent des dérivés ne sont pas tuées.
- Les antibiotiques peuvent être fabriqués avec un revêtement protecteur qui protège les bonnes bactéries et permet aux patients qui en ont besoin de les prendre tout en recevant un traitement ICI.

3. Conférence de Manuela Santos. Le microbiome intestinal dans la cancérogenèse du côlon et la guérison intestinale : ami ou ennemi?

Objet de la conférence. Comme nous l'avons vu dans les conférences précédentes, le microbiome intestinal joue un rôle dans les cancers. Pour le démontrer, nous utiliserons l'exemple du cancer colorectal où certains types de micro-organismes dans le microbiome (microbiote) sont plus répandus et sont associés à un meilleur pronostic. Cependant, certains types de micro-organismes ont un effet contraire et peuvent être nocifs en aidant la tumeur à se développer. Non seulement le microbiome affecte-t-il la progression tumorale, mais il peut également avoir des répercussions sur les résultats du traitement, comme la chirurgie.

Dans le cancer colorectal, il est fréquent d'avoir une anastomose chirurgicale où une section du côlon qui est tumorale est enlevée et les deux extrémités sont jointes pour reconnecter la voie. Toutefois, cette chirurgie peut entraîner un problème : une fuite anastomotique. Cela se produit lorsque l'intestin reconnecté n'est pas complètement fermé et que le contenu de l'intestin fuit. C'est l'une des complications les plus graves qui peut survenir après l'anastomose et qui peut être fatale. Le groupe a trouvé un lien entre la production de cytokines - des protéines libérées

par les cellules immunitaires pour communiquer avec d'autres cellules - et une inflammation de faible intensité liée au microbiome intestinal. Il est donc important de déterminer comment le microbiome affecte les aspects des fuites anastomotiques, tels que la régénération tissulaire et la résolution de l'inflammation de la chirurgie. Dans le cadre d'une étude sur 70 patients, 9 ont développé des fuites anastomotiques. La Dre Manuela Santos et son groupe de recherche ont étudié ce problème à l'aide de modèles murins et de greffes fécales de patients présentant des fuites. Ils ont constaté que le microbiote intestinal peut influencer les résultats chirurgicaux de l'anastomose. Le groupe a identifié un type de bactéries qui amélioraient la guérison et un type qui était associé à des résultats plus médiocres. D'autres travaux ont démontré que l'ajustement du microbiome améliorerait la réparation et la cicatrisation des tissus dans des modèles murins.

Principaux points à retenir

- Le microbiote intestinal peut influencer la réparation des tissus et améliorer les résultats des traitements chirurgicaux contre le cancer.
- Les thérapies futures peuvent exploiter les effets positifs du microbiome pour améliorer ses résultats.

4. Conférence de Saman Maleki. Stratégies basées sur le microbiome pour améliorer l'immunité antitumorale et la réponse à l'immunothérapie

Objet de la conférence. Le microbiome intestinal module la réponse à l'immunothérapie du cancer, et notre microbiome peut être modifié par la greffe de matière fécale (GMF). Les bactéries du microbiome intestinal d'une personne peuvent être transformées en pilules qui peuvent être prises par les patients atteints de cancer qui veulent modifier leur microbiome intestinal pour qu'il réponde mieux à l'immunothérapie. Après avoir pris des pilules de GMF, les patients peuvent acquérir le microbiome intestinal sain du donneur au cours de plusieurs semaines. Ces pilules de GMF se sont avérées sûres et ont amélioré les résultats thérapeutiques des personnes vivant avec un mélanome. L'une des façons de mesurer le succès des pilules de GMF est d'examiner les métabolites de bactéries dans notre sang qui proviennent de l'intestin et dépendent du type de microbiome que l'on a. Cette nouvelle méthode de dépistage nous aidera à comprendre le potentiel de la thérapie par GMF pour les personnes atteintes de cancer et recevant une immunothérapie.

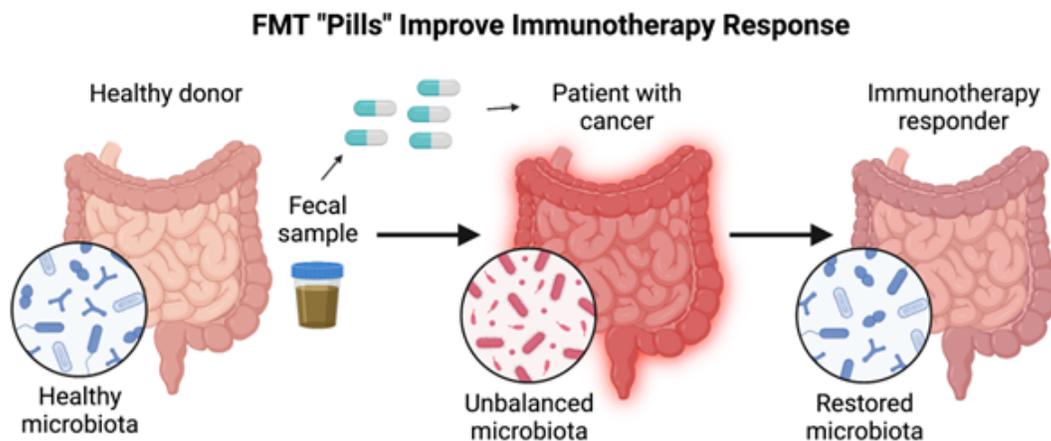


Figure 6. Diagramme illustrant le processus de création et d'utilisation des pilules de GMF dans la restauration du microbiote déséquilibré chez les patients cancéreux. Sarah Hunt et Shannon Snelling, figure créée avec BioRender.com

Principaux points à retenir

- Certains microbiomes intestinaux permettent aux patients de mieux répondre à l'immunothérapie du cancer.
- Vous pouvez modifier votre microbiome avec une greffe de matière fécale (GMF).
- Les patients qui subissent une GMF acquièrent le microbiome du donneur au fil du temps.
- Les patients atteints d'un mélanome traités avec un inhibiteur du point de contrôle immunitaire qui répondaient bien avaient un microbiome unique.
- Des matières fécales saines de donneur ont été transformées en pilules pour les patients atteints de mélanome inhibiteur de point de contrôle afin de leur permettre d'acquérir un bon microbiome.

Séance plénière 4 - Immunothérapie cellulaire adoptive : état actuel et orientations futures

Notes fournies par Melissa Coombs et Lorenzo Lindo

Résumé non scientifique de la séance plénière 4

Cette séance plénière a débuté par un bref examen des essais en cours et des thérapies cellulaires approuvées pour les hémopathies malignes et solides. Ensuite, de nouvelles façons de cibler les cancers solides ont été présentées : le Dr Eric Tran a partagé ses réflexions sur les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) par rapport à la thérapie par récepteurs des lymphocytes T pour les cancers gastro-intestinaux. Chris Helsen a partagé les premières données sur le premier essai de thérapie cellulaire ciblant les nouveaux cancers HER-2. Julie

Nielsen a ensuite présenté les considérations relatives à la fabrication de thérapies CAR-T pour les thérapies CAR-T fabriquées au Canada par le groupe CLIC (Canadian-Led Immunotherapies in Cancer). Cette séance plénière constituait une excellente transition à la prochaine et dernière séance plénière 5, axée sur la façon d'améliorer l'accès à la thérapie cellulaire au Canada.

1. Conférence d'Isabelle Fleury - Recherche CAR-T et mise en œuvre clinique dans les hémopathies malignes - À toute vitesse

Objet de la conférence

- Les cellules CAR-T (cellules T à récepteurs antigéniques chimériques) sont un type d'immunothérapie (qui exploite le système immunitaire de l'organisme) qui peut cibler les lymphocytes T sur une cellule cancéreuse.
- Les cellules CAR-T ont une « protéine synthétique » à la surface de leur cellule qui permet à une cellule T de rechercher une cellule tumorale et de la détruire à l'aide de la machinerie des cellules T.

Principaux points à retenir

- Il existe 6 cellules CAR-T approuvées par la FDA (États-Unis) pour divers cancers du sang après que des résultats très prometteurs aient été obtenus lors d'essais cliniques.
- Malheureusement, malgré les approbations de Santé Canada pour certains de ces produits, l'accès et le financement sont limités à certaines provinces (cependant, les cellules CAR-T peuvent être accessibles par le biais d'essais cliniques dans certaines provinces).
- Des cellules CAR-T avec des rémissions plus profondes et un coût moindre peuvent être nécessaires pour améliorer les arguments en faveur d'un financement au Canada.

Réflexions finales

- La thérapie cellulaire CAR-T a fait ses preuves, mais elle n'est pas largement disponible au Canada; elle l'est uniquement par le biais d'essais cliniques.
- Ce serait formidable de voir cette thérapie largement disponible au Canada.
- À l'avenir, grâce aux réductions de coûts et une efficacité prouvée, la thérapie CAR-T pourrait devenir une norme de soins et non seulement un essai clinique.

2. Conférence de Simon Turcotte - Immunothérapie cellulaire pour le cancer solide - Une mise à jour

Objet de la conférence

- Le traitement des lymphocytes infiltrant les tumeurs repose sur l'utilisation des lymphocytes T de l'organisme qui sont capables de répondre à une tumeur.
- Le traitement TIL consiste à enlever un morceau de la tumeur, à retirer les lymphocytes T de la tumeur et à accroître ces lymphocytes T.

- L'idée derrière la thérapie TIL est que les cellules T dans la tumeur ont les récepteurs de cellules T (TCR) adéquats pour attaquer une tumeur, mais ils ne sont tout simplement pas assez nombreux - donc on les développe en laboratoire et on les redonne à un patient.

Principaux points à retenir

- L'un des défis de la thérapie TIL est que nous ne connaissons pas la cible réelle des cellules T - la thérapie est basée sur l'hypothèse que les cellules T présentes dans la tumeur sont en quelque sorte réactives contre les cellules tumorales.
- Le traitement par TIL comprend généralement une « chimiothérapie non myéloablative » avant la perfusion du produit thérapeutique TIL, suivi d'un soutien par l'IL-2 (qui est une molécule qui favorise la croissance et l'activation des lymphocytes T).
- Des études de suivi à long terme pour le mélanome métastatique ont montré un bon taux de réponse globale avec des rémissions à long terme (chez les 22 % de patients qui ont obtenu une réponse complète, dont 96 % sont en vie 10 ans après avoir reçu le traitement).
- Dans un essai contrôlé randomisé sur le mélanome métastatique, le traitement par TIL a eu un taux de survie médian sans progression supérieur à celui d'une immunothérapie standard appelée ipilimumab (qui est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire).

Réflexions finales

- Le traitement par TIL est très prometteur pour le mélanome métastatique; 96 % des patients répondeurs sont en vie après 10 ans.
- Cette thérapie peut avoir de meilleurs résultats que les chimiothérapies traditionnelles.
- Il s'agit d'une nouvelle thérapie passionnante qui fonctionne mieux et a un taux de survie de 96 %.

3. Conférence d'Eric Tran - Thérapie par transfert cellulaire ciblant les néoantigènes mutés dans le cancer épithélial

Objet de la conférence

- Malgré les réponses impressionnantes au traitement par TIL observées dans le mélanome métastatique, ce traitement n'est pas efficace pour une majorité de patients (c'est actuellement une minorité de patients qui répondent).
- Cela est attribuable à divers problèmes qui peuvent être liés au produit de perfusion de lymphocytes T lui-même (p. ex., les lymphocytes T peuvent être épuisés, la liaison des lymphocytes T à la cible tumorale peut ne pas être optimale), à la résection chirurgicale nécessaire pour isoler les lymphocytes T (tous les patients n'ont pas une tumeur résécable) et à des échecs de fabrication.

Principaux points à retenir

- La réponse aux défis de la thérapie TIL peut être un traitement appelé TCR-T qui signifie « cellules T modifiées par les récepteurs des cellules T ».
- TCR-T surmonte de nombreuses limites de la thérapie TIL.
 - Ne nécessite pas de chirurgie.
 - Peut « sélectionner » les cellules T optimales.
 - Temps de fabrication plus court.
 - Des TCR avec des caractéristiques optimales peuvent être utilisés.

Le Dr Tran a ensuite présenté deux études de cas pour mettre en évidence « l'histoire » de l'immunothérapie par lymphocytes T; comment il a utilisé une rechute après une thérapie TIL pour éclairer la conception d'une thérapie TCR-T.

- Une femme de 50 ans atteinte d'un cancer colorectal avec métastases pulmonaires a reçu un traitement TIL (qui comprenait de nombreuses cellules réactives contre « KRAS-G12D » qui est surexprimé par les cellules tumorales du patient).
 - Ils ont trouvé un récepteur dominant des cellules T dans son produit de thérapie TIL, qu'ils ont ensuite utilisé pour développer un produit TCR-T - il s'agissait d'une population de TIL restreinte HLA-C * 08: 02 réactive contre la mutation KRAS-G12D de la tumeur.
- Une femme de 71 ans atteinte d'un adénocarcinome canalaire pancréatique (avec métastases pulmonaires) a progressé après un traitement TIL, puis a reçu un TCR-T; elle a également déjà reçu plusieurs cycles de chimiothérapie et de résection chirurgicale (procédure Whipple).
 - Elle a eu une régression de ses métastases pulmonaires après 1 mois et a obtenu une réponse partielle 6 mois après avoir reçu TCR-T.
 - Bien qu'elle ait malheureusement succombé à sa maladie au moment de l'exposé du Dr Tran, elle avait une réponse continue au moment de la publication de cette étude de cas.
 - Malgré le résultat malheureux, cette patiente a pu obtenir une réponse (et presque une autre année de vie) malgré une maladie très agressive et fortement prétraitée.

Réflexions finales

- Le TCR-T est un traitement de prochaine génération qui peut être utilisé pour le cancer à tumeur solide.
- Ne nécessite pas de chirurgie.
- Un autre outil à utiliser en cas d'échec de la TIL, de la chimiothérapie et de l'immunothérapie.

4. Conférence de Christopher Helsen - Cellules TAC-T dans le traitement des tumeurs solides - Mise à jour clinique HER2 et développement préclinique de CLDN18.2 et GUCY2C dans les cancers gastro-intestinaux

Objet de la conférence

- Alors que les cellules CAR-T utilisent un récepteur chimérique entièrement synthétique qui fonctionne distinctement du récepteur naturel des cellules T, les cellules TAC-T sont une nouvelle plateforme qui exploite le récepteur naturel des cellules T dans les cellules.
- TAC signifie « coupleur d'antigène à cellules T », et il se compose de 3 composants :
 - Domaine de liaison des ligands (qui permet au TAC de détecter une cellule cancéreuse).
 - Domaine de recrutement TCR (qui permet au TAC d'interagir avec ce TCR naturel des cellules T).
 - Domaine corécepteur CD4 (qui permet au TAC d'aider à activer la cellule T).
- Cette plateforme peut être plus sûre.

Principaux points à retenir

- Mise à jour clinique du TAC01-HER2 (essai TACTIC-2) pour les cancers qui expriment la protéine HER2+.
 - Temps « veine-à-veine » plus court que la plupart des cellules CAR-T.
 - Les progrès réalisés jusqu'à présent ont montré un profil de sécurité favorable.
 - Ils ont présenté une étude de cas d'un homme de 42 ans atteint d'un adénocarcinome gastrique de stade 4b qui a progressé après la chimiothérapie d'un anticorps bispécifique (HER2xCD3); il a été traité au niveau de dose 2 dans la phase 1 de cet essai et, à 1 mois, a obtenu une réduction de 36,5 % de la taille de la tumeur par TEP-TDM - aucun événement indésirable grave ou syndrome de libération de cytokines/ICANS.
 - Le résumé de cet essai indique qu'il existe un bon profil d'innocuité avec une activité clinique prometteuse.
- De nouvelles cibles pour leur plateforme TAC-T.
 - CLDN18.2 (cible optimale pour le cancer gastrique) - des études in vitro et in vivo (souris) montrent une bonne activité et un contrôle de la maladie à long terme.
 - GUCY2C (développement très précoce) - bonne puissance avec des études utilisant des modèles in vitro et in vivo.

Réflexions finales

- Premiers stades, mais les résultats semblent prometteurs.
- Un autre traitement d'immunothérapie possible qui devrait être accessible et réalisable pour tous les Canadiens.

5. Conférence de Julie Nielsen – Fabriqué au Canada - Fabrication de cellules CAR-T pour l'essai clinique CLIC-1901

Objet de la conférence

- Bien que les cellules CAR-T aient révolutionné le traitement des cancers du sang grâce à de nombreuses approbations de la FDA et de Santé Canada, l'accès pour les Canadiens est encore limité.
- Cela est attribuable en partie aux coûts élevés des cellules CAR-T commerciales.

Principaux points à retenir

1. L'essai CLIC-1901 (CLIC-01) est un essai sur les cellules CAR-T financé par l'État qui utilise une construction du domaine public - ce qui permet une utilisation plus accessible à moindre coût (puisque les produits sont fabriqués au Canada).
2. Les résultats de fabrication des produits à base de cellules CAR-T autologues montrent des taux de réussite très élevés qui répondent à tous les critères d'utilisation - et ils sont capables de fabriquer un grand nombre de cellules CAR-T.
3. Ils ont effectué des travaux exploratoires basés sur le phénotypage des produits cellulaires CAR-T et ont constaté que des niveaux élevés de CD28 sur les cellules T de départ recueillies par aphérèse sont corrélés à une augmentation du rendement cellulaire viable à la fin de la fabrication.
4. Ils travaillent toujours à développer des essais de puissance qui seront utilisés dans le cadre des critères d'utilisation pour le prochain essai CLIC-02 (ciblant CD22).
5. Résumé - ils ont pu lancer un essai dans les 3,5 ans suivant les discussions initiales et ont atteint un taux de réussite de fabrication de 97 % en utilisant le produit CliniMACS Prodigy.
 - La plupart des cellules contenues dans le produit de perfusion sont des cellules mémoire centrale T ou des cellules mémoire effectrices T.
 - 58 patients ont été traités à ce jour.
 - Ils veulent étendre la fabrication à d'autres sites pour améliorer l'accès.

Réflexions finales

- Il est impressionnant que 58 patients aient été traités avec CLIC.
- D'autres sont invités à participer aux essais cliniques.
- C'est excitant, car cela permettra à un plus grand nombre de Canadiens d'accéder à un plus grand nombre de centres à moindre coût lorsque ce traitement deviendra courant.
- CLIC permettra à tous les patients qui ont besoin de CAR-T de l'obtenir et les Canadiens n'auront pas à aller aux États-Unis et à payer jusqu'à 10 fois plus pour le traitement.

Discussion finale. Un grand nombre d'excellents travaux sont menés dans le monde entier dans le domaine de l'immunothérapie. En particulier, les Canadiens effectuent de nombreuses recherches novatrices pour créer les innovations nécessaires à la prochaine génération d'immunothérapies. Les progrès réalisés au Canada, en particulier ceux réalisés par les organismes universitaires et publics, ont le potentiel d'offrir des traitements du cancer plus abordables et équitables partout au pays dans l'espoir d'améliorer les résultats pour les Canadiens.

Séance plénière 5 – Groupe d'experts - Quelle est la fin de la partie pour l'immunothérapie du cancer au Canada?

Notes fournies par Chantale Thurston, Sabrina Guettouche et Céline M. Laumont

Résumé non scientifique de la séance plénière 5 - La plénière s'est déroulée sous la forme d'une discussion d'experts. Le groupe d'experts avait pour objectif de se poser la question suivante : « Quelle est la prochaine étape pour l'immunothérapie du cancer au Canada? ». Les experts représentaient plusieurs secteurs et disciplines différents contribuant au pipeline translationnel d'un produit biothérapeutique et ont examiné des questions allant au-delà de la validation de principe et liées aux produits. Ils ont abordé certains des points sensibles et des obstacles à l'accès au traitement : coût, temps, délai d'approbation ou retard dans l'accès réel au traitement. De plus, les indications ultra-rares n'ont aucun intérêt pour l'industrie : à quoi ressemble leur parcours de l'expérimentation à l'essai clinique et au-delà?

1. Conférence de Julie Douville - n-Lorem : un modèle translationnel à but non lucratif pour les thérapies de pointe aux patients touchés par des maladies nano-rares

Principaux points à retenir

- [n-Lorem](#) est une organisation 100 % à but non lucratif basée aux États-Unis qui fournit une thérapie individuelle aux patients atteints de maladies génétiques affectant moins de 30 patients dans le monde (dites « maladies nano-rares ») depuis 2020.
- La thérapie de choix de n-Lorem, appelée thérapie oligonucléotidique antisens ou thérapie ASO, repose sur la conception de molécules ASO capables de moduler la production de la protéine pathogène.
- n-Lorem utilise la thérapie ASO parce que cette technologie bien établie est :
 - rapide et efficace;
 - polyvalente;
 - validée et comprise;
 - rentable;
 - déjà approuvée par des organismes de réglementation dans d'autres contextes (p. ex., la Food and Drugs Administration).
- Le processus du diagnostic au traitement prend de 15 à 18 mois et comprend les étapes suivantes :
 - demande de traitement : effectuée à l'aide d'un formulaire Web par le médecin du patient;
 - examen par le Comité d'accès au traitement : un comité d'experts examine chaque demande et fait des recommandations à n-Lorem;
 - décision de traitement par n-Lorem : n-Lorem informe le médecin de la décision de traitement;

- découverte et développement de médicaments : n-Lorem et ses partenaires conçoivent plusieurs candidats ASO qui sont ensuite testés pour sélectionner l'ASO le plus spécifique, sûr et efficace qui sera utilisé pour traiter le patient;
- fabrication : un lot clinique de l'ASO sélectionné est produit selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF);
- administration au patient : le patient reçoit son traitement ASO.
- Statistiques significatives sur n-Lorem :
 - 156 demandes à ce jour, dont environ 50 % des demandes acceptées aux fins de traitement;
 - 70 patients sont actuellement dans le pipeline;
 - 3 patients ont reçu un traitement.

Réflexions finales

L'organisation n-Lorem est une fondation qui tente de répondre au besoin de traitement des patients « non conventionnels », c'est-à-dire des patients pour lesquels aucun essai clinique ne peut être fait parce que leurs conditions sont trop rares.

2. Conférence de Kathy Brodeur-Robb (C17) - Accès pédiatrique à la médecine personnalisée : la perspective réglementaire des études sur un seul patient

Principaux points à retenir

- Dans le continuum translationnel, il existe deux « vallées de la mort » qui ralentissent l'accès des patients aux médicaments efficaces.
 - Vallée 1 : entre la recherche biomédicale fondamentale (ce qui se passe en laboratoire) et la recherche clinique (essais cliniques).
 - Vallée 2 : entre la recherche clinique et la mise en œuvre dans la pratique clinique.

Cependant, les patients n'ont pas de temps à perdre, ils doivent être traités IMMÉDIATEMENT!

- Les études sur un seul patient (ESP) sont des essais cliniques sur un seul patient qui permettent aux cliniciens de traiter un seul patient avec un médicament non approuvé ou un médicament qui a été approuvé pour une autre indication.
- La mise en place d'une ESP est un processus très difficile qui n'est pas encore documenté sur le site Web de Santé Canada. Les ESP sont considérées comme des essais cliniques réglementés; elles nécessitent donc beaucoup de documentation, y compris une demande d'essai clinique, une approbation éthique et un consentement éclairé, un plan de déclaration des événements indésirables et de surveillance des études, etc.

Réflexions finales

L'ESP peut parfois être la seule option qui reste pour traiter un patient. Bien que la route soit longue et sinueuse pour les faire approuver, C17 peut aider les cliniciens qui souhaitent y arriver. Nous pouvons espérer qu'à mesure que de plus en plus de cliniciens demanderont des ESP, Santé Canada élaborera un processus simplifié pour eux.

3. Conférence de Karen Facey - Permettre l'accès, tout en éliminant les incertitudes – Qu'est-ce qui est faisable?

Principaux points à retenir

- En Angleterre, les National Health Services (services nationaux de santé), en collaboration avec le National Institute for Health and Care Excellence, examinent les données des sociétés pharmaceutiques pour décider si les nouveaux traitements contre le cancer doivent être systématiquement remboursés. Bien que le choix soit évident pour certains médicaments (approbation ou non), certains médicaments peuvent avoir des données cliniques prometteuses qui ne sont pas assez solides pour soutenir une décision ferme.
- Le Cancer Drug Fund (fonds pour les médicaments contre le cancer) a été créé en tant que solution de financement provisoire afin que les patients puissent accéder, pendant une période limitée, à un médicament anticancéreux nouvellement recommandé. Pendant ce temps, de nouvelles données seront acquises pour dissiper les incertitudes entourant son efficacité.
- La Dre Facey a comparé le système anglais aux systèmes espagnol et italien.

Réflexions finales

Le Cancer Drug Fund permet aux patients d'accéder à de nouveaux médicaments anticancéreux prometteurs, tout en donnant plus de temps aux National Health Services pour acquérir des données qui éclaireront sa prise de décision concernant le remboursement de routine.

4. Conférence de Nicole Mittman - L'évaluation des technologies de la santé au Canada

Principaux points à retenir

- L'ACMTS est l'organisme canadien qui examine les médicaments aux fins d'approbation au Canada et fait des recommandations aux gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.
- Cet organisme participe au projet Orbis, comme plusieurs pays, qui vise à être une voie plus rapide pour l'approbation des médicaments en partenariat avec l'examen des médicaments contre le cancer.
- Il utilise des preuves du monde réel pour examiner les avantages des médicaments contre le cancer, ainsi que les effets à court terme et à long terme des médicaments.

Réflexions finales

Le partage du travail d'examen de l'information peut aider à accélérer le rythme d'obtention des approbations, mais il existe un coût d'opportunité qui, si un traitement est financé, fera en sorte qu'un autre traitement ne le sera pas.

Discussion finale

- L'avenir du traitement du cancer est la médecine personnalisée, c'est-à-dire que chaque patient sera traité avec une thérapie adaptée spécifiquement à sa maladie.
- Cependant, il faut beaucoup de temps pour fournir aux patients les traitements personnalisés dont ils ont besoin (par exemple, de 15 à 18 mois pour un traitement ASO), et cela doit être amélioré.
- Alors que nous nous dirigeons vers la médecine personnalisée, le Canada doit assouplir ses politiques de remboursement des médicaments qui sont appuyées par un ensemble de données plus petit qu'auparavant, ce qui devrait faciliter l'approbation des traitements personnalisés.
- Le Canada doit simplifier les demandes d'utilisation compassionnelle des médicaments et des traitements.