



Ottawa Hospital
Research Institute
Institut de recherche
de l'Hôpital d'Ottawa

De meilleurs résultats obtenus avec la thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) - Le program GO-CART

Emma Grigor, MSc (Candidat) & Justin Presseau, PhD

Institut de recherche de l'hôpital d'Ottawa

Groupe de recherche translationnel 'Blueprint'

28 Novembre 2017

Structure du webinaire

1. Contexte sur la thérapie par CAR-T et les résultats des essais cliniques précédents
2. Rôle de GO-CART dans la préparation des futurs essais cliniques canadiens
3. Rôle du patient et fournisseurs de soins de santé
4. Des questions

The New York Times

HEALTH

La FDA approuve un deuxième traitement modifiant le gène pour le cancer



RELATED COVERAGE



PUB
Ha
Cai



Set
Cai



F.D
Ge:
JULY



Co:
Tra
JULY



F.D
Let

Cellules CAR-T offre un nouvel espoir...



Emily Whitehead a été le premier patient traité avec des cellules CAR-T à U Penn

- Elle a développé leucémie lymphocytaire aigu (LLA) en 2010
- Il y a eu une récurrence du cancer après plusieurs traitements
- On a dit à sa famille qu'il n'y avait plus de thérapie disponible et **elle avait juste des semaines à vivre**

En Avril 2012, elle a été inscrite à l'essai clinique des cellules CAR-T

Cellules CAR-T offre un nouvel espoir...



*Emily a été en
rémission
complète (aucun
cancer détectable)
pendant 5 ans*

Quelle est la réponse immunitaire naturelle?

La réponse immunitaire naturelle du corps

- antigène **soi** (du corps)



*Les antigènes
sont des
marqueurs de
surface uniques
trouvés sur
toutes les cellules*

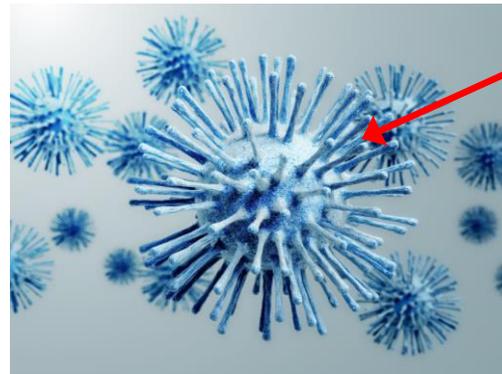
La réponse immunitaire naturelle du corps

- antigène **soi** (du corps)
- antigène **non-soi** (externe du corps)

Les antigènes sont des marqueurs de surface uniques trouvés sur toutes les cellules

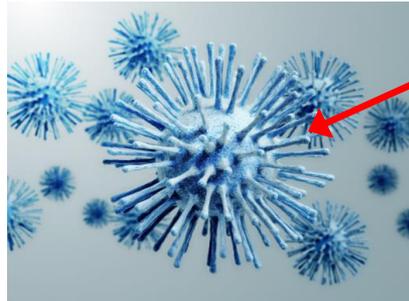


Par ex, virus de la grippe



Antigène non-soi

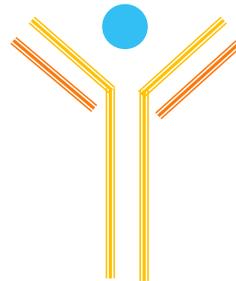
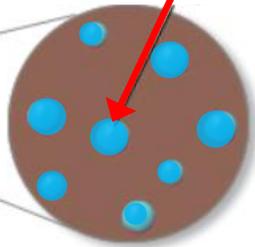
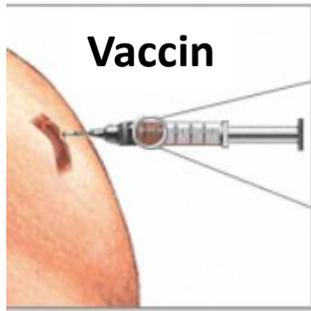
Renforcer le système immunitaire



Antigène non-soi



Antigène non-soi



Anticorps

- Lier les antigènes non-soi et détruire le virus



Les cellules immunitaires (des cellules qui travaillent pour protéger nos corps) produisent des anticorps

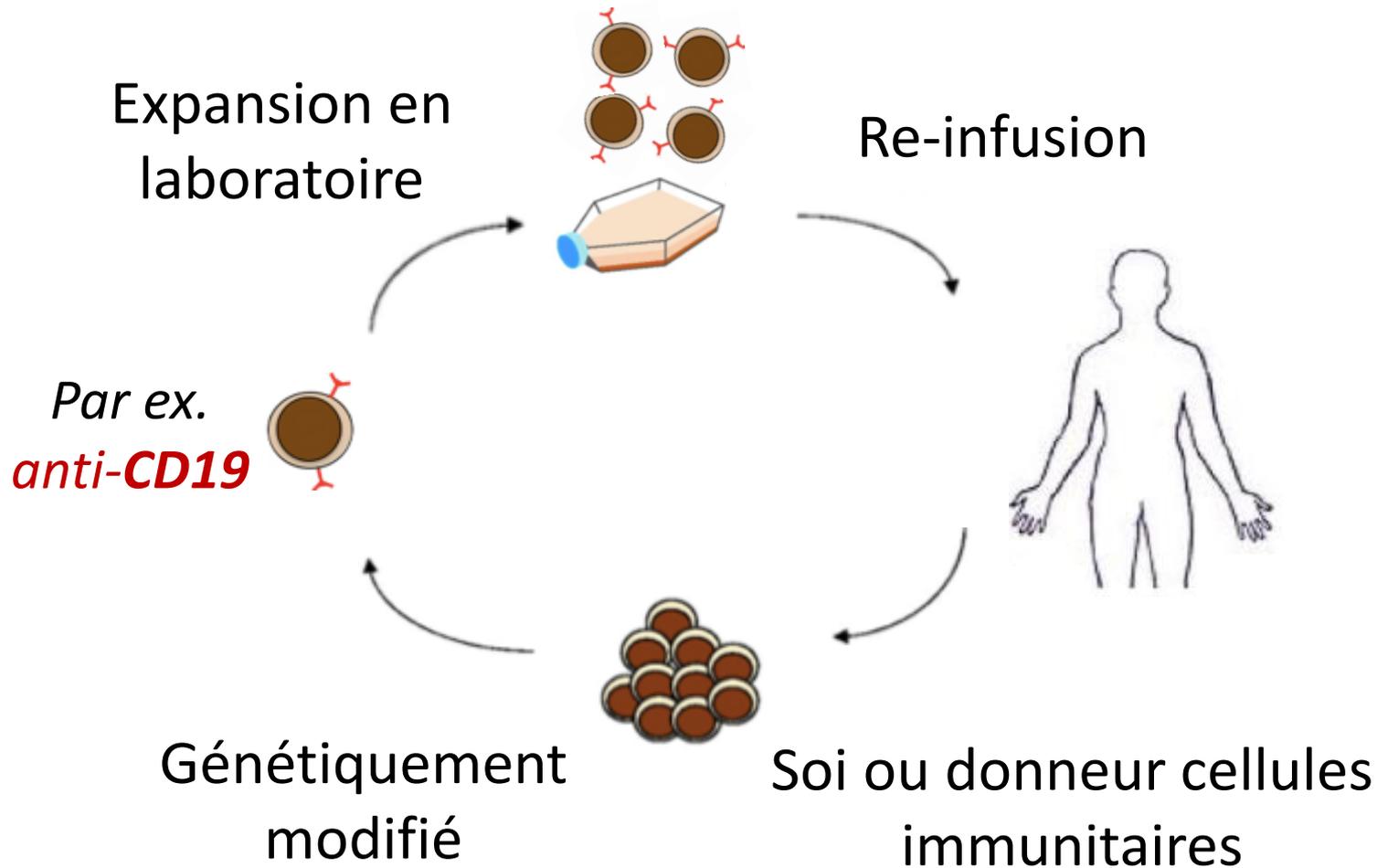
Le défi avec le cancer

Les cellules cancéreuses ont seulement des antigènes-soi ...

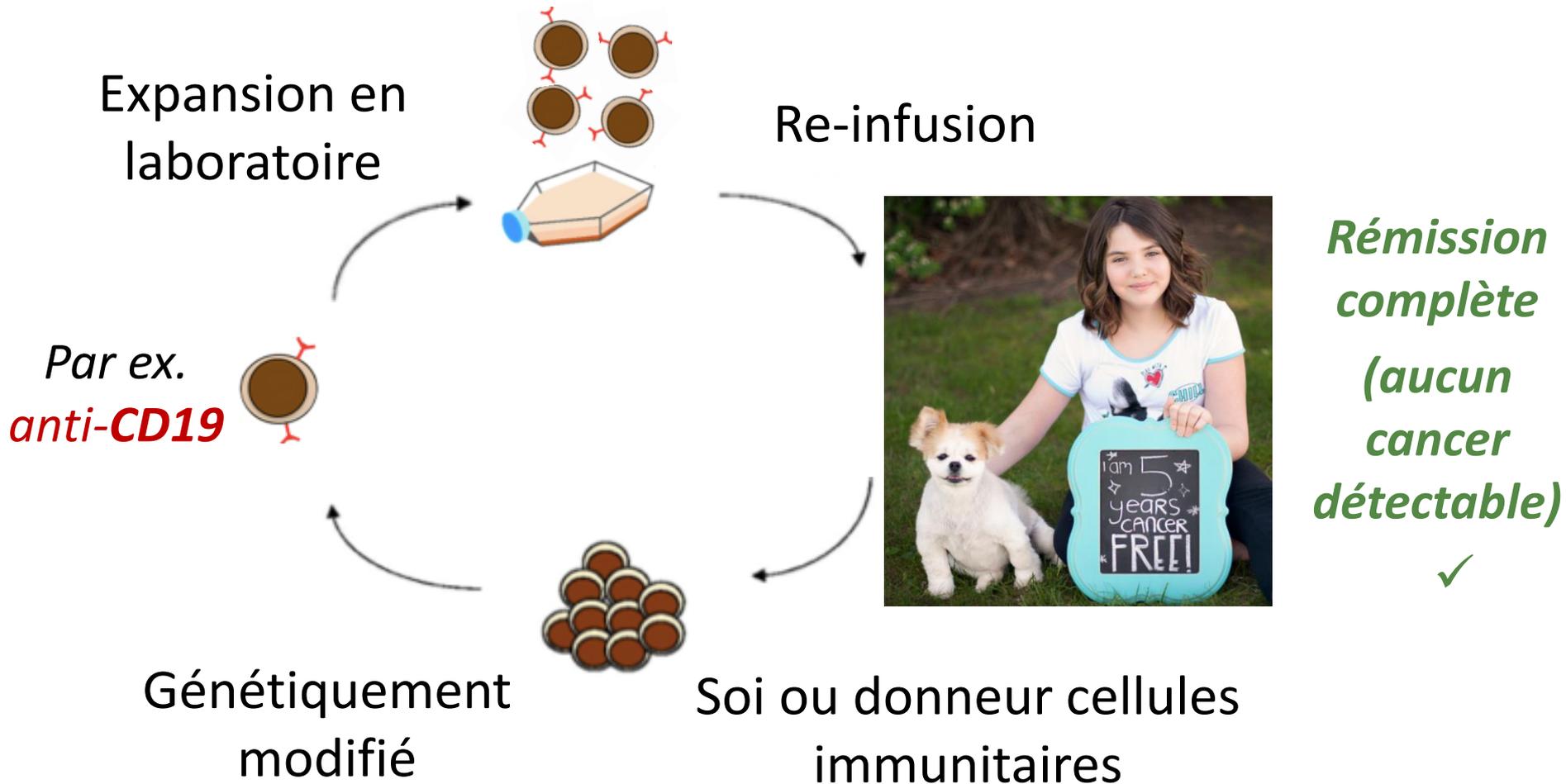
Ainsi, le défi c'est que les cellules immunitaires ne peuvent pas fabriquer ces anticorps contre eux-mêmes

Comment les cellules CAR-T fournissent-elles une solution à ce problème?

Thérapie cellulaire CAR-T

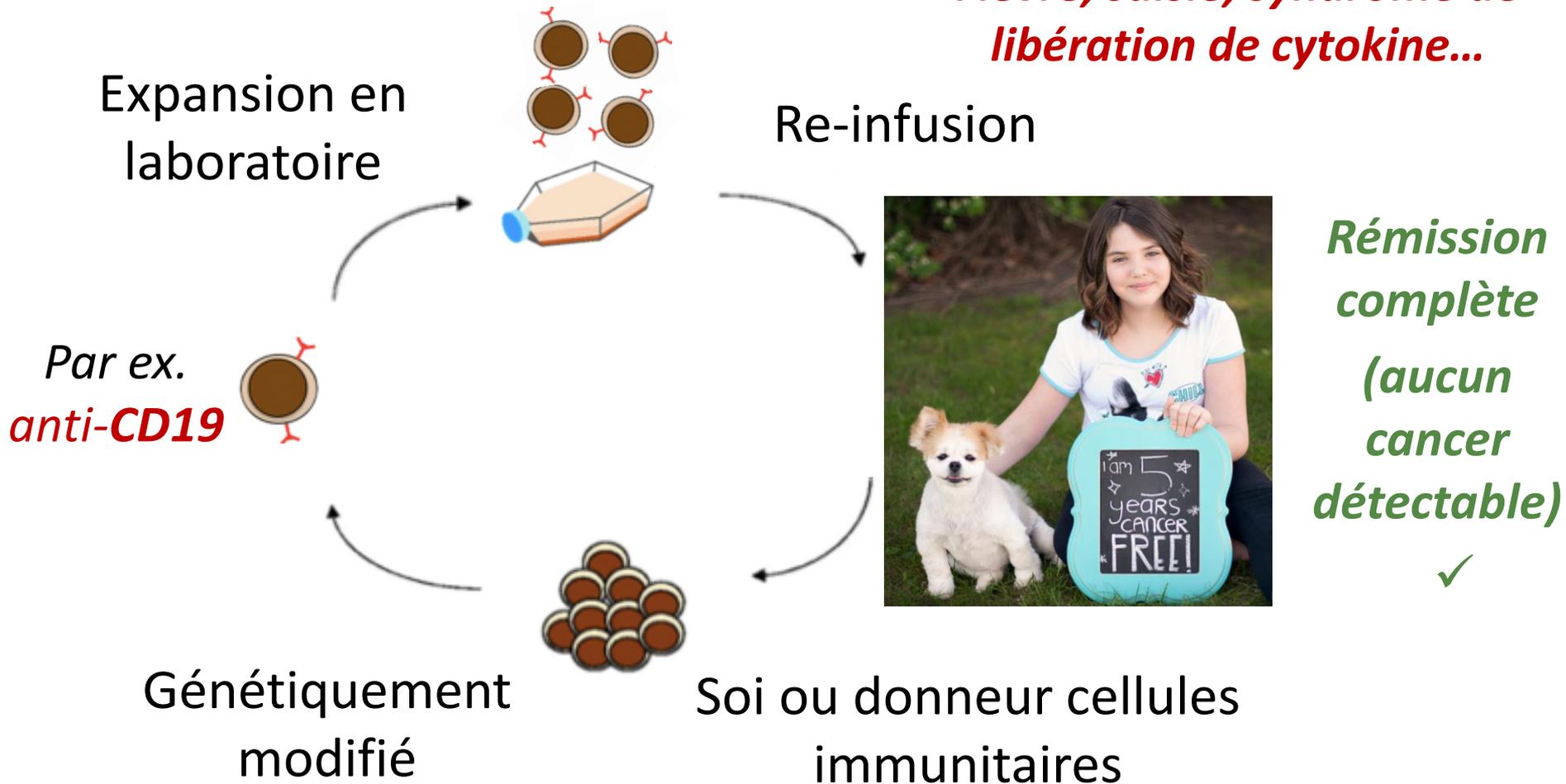


Thérapie cellulaire CAR-T



Thérapie cellulaire CAR-T

Les effets secondaires:
Fièvre, saisie, syndrome de libération de cytokine...



Quels sont les résultats des essais cliniques précédents?

*Nous avons effectué une **revue systématique** de tous les essais cliniques précédents (publiés) chez les patients atteints de tumeurs malignes récidivantes ou réfractaires*

Quelle est l'efficacité de la thérapie cellulaire CAR-T?

- Taux de *rémission complète (aucun cancer détectable)* spécifiques pour le type de cancer du sang (anti-CD19)
 - La leucémie lymphocytaire aiguë: ~70% rémission complète
 - Le lymphome non hodgkinien: ~30% rémission complète
 - La leucémie lymphocytaire chronique: ~30% rémission complète

Quels sont les effets secondaires de thérapie CAR-T?

- **Syndrome de libération de cytokine (SRC)**
 - Environ 50% des patients ont développé un SRC
- **Effets secondaires communs**
 - Fièvre, hypotension, tachycardie, myalgies
 - Syndrome de dysfonctionnement multi-organique
 - *Par ex*, rénale ou hépatique
 - Thrombocytopénie, hypofibrinogénémié
 - Acidose lactique, protéine c-réactive élevée, ferritine >10,000
 - Durée environ 2 semaines

Fitzgerald *et al.*, Critical Care Medicine Feb 2017

Grigor *et al.*, in preparation

Quels sont les effets secondaires de thérapie CAR-T?

- **Dommmages au système nerveux**
 - Environ 32% des patients ont développé dommages au système nerveux
- **Effets secondaires communs**
 - Confusion, hallucinations, aphasie, +/- saisie
 - A tendance à se produire lorsque la fièvre disparaît
 - Durée environ 1 semaine (2 à 9 jours)
 - Résolu chez tous les patients en 18 jours

Fitzgerald *et al.*, Critical Care Medicine Feb 2017

Grigor *et al.*, in preparation

Renforcement des capacités canadiennes pour la thérapie cellulaire CAR-T: Le program GO-CART



GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Dr. M. Lalu

Dr. D. Fergusson

Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser
la conception d'un essai clinique phase 1
de thérapie cellulaire CAR-T



GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser la conception d'un essai clinique phase 1 de thérapie cellulaire CAR-T



Transfert des connaissances

Identification de barrières, facilitateurs et préférences concernant la participation dans un essai clinique CAR-T, auprès des patients et cliniciens

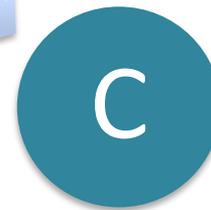
GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser la conception d'un essai clinique phase 1 de thérapie cellulaire CAR-T



Transfert des connaissances

Identification de barrières, facilitateurs et préférences concernant la participation dans un essai clinique CAR-T, auprès des patients et cliniciens

Analyse économique préliminaire

Sélection d'éléments de l'essai clinique qui maximisent l'efficacité des coûts de la thérapie CAR-T

GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser la conception d'un essai clinique phase 1 de thérapie cellulaire CAR-T

Transfert des connaissances

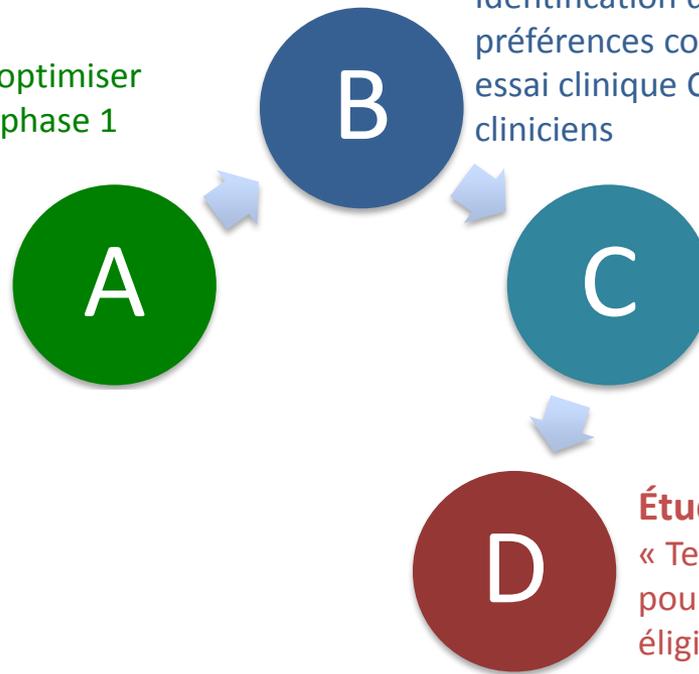
Identification de barrières, facilitateurs et préférences concernant la participation dans un essai clinique CAR-T, auprès des patients et cliniciens

Analyse économique préliminaire

Sélection d'éléments de l'essai clinique qui maximisent l'efficacité des coûts de la thérapie CAR-T

Étude de cohorte rétrospective

« Test » de critères de l'essai clinique pour estimer le nombre patients éligibles et le taux d'événements



GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Dr. M. Lalu

Dr. D. Fergusson

Dr. J. Presseau

S. Schwartz

Dr. M. Seftel

Dr. K. Thavorn

Dr. N. Kekre

Dr. R. Broady

Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser la conception d'un essai clinique phase 1 de thérapie cellulaire CAR-T

Transfert des connaissances

Identification de barrières, facilitateurs et préférences concernant la participation dans un essai clinique CAR-T, auprès des patients et cliniciens

Analyse économique préliminaire

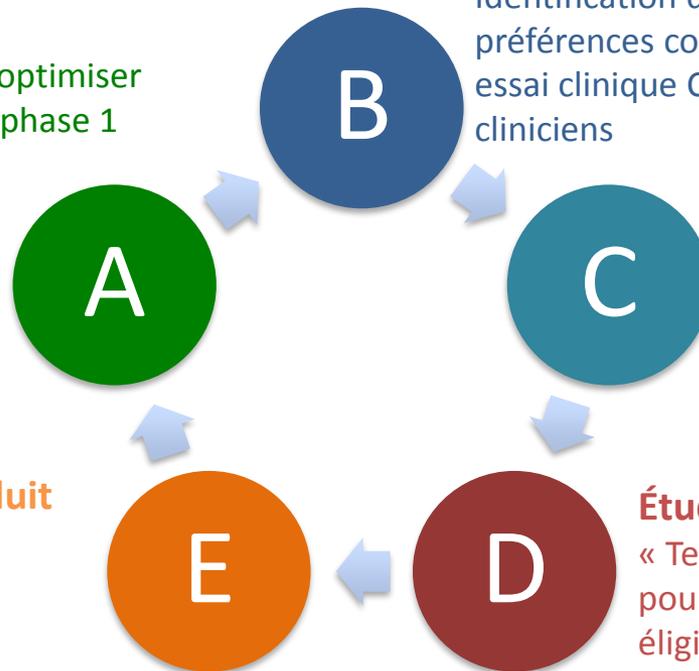
Sélection d'éléments de l'essai clinique qui maximisent l'efficacité des coûts de la thérapie CAR-T

Étude de cohorte rétrospective

« Test » de critères de l'essai clinique pour estimer le nombre patients éligibles et le taux d'événements

Production et tests du produit cellulaire

Forme la base d'une autre subvention



GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Dr. M. Lalu

Dr. D. Fergusson

Dr. J. Presseau

S. Schwartz

Dr. M. Seftel

Dr. K. Thavorn

Dr. N. Kekre

Dr. R. Broady

Depuis 2011, environ 300 patients à travers le monde ont reçu des cellules CAR-T, mais beaucoup plus pourraient en bénéficier

Notre but: Fournir des preuves non-biaisées pour informer:

- ✓ Développement du protocole de l'essai clinique qui considère les réalités et préférences des patients et des cliniciens
- ✓ Discussions avec les régulateurs
- ✓ Applications auprès des comités d'éthique
- ✓ Discussions d'économie de la santé et modèles de financement avec les ministères de la santé

Chronologie et volume anticipé

- **Janvier 2018**
 - Réunion pour développer la soumission de l'application d'essai clinique
- **Juin 2018**
 - Tests d'échelle clinique
- **Septembre 2018**
 - Soumission de l'application d'essai clinique
- **Janvier 2019**
 - **1^{er} patient traité**
 - **Année 1, ~12 patients**
 - **Année 2, ~30 patients**
 - **Année 3, ~50 patients**
 - **Année 4, ~78 patients**

Demande anticipée:

Ontario (adultes)

- DLBL: 40-45 patients/année

- ALL: 25-75 patients/année

GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Dr. M. Lalu

Dr. D. Fergusson

Dr. J. Presseau

S. Schwartz

Dr. M. Seftel

Dr. K. Thavorn

Dr. N. Kekre

Dr. R. Broady

Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser la conception d'un essai clinique phase 1 de thérapie cellulaire CAR-T

Transfert des connaissances

Identification de barrières, facilitateurs et préférences concernant la participation dans un essai clinique CAR-T, auprès des patients et cliniciens

Analyse économique préliminaire

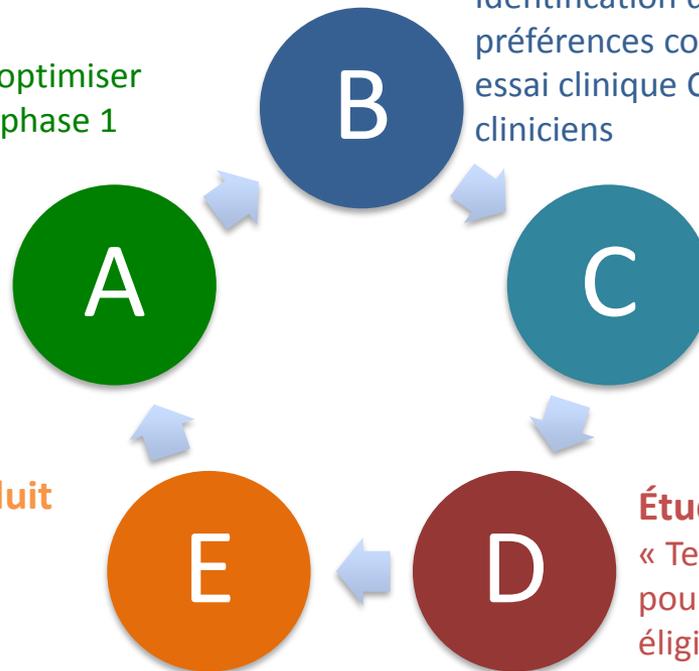
Sélection d'éléments de l'essai clinique qui maximisent l'efficacité des coûts de la thérapie CAR-T

Étude de cohorte rétrospective

« Test » de critères de l'essai clinique pour estimer le nombre patients éligibles et le taux d'événements

Production et tests du produit cellulaire

Forme la base d'une autre subvention



E

La production et tests des produits

Besoins d'infrastructure

- Installation de fabrication de vecteur de qualité clinique
- Installation de fabrication de thérapie cellulaire et génique
- Laboratoires de tests spécialisés
- Installations de soins cliniques:
 - ✓ Expertise clinique (MD, soins infirmiers)
 - ✓ Unité de soins intensifs
 - ✓ Imagerie clinique: tomodensitométrie ou IRM
 - ✓ Pharmacie: Tocilizumab
- Base de données informatisée, entrée de données

Phase 1

Phase 2

Phase 3

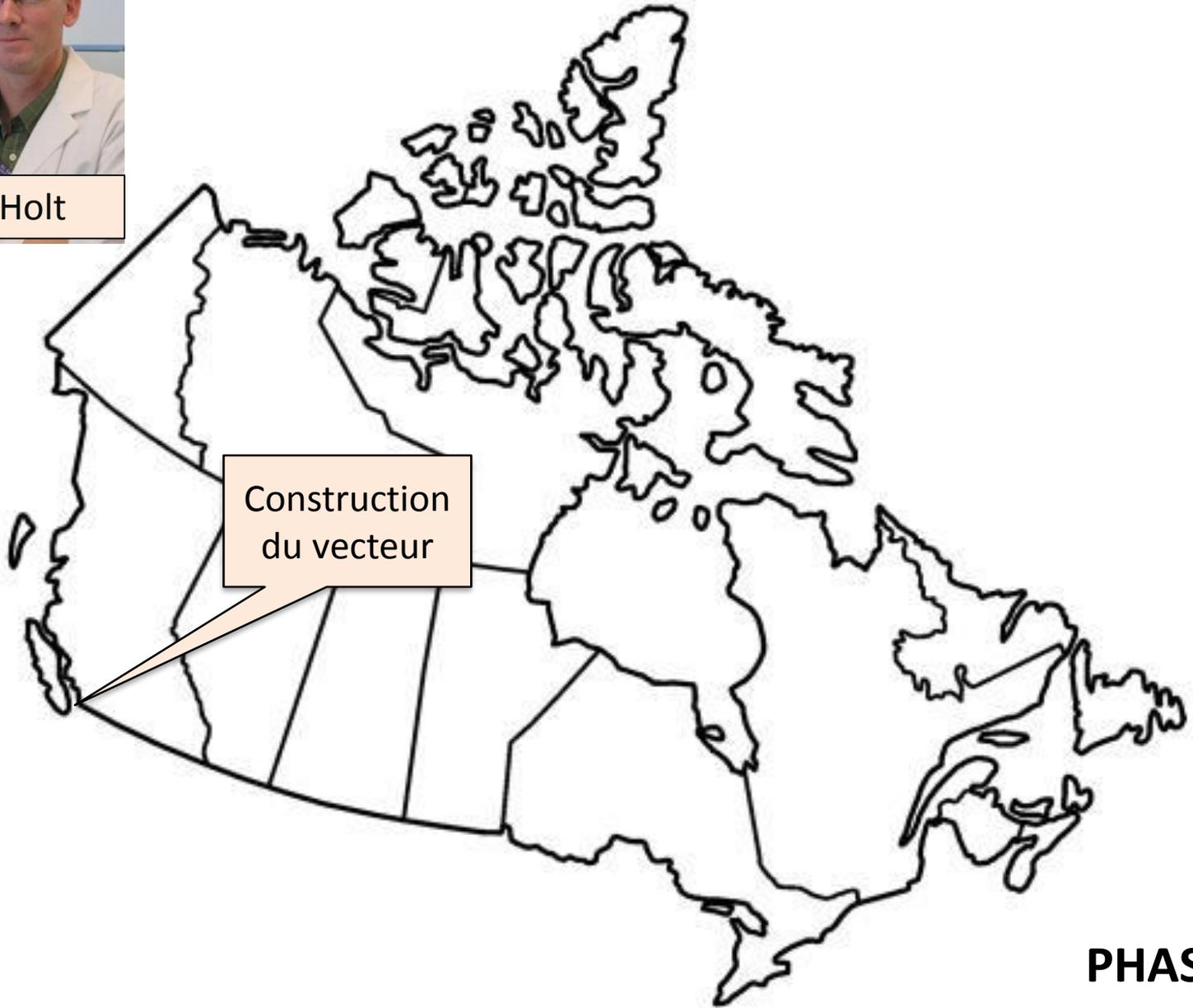
Program GO CART:
Production et test
initiales au Canada pour
le premier essai clinique

Infrastructure
additionnel pour
augmenter la capacité
de production

Infrastructure
additionnel et
partenaires à travers
le Canada



Dr. R. Holt



PHASE I



Dr. R. Holt



Dr. J. Bell



PHASE I



Dr. R. Holt



Dr. J. Bell



Dr. R. Broady



Dr. N. Kekre

Collecte des
cellules T

Construction
du vecteur

Collecte des
cellules T

Production
du vecteur

PHASE I



Dr. R. Holt



Dr. J. Bell



Dr. R. Broady



Dr. N. Kekre



Dr. J. Webb



Dr. B. Nelson

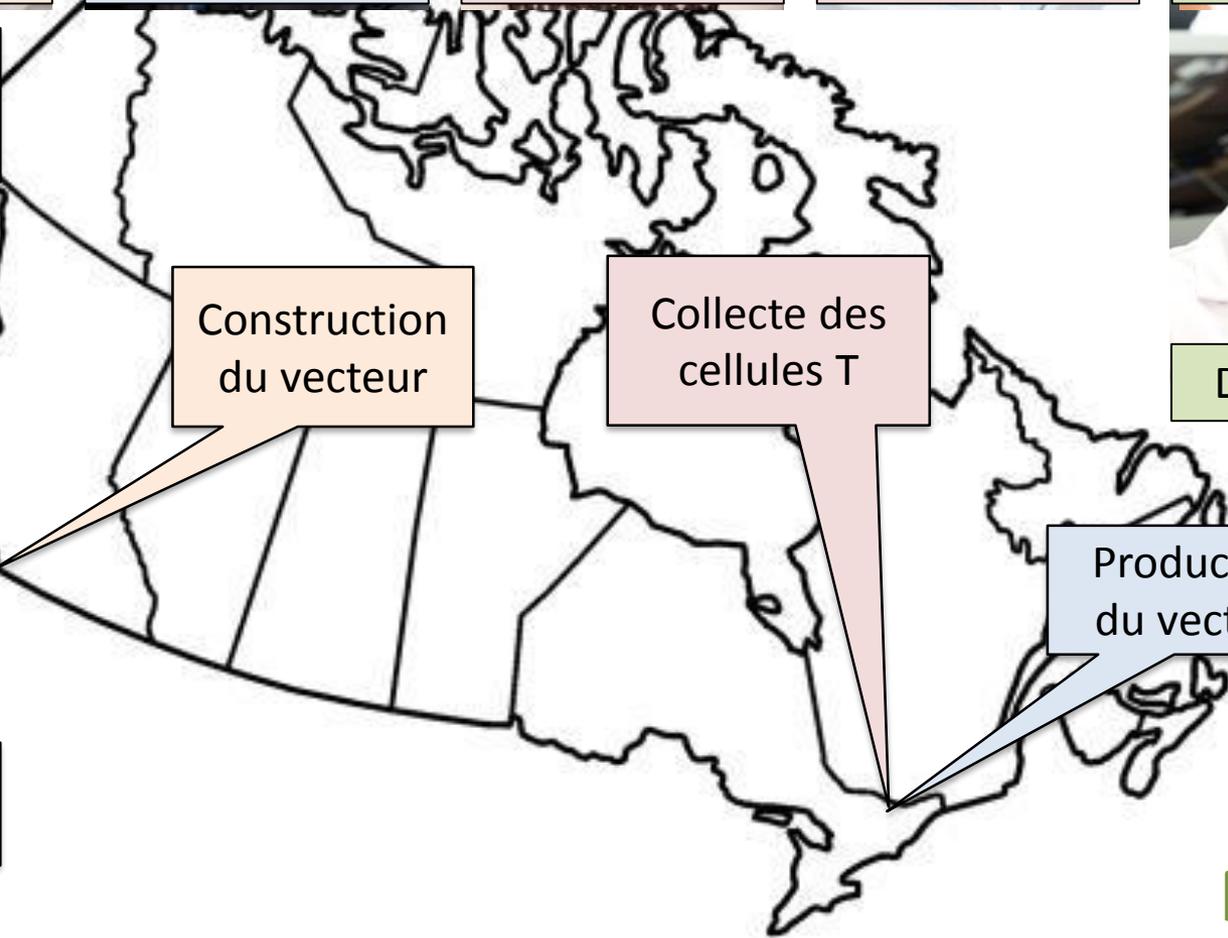
Collecte des cellules T

Construction du vecteur

Collecte des cellules T

Production du vecteur

Production CAR-T



PHASE I



Dr. R. Holt



Dr. J. Bell



Dr. R. Broady



Dr. N. Kekre



Dr. J. Webb



Dr. B. Nelson

Collecte des cellules T

Infusion CAR-T

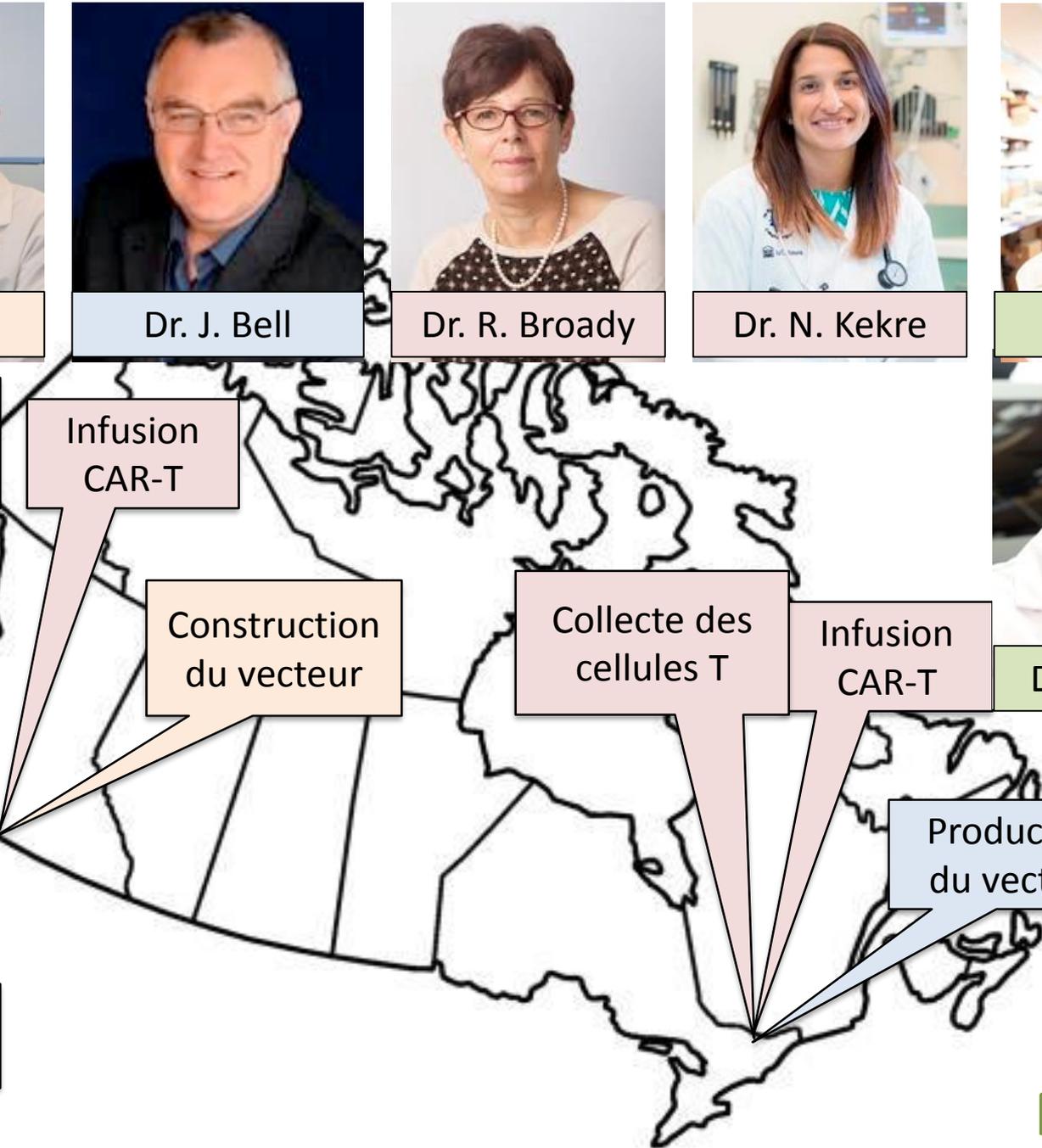
Construction du vecteur

Collecte des cellules T

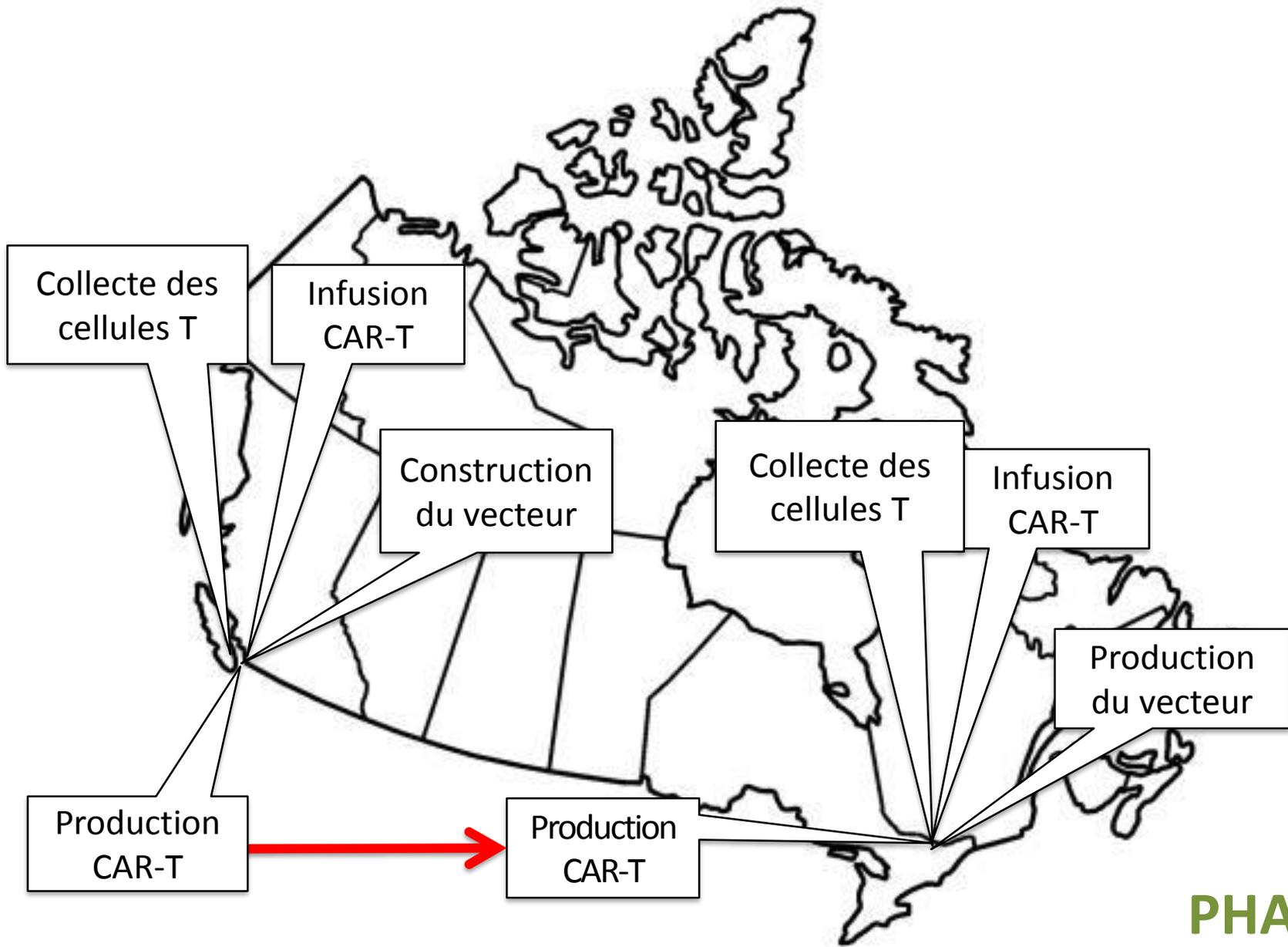
Infusion CAR-T

Production du vecteur

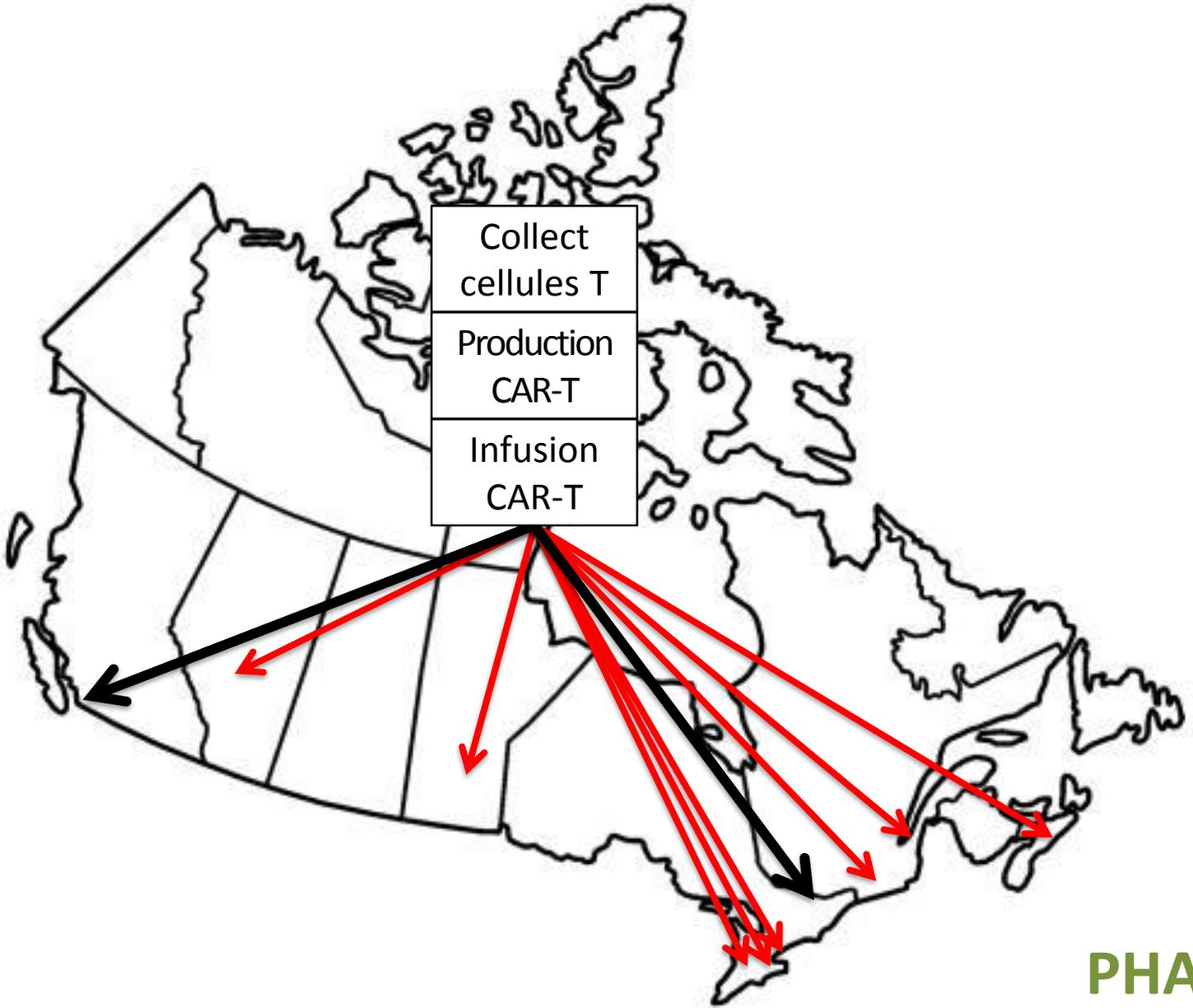
Production CAR-T



PHASE I



PHASE II



PHASE III

GO-CART:

Des meilleurs résultats avec la thérapie CAR-T



Dr. M. Lalu

Dr. D. Fergusson

Dr. J. Presseau

S. Schwartz

Dr. M. Seftel

Dr. K. Thavorn

Dr. N. Kekre

Dr. R. Broady

Revue systématique préclinique et clinique

Sommaire clair pour informer et optimiser la conception d'un essai clinique phase 1 de thérapie cellulaire CAR-T

Transfert des connaissances

Identification de barrières, facilitateurs et préférences concernant la participation dans un essai clinique CAR-T, auprès des patients et cliniciens

Analyse économique préliminaire

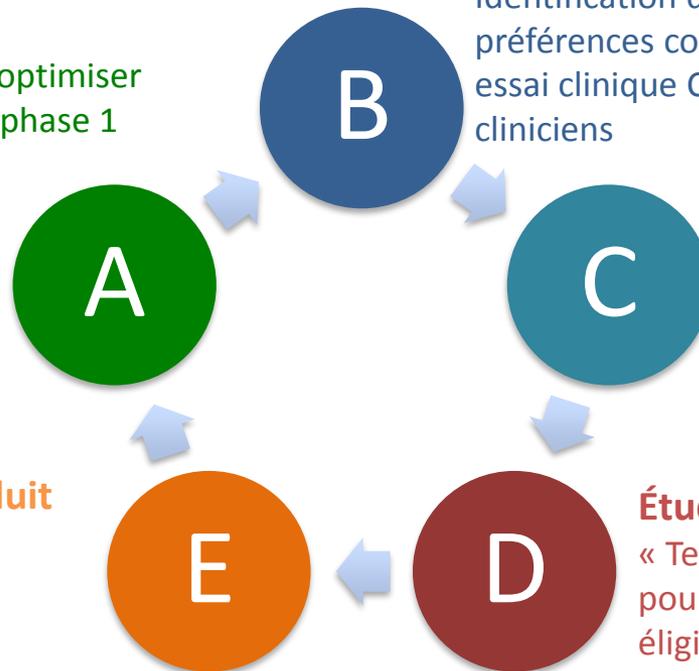
Sélection d'éléments de l'essai clinique qui maximisent l'efficacité des coûts de la thérapie CAR-T

Étude de cohorte rétrospective

« Test » de critères de l'essai clinique pour estimer le nombre patients éligibles et le taux d'événements

Production et tests du produit cellulaire

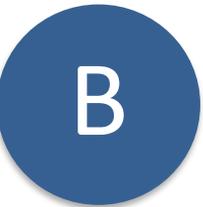
Forme la base d'une autre subvention



Notre but pour l'étude **B** dans le program GO-CART:

Processus de développement du protocole de l'essai clinique axée sur ***les préférences et besoins des patients et des professionnels de la santé***



B

Pourquoi explorer les points de vue des *patients* et *professionnels de la santé*?

- **Moins de 5% d'adultes avec un cancer participent à un essai clinique:** affecte notre capacité d'évaluer des thérapies prometteuses
- **Qu'est-ce que les recherches existantes nous disent concernant ce que pense d'autres patients?¹**
 - **Un manque de clarté dans les études existantes :**
 - *Par ex*, approches pas toujours complètes, ou un rapport du médecin sur la perspective du patient
- **Qu'est-ce que les recherches existantes nous disent concernant ce que pense les professionnels de la santé?¹**
 - Qui est responsable du recrutement; quel sont les demandes concurrentes?

¹Fayter 2007

B

Pourquoi explorer les points de vue des *patients* et *professionnels de la santé*?

- **Les équipes de recherche et les cliniciens sont très familiers à tous ce qui a trait à un essai clinique**
 - *Par ex*, Le jargon, les processus, les mesures, les traitements, les étapes, la durée...
- **Mais pour les patients et leurs familles, il y a parfois du nouveau**
 - Toutes les composantes de l'essai clinique
 - Demandes concurrentes dans la vie de tous les jours
 - Décisions émotionnelles avec des répercussions importantes

Il faut explorer ces points de vue pour assurer que notre essai clinique CAR-T prend en ligne de compte ces réalités

B

Nos questions

- **Qu'est-ce qui pourrait faciliter ou nuire à un patient éligible à participer à un essai clinique éventuel?**
- **Qu'est-ce qui pourrait faciliter ou nuire à un hématologue à recruter pour l'essai clinique?**

Certaines raisons sont peut-être claires, mais d'autres, peut-être moins...

B

Méthodes: 3 sous-études

Participation à un essai clinique: Comprendre la perspective des patients

ETUDE 1A: Entrevues

patients ayant un diagnostic de
CD19+ leucémie et lymphome



ETUDE 1B:

Questionnaire national

patients ayant un diagnostic
de CD19+ leucémie et
lymphome

Recrutement et soins durant un essai clinique: Comprendre la perspective des hématologues

ETUDE 2: Entrevues

hématologues impliqués dans le
recrutement et la prestations
des soins durant un essai
clinique CAR-T

ETUDE 1B:
Questionnaire national
patients ayant **maintenant**
ou ayant **déjà** un diagnostic
de CD19+ leucémie et
lymphome

Recrutement: Société de leucémie & lymphome du Canada

Format: par internet, un court questionnaire

On se prépare à bientôt envoyer notre
questionnaire

**Il nous faut une méthode compréhensive
et systématique pour identifier les
barrières et facilitateurs**

*Nous utiliserons une approche globale pour
identifier ces déterminants connus sous le nom de
« Theoretical Domains Framework (TDF) »*

« Theoretical Domains Framework (TDF) »

Exemples de questions posées

Connaissances



Connaissez-vous les étapes requises pour la participation dans un essai clinique? Qu'est-ce que vous connaissez concernant CAR-T?

Compétences

Rôle social/professionnel et identité

Capacités

Optimisme

Conséquences



Quel sont les avantages à participer dans cet essai clinique? Quel sont les risques/désavantages? Effets secondaires?

Renforcement

Intentions

Objectifs

Mémoire, attention, et processus de prise de décision

Contexte environnemental et ressources

Influences sociales



Qui d'autre aurait a un impact sur votre décision de participer à cet essai clinique?

Émotions

Stratégies de régulation du comportement

B

Résultats anticipés pour l'étude de **barrières** et **facilitateurs**

- Meilleure compréhension des perspectives des patients et cliniciens
- Protocole de l'essai clinique qui incorpore les besoins des parties prenantes incluant les patients:
 - ✓ Par ex, des fiches d'information, procédures de recrutement, support recrutement procédures, et support continue au besoin
- La première étude à méthodes mixtes utilisant une approche qui met en œuvre des perspectives de médecine comportementale pour optimiser la participation et le recrutement aux essais cliniques



Notre équipe et remerciements

OHRI

Sarah Asad

Harold Atkins

John Bell

Dean Fergusson

Emma Grigor

Fatima Haggag

Natasha Kekre

Manoj Lalu

Casey Lansdell

Megan Mahoney

Liana Mednyski

Joshua Montroy

Justin Presseau

Adam Smith

Kednapa Thavorn

Joris van der Heijden

Jason Weiss

Piriya Yoganathan

BCCA

Miruna Balasundaram

Persia Bonella

Raewyn Broady

Mark Cullen

Lisa Dreolini

Victoria Hodgson

Robert Holt

Brad Nelson

Craig Rive

Mhairi Sigrist

Payal Sipahimalani

Ana Subramanian

John Webb

Evelyn Wiebe

Eric Yung

Autres

Patrick Bedford

Katherine Bonter

Terry Hawrysh

Kelley Parato

Stu Schwartz

Michael Kornecook



The Ottawa
Hospital | L'Hôpital
d'Ottawa



BC Cancer Agency

CARE + RESEARCH

An agency of the Provincial Health Services Authority



Ottawa Hospital
Research Institute
Institut de recherche
de l'Hôpital d'Ottawa

Affiliated with • Affilié à  uOttawa

Research Centre

Canada's Michael Smith Genome Sciences Centre

Sites-web du project:

<https://biocanrx.com/enabling-study-holt>

GO-CART: <https://biocanrx.com/csei-lalu>

Merci – Questions?

