

Avec le parrainage de



**SCOPP**

ASSOCIATION ACADÉMIQUE POUR LE DÉVELOPPEMENT  
EN ONCOLOGIE HÉMATOLOGIE DES PHASES PRÉCOCES EN FRANCE

**COMPTE-RENDU DU COLLOQUE**

22 novembre 2019



RENCONTRE 2019

# Phases Précoces en Cancérologie

Comment faire de la France le pays le plus attractif  
pour les Phases Précoces en Cancérologie ?

*How can France become more attractive  
for early phase cancer trials?*

Événement organisé par



**OLIMPE**

WWW.OLIMPE.FR



Compte-rendu rédigé par Nathalie Charbonnier, médecin rédacteur indépendant.

## EDITORIAL



## PRÉSENTATION



- 1<sup>ÈRE</sup> RENCONTRE 2019 PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE AVEC LE PARRAINAGE DE L'ASSOCIATION SCOPP .....4  
Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard),  
Christophe Massard (Gustave Roussy)

## KEYNOTE LECTURE



- LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : QUELS CHANGEMENTS EN 2030 ? .....6  
Caroline Germa (AstraZeneca)

## TABLE RONDE



- COMMENT FAIRE DE LA FRANCE LE PAYS LE PLUS ATTRACTIF POUR LES PHASES PRÉCOCES INDUSTRIELLES EN CANCÉROLOGIE ? ..... 11  
Débat animé par Jean-Yves Blay  
(Centre Léon Bérard)

Avec la participation de : Toufik Bendahmane (Roche),  
Pierre-Henri Bertoye (CNRIPH), Laetitia Gambotti (INCa),  
Laure Guérout Accolas (Patients en Réseau),  
Christophe Massard (Gustave Roussy),  
Pascal Piedbois (Bristol-Myers Squibb),  
Stéphane Vignot (ANSM)

- LES NOUVEAUX « *DESIGNS COMPLEXES* » DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : COMMENT RÉSOUDRE LES PROBLÉMATIQUES AU NIVEAU DES AUTORISATIONS DES CPP ? ..... 18  
Débat animé par : Jean-Pierre Delord  
(Institut Universitaire du Cancer de Toulouse)

Avec la participation de : Thomas Borel (LEEM),  
Bettina Couderc (CPP SOOM2),  
Maryvonne Hiance (France Biotech),  
Louis Lacoste (CNCP), Stéphane Vignot (ANSM),  
Benoît You (CHU Lyon Sud)

- RECHERCHE ACADÉMIQUE ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : LES SPÉCIFICITÉS ET POINTS À AMÉLIORER ! .....22  
Débat animé par Christophe Le Tourneau (Institut Curie)

Avec la participation de : Nancy Abou-Zeid  
(Fondation ARC), Laetitia Gambotti (INCa),  
Corinne Haioun (LYSA), Ouzna Morsli (MSD France),  
Iris Pauporté (Ligue Nationale Contre le Cancer),  
Nicolas Penel (Centre Oscar Lambret),  
Camille Schurtz (ANSM)

## PLÉNIÈRE



- PHASES PRÉCOCES ET CANCERS RARES, COMMENT CHANGER LES CHOSSES ? L'EXEMPLE DE L'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE .....28  
Modération : Nicolas Albin (ANSM), Jean-Philippe Spano  
(Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris)

Intervenants : Nathalie Gaspar (Gustave Roussy, Villejuif),  
Gilles Vassal (Gustave Roussy, Villejuif)

## SPEED CONFRENCING



- MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI/THÉRAPIES GÉNIQUES ET CELLULAIRES) ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE .....32  
Modération : Thierry Lamy de la Chapelle (CHU de Rennes)

Intervenants : Marc Martin (ANSM),  
Catherine Thieblemont (Hôpital Saint-Louis)

- SCREENING GÉNOMIQUE ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE .....34  
Modération : Antoine Italiano (Institut Bergonié)

Intervenants : Pierre Laurent-Puig (HEGP),  
Olivier Tredan (Centre Léon Bérard)

- QUEL EST L'APPORT DES BASES DE DONNÉES POUR ACCÉLÉRER LE DÉVELOPPEMENT PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE ? .....36

Modération : Christophe Massard (Gustave Roussy)

Intervenant : Maud Toulmonde  
(Institut Bergonié, membre OSIRIS)

## PITCHS DE START-UP



- IA, BLOCKCHAIN, CHATBOTS... QUELLES SONT LES INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES QUI PEUVENT ÊTRE AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ? .....38

Modération : Jean-Philippe Spano (Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière) et Stéphane Loze (Angels Santé)

Intervenants : Félix Balazard (OWKIN), Geneviève d'Orsay  
(VOLUNTIS), Benoît Brouard (WEFIGHT), Olivier Breillacq  
(WEDATA), Robert Chu (EMBLEEMA)

## CONCLUSION



- À RETENIR .....42



# COMPTE-RENDU PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE



**Jean-Yves Blay**  
(Directeur général  
du centre Léon Bérard,  
Lyon).



**Christophe Massard**  
(Gustave Roussy,  
Villejuif).

Comment faire de la France le pays le plus attractif pour les phases précoces en oncohématologie ? Voilà l'objectif ambitieux que s'est fixé **la 1<sup>ère</sup> Rencontre 2019 Phases précoces en Cancérologie** qui a été organisée afin de favoriser les échanges et les débats avec l'ensemble des acteurs impliqués dans ce domaine. Ce sont plus de 500 participants venus d'horizons différents – des cliniciens, des agences, des industriels, des comités d'éthiques, des autorités sanitaires, des groupes coopérateurs, des instituts et des fondations de recherche, des associations de patients – qui se sont réunis pour débattre de cette question, permettant ainsi à chacun de s'exprimer et de partager son point de vue et de réaliser un état de lieux général sur la situation des essais cliniques de phase précoce en France.

La France dispose désormais de plusieurs atouts pour augmenter son attractivité : une expertise unique des centres français dans les immunothérapies et la gestion des effets secondaires, des centres labellisés par l'Institut national du cancer (INCa) pour les essais cliniques de phase précoce en cancérologie adulte et pédiatrique, ainsi que des plateformes de caractérisation de génétique moléculaire des cancers. S'y ajoutent des réseaux qui permettent le recrutement de patients afin de constituer, par exemple, des cohortes d'expansion dans les essais de phase I. Finalement, il faut saluer une action globale des praticiens français pour faciliter l'accès des patients de notre pays aux traitements innovants.

Cette première réunion avec le parrainage de l'association SCOPP (Association Académique pour le développement en Oncohématologie des Phases Précoces en France) a permis de souligner des changements importants qui vont contribuer à l'attractivité de la France : premièrement, la procédure « *fast track* » de l'ANSM avec un délai de réponse de moins de deux mois va permettre une nette amélioration de l'activation des essais précoces et l'accès à l'innovation ; et deuxièmement, à partir de mars 2020 les Comités de protection des personnes (CPP) seront réorganisés pour faire face au nombre croissant d'essais cliniques de phase précoce et pour être en adéquation avec le prochain règlement européen. D'autre part, cette réunion a mis en valeur une vraie richesse dans l'écosystème de la recherche clinique en France qui nous permet d'avoir la capacité d'avoir un pays qui fera de la recherche clinique une de ses priorités.

**Jean-Yves Blay**  
(Centre Léon Bérard, Lyon)

**et Christophe Massard**  
(Gustave Roussy, Villejuif)

Vous retrouverez dans la rubrique « Actualités »  
de notre site internet :

[www.phases-precoces.fr](http://www.phases-precoces.fr)

la totalité des échanges ainsi que les diapositives  
de l'ensemble des intervenants de la manifestation.



# 1<sup>ÈRE</sup> RENCONTRE 2019 PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE AVEC LE PARRAINAGE DE L'ASSOCIATION SCOPP

L'association SCOPP (aSsociation aCadémique pour le développement en Oncohématologie des Phases Précoces en France) est une association Loi 1901 dont les membres fondateurs partagent tous une activité d'oncologie générale et surtout une activité de développement de nouveaux médicaments ; très engagés dans les phases précoces, ils sont confrontés aux questions et aux enjeux qui se posent en 2019 pour ces essais en France et au niveau international.

**Modération : Jean-Yves Blay** (Centre Léon Bérard, Lyon) – **Christophe Massard** (Gustave Roussy, Villejuif)



**Jean-Yves Blay**  
(Directeur général  
du centre Léon Bérard,  
Lyon).



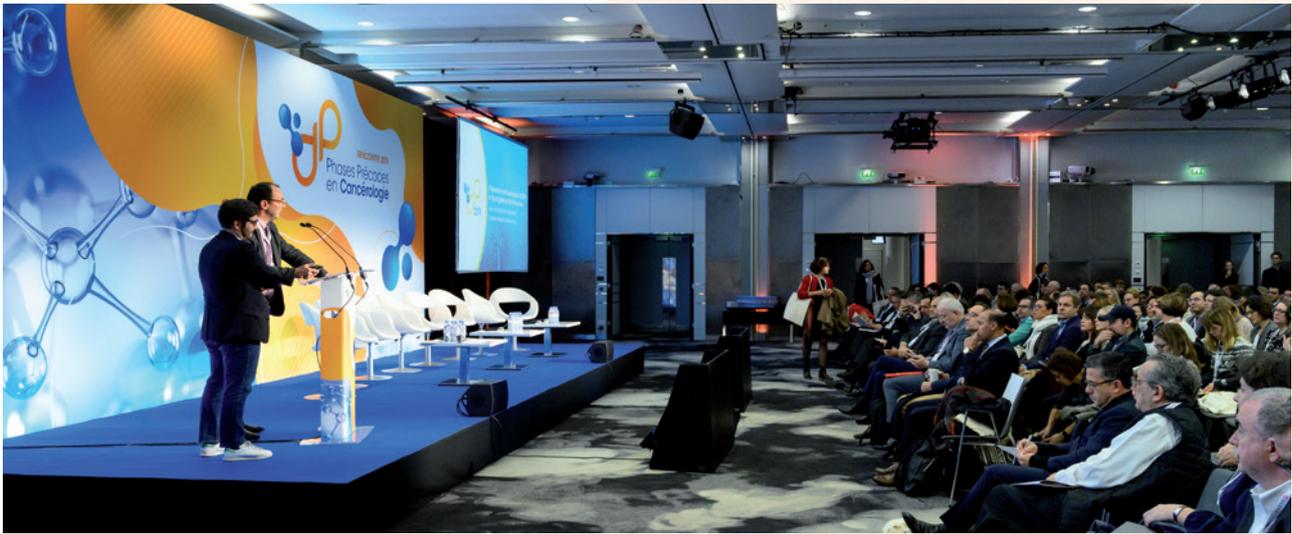
**Christophe Massard**  
(Gustave Roussy,  
Villejuif).

Cette association SCOPP mène plusieurs objectifs :

- Faciliter la présence en France des phases précoces en oncohématologie et **l'arrivée rapide de l'innovation au service des patients** : le développement et l'activation des études de phase précoce devient de plus en plus complexe dans un contexte européen et international où la compétition est très importante ; de ce fait, la rapidité de mise en place

de ces essais est un élément clé de cette stratégie de succès et favorise la prise en charge des patients avec des thérapeutiques nouvelles.

- **Œuvrer pour que les patients puissent avoir un accès rapide aux phases précoces en oncohématologie et permettre également l'extension de ces phases précoces** aux populations fragiles (enfants, sujets âgés...).
- **Être un interlocuteur crédible pour échanger avec les décideurs administratifs et/ou décideurs des Agences ainsi qu'avec l'industrie ou les associations de patients impliqués sur le sujet des phases précoces en cancérologie**, et permettre en fédérant l'ensemble des acteurs concernés, la résolution d'un certain nombre de difficultés pour accélérer le processus qui conduit à la première inclusion d'un patient dans une étude clinique de phase précoce.
- Prendre la parole en tant que collectif de cliniciens spécialistes des phases précoces en cancérologie



**pour défendre ces essais**, résoudre les points de difficultés et redonner ainsi plus d'attractivité à la France sur ce type d'essais.

- **Fédérer les cliniciens impliqués dans les phases précoces en oncohématologie** et favoriser les échanges, la circulation d'informations et le partage d'expériences.
- **Organiser, gérer et participer** à toutes les activités favorisant la promotion des phases précoces en cancérologie.
- **Faciliter la mise en place des contrats, accords et conventions concernant les différents partenariats et envisager des actions de formation destinées aux personnes impliquées dans ces essais de phase précoce.**

**La 1<sup>ère</sup> Rencontre 2019 Phases précoces en Cancérologie** a été organisée afin de favoriser les échanges et les débats avec l'ensemble des acteurs concernés et impliqués dans ce domaine, avec une ambition commune : Comment faire de la France le pays le plus attractif pour les phases précoces en oncohématologie ? Cette journée a rencontré un grand succès avec plus de 500 participants venus d'horizons différents : cliniciens, agences (ANSM), industriels, comités de protection des personnes (CPP), INCa, groupes coopérateurs (LYSA), associations et fondations impliquées dans la recherche en cancérologie (Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, La Ligue Nationale Contre le Cancer), et associations de patients. Un large panel de sujets ont été abordés et débattus au travers d'une plénière, de plusieurs table-rondes, de *speed conferencing* et de *pitchs de start-up*, qui

ont permis aux industriels, académiques, institutionnels et agences règlementaires, associations de patients, start-up, de s'exprimer et de partager leur point de vue. ▲



## KEYNOTE LECTURE

LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE :  
QUELS CHANGEMENTS EN 2030 ?

Caroline Germa (AstraZeneca)

LE DÉVELOPPEMENT DES  
MÉDICAMENTS : EN PLEINE MUTATION

Jusqu'à présent, les études de phase I, II et III constituaient les grandes étapes du développement des médicaments, et le principal objectif des essais de phase



Caroline Germa  
(AstraZeneca).

I menés auprès d'un nombre limité de patients était d'évaluer le profil de tolérance et la toxicité de la drogue et d'identifier la Toxicité Dose Limitante et/ou la Dose Maximale Tolérée. Depuis quelques années, l'ensemble de ce processus a beaucoup évolué avec un **raccourcissement général de la durée de développement, un**

**accès au marché plus rapide**, et un intérêt particulier réservé à ces nouvelles phases précoces qui font désormais partie intégrante du dossier d'enregistrement des médicaments en cancérologie (Figure 1). Elles permettent même dans certains cas d'aller directement en phase III (avant ou après l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Figure 1

■ VERS UNE MÉDECINE DE PRÉCISION  
DÈS LES PHASES PRÉCOCES

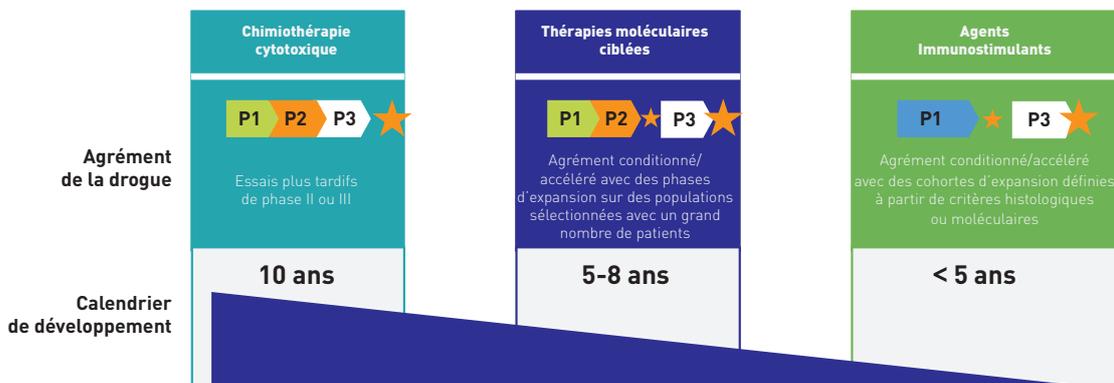
Le développement de la médecine personnalisée en cancérologie amène aujourd'hui les promoteurs et investigateurs impliqués dans les phases précoces à mettre en place des essais de phase I différents, qui évaluent dès ce stade, auprès d'un grand nombre de patients, le profil de toxicité mais aussi l'efficacité à court et moyen terme d'une nouvelle drogue, en population générale et **dans des populations sélectionnées**, par exemple sur un biomarqueur moléculaire (Figure 2). Cette stratégie a déjà permis des **enregistrements plus rapides**.

Quelques exemples pour illustrer cette nouvelle situation :

- Les données de phase I obtenues auprès de 100 patients avec le larotrectinib, inhibiteur des récepteurs TRK, qui a obtenu une AMM européenne chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique présentant une fusion du gène NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) (Drilon, ESMO 2018).
- Le **crizotinib** dont les résultats de phase I (n = 119)

## VERS UN RACCOURCISSEMENT DU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Un développement qui s'accélère et des populations de plus en plus sélectionnées



Adapted from Postel-Vinay S et al, Annals of Oncology 2016



et II (n = 136) ont abouti à son enregistrement dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avancés avec réarrangement de ALK ou de ROS-1, 4 ans après les premières données.

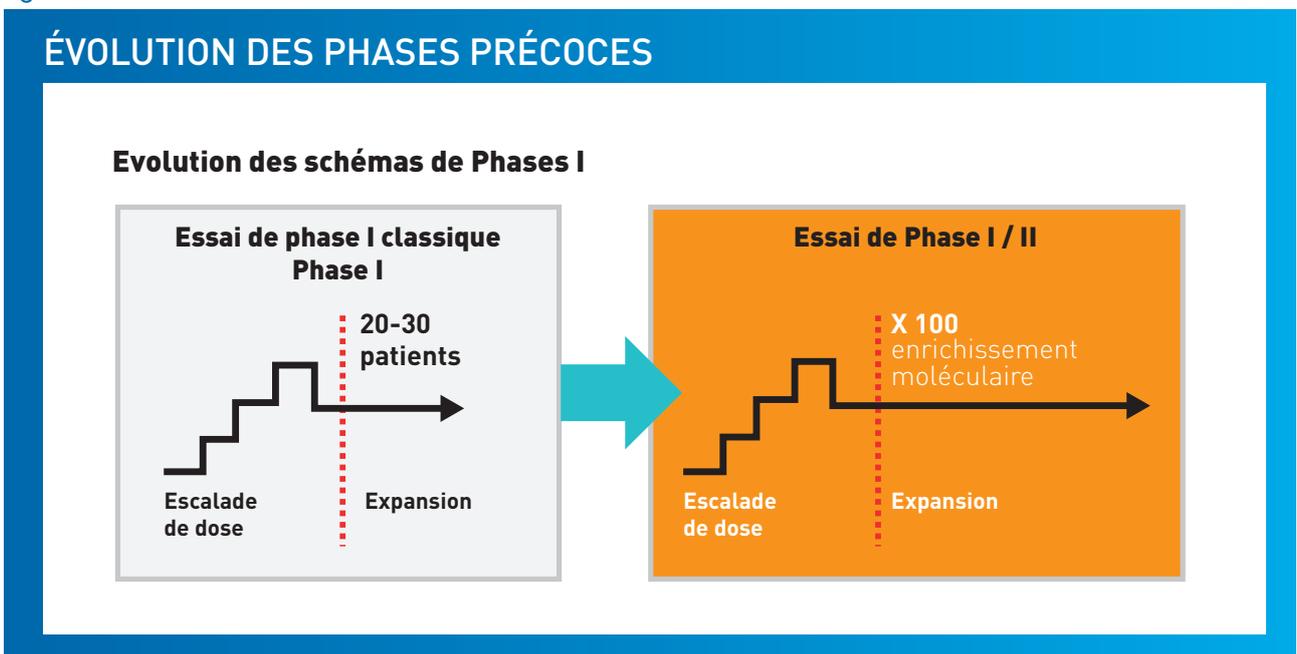
- **L'osimertinib** dans les CBNPC avancés dont l'étude de phase I/II, AURA, avec des résultats de taux de réponse dépassant 60 % en présence d'une mutation T790M et une autorisation de mise sur le marché délivrée par la FDA 2,8 ans après l'inclusion du premier patient.

### ■ DES POPULATIONS DE PLUS EN PLUS SÉLECTIONNÉES

Les essais de phases précoces réalisés aujourd'hui posent un certain nombre de difficultés opération-

nelles et d'identification des patients qui représentent une lourde charge de travail supplémentaire : recrutement d'un grand nombre de patients, identification, choix et sélection des cibles moléculaires, développement et mise à disposition du(des) test(s) génomique(s), évaluation du(des) biomarqueur(s) et interprétation des données avec un nombre plus ou moins limité de patients présentant le biomarqueur concerné, réalisation de biopsies sous traitement, définition des groupes comparateurs (données historiques ou autres cohortes), etc. Dans ce cadre, l'ADN tumoral circulant constitue un vrai progrès car non invasif. Il permet d'éviter les biopsies et de réaliser un suivi régulier avec la possibilité d'identifier précocement des réponses et/ou la survenue de résistances sous traitement. ...

Figure 2





### ... ■ LE TSUNAMI DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Les résultats spectaculaires observés avec l'immunothérapie en cancérologie ont induit une explosion des essais cliniques avec notamment les inhibiteurs de PD-1/L1, en monothérapie et en association à d'autres traitements. **La question essentielle de la sélection des patients sur différents biomarqueurs**, comme l'expression de PD-L1, et de l'interprétation des résultats au sein de sous-groupes de patients reste posée dans les différentes indications développées. L'engouement initial suscité par les inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire (ICI) en oncohématologie a induit la mise en place d'études de phases précoces avec ces agents, qui ont inclus un nombre colossal de patients, traité des populations hétérogènes, avec des protocoles ayant évolué au cours du temps (amendements itératifs) et qui ont abouti à des enregistrements accélérés (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab). Cette période est sans doute révolue et les essais de phases précoces mis en place avec cette nouvelle approche doivent remplir désormais un certain nombre de critères plus exigeants. L'enthousiasme pour cette nouvelle approche perdure mais les prochains essais de phases précoces qui seront mis en place devront probablement respecter un certain nombre de critères plus stringents.

### ■ UNE OUVERTURE DE LA PART DES AGENCES ET DES RÉGULATEURS

Le dialogue avec les agences (*Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA)) et les régulateurs s'est beaucoup amélioré au cours de ces dernières années, ce qui a favorisé les échanges entre les différents acteurs, avant la mise en place des essais cliniques.

### LES NOUVEAUX ENJEUX LIÉS À CETTE ÉVOLUTION DES PHASES PRÉCOCES

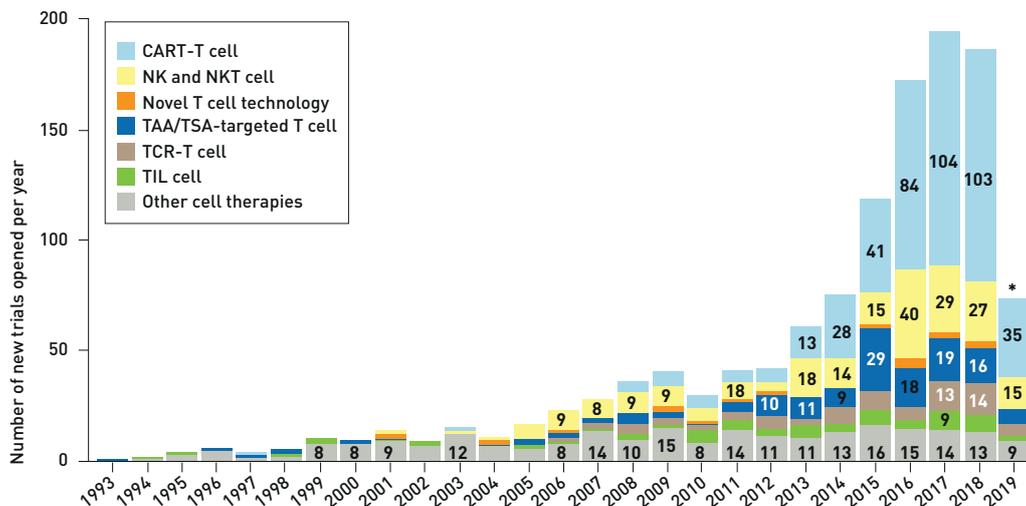
**Thérapies ciblées.** Mener des essais de phases précoces en cancérologie visant à évaluer la toxicité mais aussi l'efficacité d'une nouvelle thérapie ciblée, implique la nécessité d'avoir identifié en amont une cible thérapeutique qui constitue un vrai « *driver* » oncogénique pour évaluer ensuite les effets d'un traitement spécifique.

**Immunothérapie.** L'immunothérapie est une nouvelle approche thérapeutique avec des molécules pour lesquelles il n'existe généralement pas de Dose Maximale Tolérée, ni d'association entre la dose et l'efficacité ou la toxicité des traitements. Par ailleurs, les toxicités étant plus tardives qu'avec les autres médicaments, un suivi plus long est sans doute recommandé dès le stade des phases précoces afin de sélectionner le schéma et la dose appropriée pour les études de phase II ou III. De multiples questions doivent encore être explorées, notamment la corrél-

Figure 3

## LES THÉRAPIES CELLULAIRES EN PLEIN ESSOR

### Prévisions pour 2030, les thérapies cellulaires en tête !



The evolution of cell therapy trials for cancer since 1993. Both currently active and inactive trials are included for this analysis, which is based on data extracted from ClinicalTrials.gov in March 2019, and so the data for this year is incomplete, indicated by an asterisk.

Xin Yu et al, Nat Drug Disc 2019



lation entre les effets biologiques et l'efficacité du traitement, le schéma optimal d'administration, les facteurs prédictifs de réponse et la sélection des patients, la durée optimale de traitement, etc.

**Cette évolution des phases précoces implique une approche très différente sur le plan conceptuel et méthodologique, un profond bouleversement des organisations et un renforcement du dialogue entre tous les acteurs concernés, pour pouvoir s'adapter à ces nouveaux contextes, favoriser des développements plus rapides et permettant de mettre sur le marché des drogues efficaces le plus rapidement possible ensuite.**

### QUELLES ATTENTES POUR 2030 ?

2030 devrait être **l'ère des thérapies cellulaires** en hématologie mais aussi dans les tumeurs solides avec des approches plus ciblées des essais de phase I visant à « guérir » la maladie et l'implication de centres formés à gérer les toxicités de ces traitements (unités de soins intensifs, unités ambulatoires conventionnelles) et de centres spécifiquement accrédités par les autorités de santé pour réaliser ces essais (Figure 3) (X Yu et al ; Nat Drug Disc 2019).

**L'implication des patients et des associations de patients** dans le développement clinique devrait se renforcer. Les patients inclus dans ces essais seront probablement à des stades plus précoces de la maladie, avec des durées de survie de plus en plus longues, et outre l'efficacité, le profil de tolérance et la qualité de vie sur le long terme deviendront des critères d'évaluation importants. Par ailleurs, le nombre de patients de plus de 65 ans atteints de cancer devant tripler d'ici 2030 et représenter 77 % des personnes vivant avec un

cancer, **les études de phases précoces devraient être plus nombreuses chez des patients plus âgés** avec une distinction entre âge civil et âge physiologique.

Enfin, **la révolution digitale** et le développement de multiples applications web devraient permettre l'utilisation d'outils à distance pour mesurer certains paramètres de santé comme l'activité physique des patients par exemple (mesure indirecte de la qualité de vie) et éviter aux patients des déplacements répétés à l'hôpital. De ce fait, le nombre de patients participant aux essais cliniques pourrait augmenter.

**Les données issues des registres informatisés**, corrélées avec les données biologiques en particulier (dont les biomarqueurs en plein développement) et cliniques constituent des bases de données de plus en plus fiables qui pourront être utilisées pour mieux évaluer le type et le nombre de patients à inclure dans ces essais de phases précoces et/ou pour définir un groupe contrôle (notion de bras synthétique). ▲



## → DISCUSSION



Comment est perçue la France d'un point de vue médical et opérationnel ?

La France bénéficie d'une grande reconnaissance scientifique avec une attention très particulière sur la recherche. Pour la mise en place et l'ouverture des essais cliniques, les autorités de santé de plusieurs pays européens comme la France ou l'Allemagne, émettent parfois des avis relativement restrictifs. Couplé à la rapidité des échanges dans d'autres pays, ceci fait que la France peut ne pas être considérée comme un pays prioritaire pour certains projets, en particulier quand le nombre de sites de recherche clinique requis est limité, et le nombre de patients dans l'étude restreint.

La révolution digitale est en marche. Comment voyez-vous l'utilisation de ces outils numériques dans le cadre d'un essai clinique ?

Accès et fiabilité des données, acceptabilité de ces approches, autant de questions qui devront être discutées avec les autorités de santé et faire l'objet d'une réflexion spécifique, qu'il s'agisse des nouveaux outils (applications web) ou de données issues de registres qui pourraient être utilisées dans un bras comparateur (bras synthétique).

De plus en plus d'essais cliniques incluent des patients résidant dans la zone Asie Pacifique et dans les Pays de l'Est ; doit-on s'en inquiéter ?

Les essais incluant des patients résidant dans la zone Asie Pacifique et en particulier en Chine, qui est un gros marché, permettent d'obtenir des données spécifiques qui sont souvent analysées séparément, en tant que sous-groupe, pour rechercher un éventuel effet « ethnique ». Pour les Pays de l'Est, il faut être vigilant sur la sélection des centres et s'assurer d'une prise en charge standard des patients qui soit comparable à celle pratiquée dans les autres pays européens, pour éviter les biais et l'obtention de données non interprétables. Dans certains essais de phase III, les résultats sont stratifiés par région pour prendre en compte les différences de standard de prise en charge. Dans les pays qui ne proposent pas le même accès aux nouveaux traitements qu'en Europe de l'Ouest, des essais peuvent être menés auprès certaines populations de patients, (par exemple naïves pour un traitement donné) qui dans d'autres pays -comme la France- auraient déjà bénéficié d'un traitement innovant (par exemple, avec les TKI EGFR de 3<sup>ème</sup> génération ou les immunothérapies).

Quelle est votre opinion sur l'intégration en clinique ou en pré-clinique de l'imagerie moléculaire avec les isotopes à vie courte ?

Les nouvelles techniques d'imagerie moléculaire dans le suivi des cancers constituent une piste d'avenir très intéressante mais reste une voie encore exploratoire. Dans un futur relativement proche, ces outils pourraient être inclus pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de cancer. Ils impliqueront de nouvelles contraintes, par exemple le recours à des sites qualifiés ainsi qu'une organisation et une coordination spécifique.

Avez-vous déjà impliqué des patients ou des associations de patients dans vos essais cliniques de phases précoces ?

Nous avons fait plusieurs tentatives où nous avons proposé à des patients de relire des consentements et des protocoles. En pratique, cette démarche reste complexe car les patients et les investigateurs impliqués dans un essai n'abordent pas les questions avec le même point de vue, et le positionnement des uns par rapport aux autres est parfois délicat (dynamique différente, gêne, dialogue difficile). Beaucoup reste à faire pour mieux savoir les informer, les écouter et prendre en compte leurs commentaires tout en restant strict et rigoureux sur le plan scientifique.



# COMMENT FAIRE DE LA FRANCE LE PAYS LE PLUS ATTRACTIF POUR LES PHASES PRÉCOCES INDUSTRIELLES EN CANCÉROLOGIE ?

Cette table ronde a été l'occasion de faire le point et de débattre avec l'ensemble des acteurs impliqués dans les phases précoces sur les stratégies à mettre en œuvre pour atteindre cet objectif : comment faire de la France le pays le plus attractif pour les Phases Précoces industrielles en Cancérologie ? Les acteurs de terrain, cliniciens, patients, industriels en charge du développement des médicaments sont intervenus au cours d'une première partie pour donner leur perception de l'attractivité de la France. La parole a ensuite été donnée aux pouvoirs publics afin qu'ils donnent leur vision du futur proche et des évolutions à venir dans ce contexte international très compétitif.

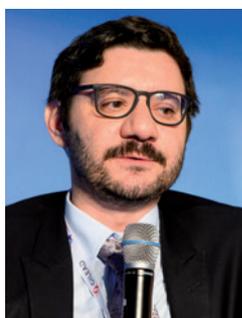
Débat animé par : **Jean-Yves Blay** (Directeur général du centre Léon Bérard, Lyon)



## → INTERVENANTS

- **Toufik Bendahmane** (Directeur médical Oncologie, Roche) ;
- **Pierre-Henri Bertoye** (Président de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine - CNRIPH) ;
- **Laetitia Gambotti** (Responsable du département Recherche Clinique, INCa) ;
- **Laure Guérout Accolas** (Patiente et Fondatrice, Directrice de Patients en Réseau) ;
- **Christophe Massard** (Chef du département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces, Gustave Roussy) ;
- **Pascal Piedbois** (Directeur médical, BMS) ;
- **Stéphane Vignot** (Conseiller Médical essais précoces/innovation, Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation, ANSM).

## LA VISION DES ACTEURS DE TERRAIN



**Christophe Massard**  
(Chef du département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces, Gustave Roussy).

### ■ DES ATOUTS POUR MENER DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

la vision du clinicien –  
**Christophe Massard**  
(Gustave Roussy, Villejuif).

A ce jour, la France possède un certain nombre d'atouts pour la mise en oeuvre de phases précoces :

- **Le soutien depuis de nombreuses années des tutelles, parmi lesquelles l'INCa, et la création d'unités spécialisées** comme par exemple, ...



...

le DITEP (Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces) à Gustave Roussy, nous ont permis de nous professionnaliser en essais cliniques de phase I et de bénéficier d'une reconnaissance au niveau européen et international. Compte-tenu des nouveaux contextes de développement des phases précoces et de la compétition croissante au niveau international, **l'ensemble des centres français impliqués dans ces phases précoces vont devoir mieux se structurer, peut-être en fonction de leurs expertises, et se coordonner à l'échelle nationale.**

- La chance de disposer **d'expertises uniques** (réseau tumeurs rares, expertise en oncologie thoracique) font **de la France un leader** dans certains domaines avec des équipes en lien avec les soins courants et la mise en place d'essais cliniques liés à une vraie demande sur le terrain.
- **Le modèle particulier du système de soins en France** donne le droit à tous les patients d'avoir accès à l'innovation, ce qui facilite l'inclusion et la prise en charge des patients dans des centres qui mènent ce type d'essais de phases précoces.
- Au-delà de ces forces, les partenariats entre industriels, académiques et associations ou fondations impliquées dans la recherche sur le cancer doivent être renforcés et des efforts doivent être menés pour permettre aux patients d'être plus impliqués dès ce stade de développement.

#### ■ LE POINT DE VUE DU LEEM : UN PLAN D'ACTION ÉLABORÉ POUR RENFORCER L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE

**Thomas Borel** (Directeur des affaires scientifiques, LEEM, Paris).

Dans les enquêtes qui sont menées tous les deux ans sur les essais cliniques à promotion industrielle, les chiffres obtenus en 2017 indiquaient une réduction du nombre d'études cliniques en France, notamment les essais de phases précoces (diminution de l'ordre de 20 %) et **une diminution de la position de la France en termes d'attractivité**. Cette évolution avait été attribuée alors au contexte réglementaire complexe et aux délais trop longs pour la mise en place des essais cliniques. Des données plus récentes et rassurantes ont été communiquées mais la France reste toujours au 5<sup>ème</sup> rang au niveau européen pour sa participation aux essais de phases précoces initiés par les industriels, derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Belgique et l'Espagne. Cette situation n'est pas aussi alarmante que certaines publications pouvaient le laisser penser, et les avancées récentes réalisées pour favoriser la mise en place d'essais cliniques



**Thomas Borel**  
(Directeur des affaires scientifiques, LEEM, Paris).

en France, donnent confiance en l'avenir. Par ailleurs, l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche clinique, les académiques, les sociétés savantes, l'ANSM et les industriels ont mené **une réflexion pour faire progresser la performance de la recherche clinique en France**. Le rapport de ce groupe de travail, revu avec l'aval du Ministère de la Santé et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), devrait être bientôt publié.

#### ■ LA FRANCE MOINS SOUVENT CHOISIE POUR LES ESSAIS DE PREMIÈRE ADMINISTRATION CHEZ L'HOMME : LA VISION DES INDUSTRIELS **Toufik Bendhamane** (Roche) et **Pascal Piedbois** (BMS)

• **Toufik Bendhamane (Roche)**. Cette 5<sup>ème</sup> position de la France au sein de l'Europe pour les phases précoces,



**Toufik Bendhamane**  
(Directeur médical Oncologie, Roche).

est préoccupante et concerne essentiellement des premiers essais chez l'homme (« *first in human* ») : Alors qu'entre 2008 et 2011, les phases précoces réalisées en France se répartissaient équitablement entre les phases I « Première administration chez l'homme », les phases Ib et cohortes d'extension, la tendance est en train de s'inverser avec un ratio qui se

situe aujourd'hui plutôt autour de 80-85 %/15-20 % en faveur des phases Ib/cohortes d'extension. Du côté industriel, les maisons mères se dirigent plus volontiers vers les pays où l'accès aux phases précoces est plus simple, notamment en termes de délais, par exemple en Espagne et en Belgique au niveau européen, et en Corée, en Chine, ou encore en Amérique du Sud. **Il devient donc urgent de mener un travail collectif pour faire reconnaître l'expertise française et améliorer les délais de mise en place des essais.**

• **Pascal Piedbois (BMS)**. L'innovation est en pleine explosion. C'est une bonne nouvelle en particulier pour les patients, mais dans un contexte où la compétitivité au niveau international est importante, un travail doit être mené afin de positionner la France à un niveau optimal d'expertise. Faire avancer la France est un objectif qui doit impliquer tous les acteurs, hôpitaux, INCa, CPP, ANSM, industriels et associations



**Pascal Piedbois**  
(Directeur médical,  
BMS).

de patients. Mais compétitivité ne signifie pas compétition entre les différents acteurs français des phases précoces. Les essais précoces en France seront ce que nous en ferons. L'enjeu des essais initiés par les industriels et des essais académiques soutenus par les industriels, porte sur les essais précoces de première administration chez l'homme

pour lesquels la France est moins souvent choisie. Il ne suffit pas d'être bon, il faut être meilleur. Des efforts considérables ont déjà été réalisés par les autorités de santé, notamment au niveau des délais de réponse (de l'ordre de 50 jours maintenant), et tous les paramètres qui peuvent renforcer l'attractivité de la France et favoriser la réalisation des essais de phases précoces dans notre pays doivent être optimisés. La France possède des outils essentiels, des phases I connectées avec la pratique médicale quotidienne, des centres d'expertise dans différents domaines, un dialogue constructif avec les autorités de santé et **l'arrivée prochaine du règlement européen devrait permettre d'accélérer cette évolution.**

■ **LES ESSAIS DE PHASES PRÉCOCES, PEU CONNUS DU GRAND PUBLIC - LA PAROLE DES PATIENTS**

**Laure Guérout Accolas** (Patiente et Fondatrice, directrice de Patients en Réseau).

Alors que des patients et « *Patient Advocacy groups* » sont particulièrement actifs dans certains pays, en France, les patients connaissent peu et sont rarement impliqués dans les essais de phases précoces. Faire connaître ces essais cliniques et leurs particularités auprès du grand public semble déjà une première priorité, en soulignant que l'intérêt de ce type d'étude



**Laure Guérout Accolas** (Patiente et Fondatrice, Directrice de Patients en Réseau).

qui constitue une opportunité unique d'accéder à un nouveau traitement. Il est important d'expliquer que ces essais ont des critères d'inclusion stricts qui ne permettent pas à tous les patients d'être inclus. Par ailleurs, les patients doivent être informés et rassurés sur le fait que ces essais sont accessibles sur l'ensemble du territoire avec des centres experts répartis sur toute la France et qu'il en existe une liste consultable sur le site de l'INCa. L'information et l'implication des patients dans ces essais cliniques de phase précoce constituent un objectif important.



**Stéphane Vignot**  
(Conseiller Médical essais précoces/innovation, Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation, ANSM).

**LA VISION DES POUVOIRS PUBLICS**

■ **PHASES PRÉCOCES : UN PLAN D'ACTION PARTICULIER MIS EN PLACE PAR L'ANSM**  
**Stéphane Vignot** (ANSM).

Les essais cliniques ont fait l'objet d'un plan d'action particulier de la part l'ANSM avec trois grands axes pour les essais de phases précoces (Figure 1).

- **La Cellule Essais Précoces** créée au sein de l'Agence permet de centraliser l'évaluation de tous les essais précoces avec une approche de type RCP : évaluation de tous les aspects du dossier avec l'aide d'évaluateurs spécialisés, mise en perspective des points bloquants et des risques encourus, discussion et décision collégiale. Ce mode de fonctionnement permet de travailler précisément sur la qualité et la pertinence des questions. Des



... premiers résultats encourageants sont déjà observés avec une progression de **+ 30 % du nombre d'essais de phases précoces en 2018** (115 essais en 2017 et 144 en 2018) [Vignot et al. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 1694-6].

- **Différentes mesures de simplification** concernant la dématérialisation des données, le format des courriers intermédiaires, la rédaction des questions dans la langue du protocole destinées à faciliter et à accélérer les échanges entre l'ANSM et les promoteurs des études.

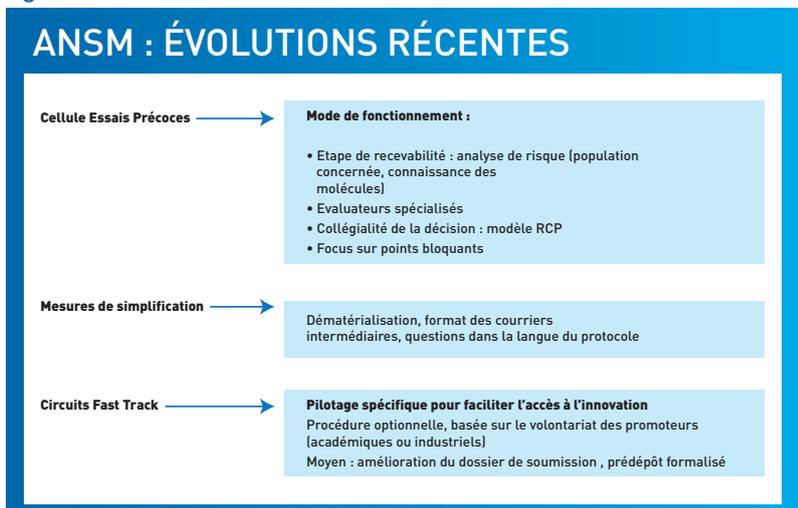
- **Les circuits « Fast Track »** qui restent une procédure optionnelle, basée sur le volontariat des promoteurs (académiques ou industriels), font intervenir un pilotage spécifique pour faciliter l'accès à l'innovation. D'un point de vue pratique, il existe deux grands types de « Fast Track » :

- **Les « Fast Tracks » 1 concernent les essais précoces (hors volontaires sains) en oncopédiatrie et dans les maladies rares**, pour lesquels l'agence s'engage à fournir les questions avant J21 et sa décision finale avant J40.

- **Les « Fast Tracks » 2 s'adressent aux études cliniques menées avec une molécule ou une association de molécules déjà évaluées** en France dans un contexte clinique similaire (données déjà existantes de toxicologie et de qualité), avec des questions adressées avant J14 et une décision finale envoyée avant J25.

Pour améliorer le pilotage et les délais de réponse, l'ANSM propose des modalités de soumission un peu différentes pour les « Fast Tracks ». Ces « Fast Tracks » ont fait l'objet d'un déploiement progressif avec une phase expérimentale en octobre 2018, puis une pérennisation de cette procédure et une extension aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) et aux *designs* complexes depuis février 2019. Un an après la mise en place des « Fast Tracks », l'ANSM a reçu 19 dossiers pour l'accès à l'innovation (« Fast Track » 1) dont 18 études à promotion industrielle et 1 protocole académique, et le délai moyen de décision a été de 33 jours. Par ailleurs, 20 dossiers de soutien au développement (« Fast Track » 2) ont été adressés à l'ANSM (18 essais à promotion industrielle et 2 essais académiques non français) et la décision a été rendue en moyenne sous 15 jours.

Figure 1



En termes d'essais cliniques, l'ANSM poursuit ses efforts pour l'accès à l'innovation avec :

- la pérennisation des dispositifs ;
- la mise en place d'un guichet Innovation (point d'entrée unique à l'agence pour toute demande d'avis sur l'Innovation) ;
- le renforcement de l'investissement européen et la coordination avec les dif-

férentes agences européennes (EMA, chefs d'agence « Heads of Medicines Agencies » (HMA), Commission Européenne) ;

- un travail avec les CPP pour préparer la coordination ANSM-CPP telle qu'elle est prévue dans le prochain règlement européen des Essais Cliniques Médicaments (Figure 2).

## ■ LES CENTRES LABELLISÉS DE PHASES PRÉCOCES (CLIP<sup>2</sup>)

Laetitia Gambotti (INCa).



**Laetitia Gambotti**  
(Responsable du département Recherche Clinique, INCa).

Les CLIP<sup>2</sup> (Centres Labellisés INCa de Phase Précoce) constituent un atout important dans l'attractivité de la France pour les essais cliniques, en termes de visibilité et d'attractivité, avec déjà 16 centres désignés depuis 2019 dont 7 avec une activité adulte et pédiatrique, et l'ouverture prévue d'autres centres dans un futur proche.

**Ils favorisent le développement d'essais de phases précoces de qualité en France, sont associés à une image d'excellence de la recherche académique et industrielle et aident les patients à avoir accès à des traitements innovants.** Depuis leur création, le nombre de patients inclus dans des essais menés dans ces centres n'a pas cessé de croître avec **5 000 patients environ recrutés en 2019.**

**Les partenariats publics-privés** orchestrés par l'INCa avec les appels à projet sont aussi un moyen de promouvoir l'accès à l'innovation. Depuis leur création, ils ont induit 13 appels à projets avec 24 molécules en développement et une vingtaine de projets ont été financés.

Figure 2

## LES PROCHAINS ENJEUX EUROPÉENS

### Les enjeux européens à anticiper

- Coordination entre ANSM et CPP
- Coordination avec les autres états membres :
  - doctrines d'évaluation communes
  - format des rapports (en anglais)
  - respect des délais
  - force de conviction
- Transparence de la décision et des rapports
- **Un seul protocole et un seul calendrier pour tous les Etats de l'UE = facteur fort d'attractivité pour l'Europe**

Mises en place à partir de 2006, **les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers, modèle quasi-unique dans le monde**, permettent d'identifier des cibles moléculaires « actionnables » et de proposer en regard des thérapies innovantes à l'ensemble des patients pris en charge en France. Une réflexion est actuellement menée sur l'implémentation du RNA-seq (RNA sequencing).

L'INCa s'implique également auprès des patients en cofinçant les comités de patients de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

## ■ CPP ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : UNE SITUATION DÉLICATE, UN PLAN D'ACTION QUI DÉBUTE EN 2020



**Pierre-Henri Bertoye**  
(Président de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine - CNRIPH).

**Pierre-Henri Bertoye** (Président de la CNRIPH).

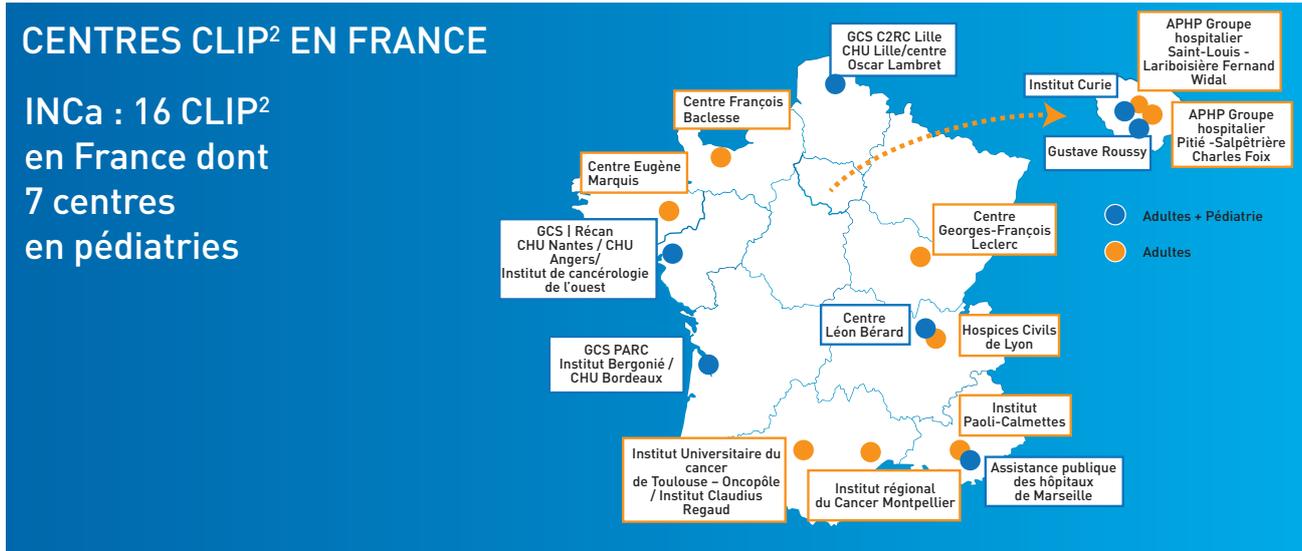
Il existe actuellement 39 CPP répartis dans 7 inter-régions, avec un renouvellement des membres nommés par les ARS qui s'est effectué en juin 2018. Les tutelles des CPP sont la Direction Générale de la Santé (DGS) sur le plan administratif, le CNRIPH mis en place en 2017, pour la coordination, l'harmonisation et l'évaluation pratique des

comités, et la Conférence Nationale des présidents de Comité de Protection des personnes (CNCP), une association Loi 1901 qui regroupe la plupart des comités de protection.

Un contexte difficile. Le nombre de dossiers soumis aux CPP ne cesse de progresser avec une augmentation de 25 % entre 2016 et 2019, ce qui implique des difficultés en termes d'organisation pour gérer ce flux de dossiers et une augmentation des délais de réponse. En 2019, 28 % des dossiers de catégorie 1 (n = 1014) concernaient la cancérologie et 6 % l'hématologie. Par ailleurs, les CPP qui sont normalement constitués de 28 membres avec 2 collèges de 14 membres, doivent faire face à de nombreuses difficultés de fonctionnement : effectifs incomplets, aide insuffisante de la CNRIPH, tensions d'expertise et manque de visibilité sur le flux de travail du fait du tirage au sort. ...



Figure 3



... Ces chiffres montrent la nécessité d'une réflexion de l'ensemble des acteurs pour mettre en place une organisation qui garantisse le respect des délais de réponse. En termes d'évaluation, il existe une hétérogénéité des centres faisant l'objet de groupes de travail et de programmes de formation qui portent sur l'expertise métier, la méthodologie et les « designs » complexes, les modifications substantielles pour les nouveaux essais et le RGPD.

## DES ÉVOLUTIONS DU SYSTÈME EN COURS

Différentes mesures ont été prises récemment pour améliorer la situation des CPP et la rapidité de mise en place des essais cliniques (Figure 3).

- Le tirage au sort est maintenant adapté en fonction de la disponibilité et la compétence des CPP.

## → DISCUSSION

Comment voyez-vous le partenariat à large échelle entre les industriels et les Centres Labellisés INCa de Phases Précoces (CLIP<sup>2</sup>) et ce, en particulier pour les essais cliniques « *First in Human* » ?

**Pascal Piedbois.** « Les organisations en France ne sont pas toujours optimales pour réaliser des essais de phases précoces, et nous devons mieux organiser nos réseaux de soins et de recherche clinique pour renforcer l'attractivité de la France. »

**Toufik Bendhamane.** « Le choix des centres par les industriels pour la réalisation de ces essais peut reposer sur des relations personnelles et un historique favorable avec un expert et/ou un centre. Cependant, la priorité est surtout la qualité de l'excellence et la fiabilité des centres. Il est sûrement important de mieux communiquer avec les maisons mères et d'utiliser les réseaux en place, de façon à impliquer des centres experts et non experts, et ainsi augmenter le nombre de patients incluables, le nombre d'essais et le nombre de molécules en développement sur le territoire français. »

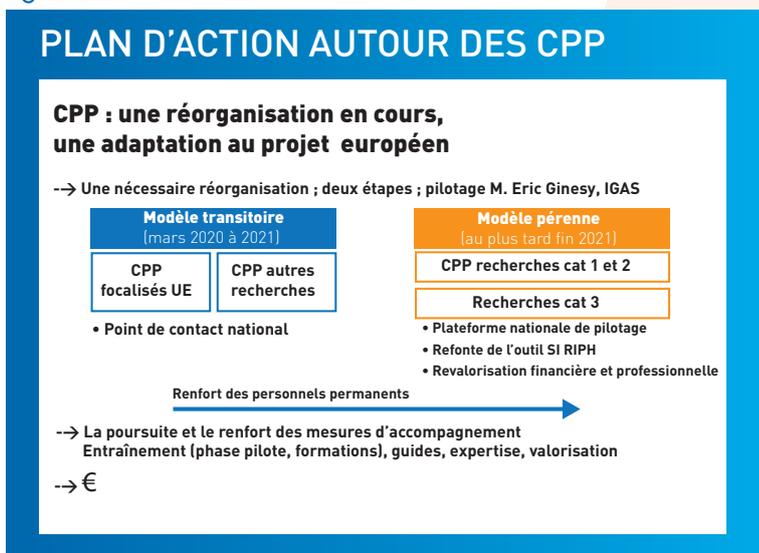
Où se situe la France dans la recherche académique des essais précoces ?

**Pascal Piedbois.** « La France est bien placée et les filiales françaises incitent leurs maisons mères à réaliser leurs essais en France. Chez BMS, en France, les deux tiers des essais cliniques en oncologie sont des phases précoces, et la France fait partie des pays en tête, probablement du fait de ses expertises académiques reconnues au plus haut niveau. La qualité reste un critère de décision majeur. »

**Nicolas Albin.** (Conseiller médical à la Direction hématologie oncologie de l'ANSM). « L'ANSM évalue chaque semaine une dizaine d'essais cliniques en oncologie et 1 à 2 essais en hématologie. Première remarque pour illustrer l'importance de la coopération ANSM et CPP, les points bloquants qui sont résolus concernent souvent la perte de chance par rapport à d'autres stratégies thérapeutiques, sujet scientifique en lien avec l'éthique. Des listes d'experts ont été constituées à l'ANSM, et nous pourrions bien sûr les partager avec les CPP. Je confirme que nous traitons de plus en plus souvent des dossiers de phases précoces qui sont des phases d'extension alors que les essais de première administration ont été réalisés dans un autre pays que la France. »

Le fait d'être doté en France d'outils d'accès à l'innovation (comme les ATU par exemple) en dehors des essais cliniques

Figure 4



- **Des renforts structurels sont prévus** pour les tâches administratives avec des créations de postes dès 2020 (budget octroyé), **la mise en place d'une plateforme nationale de pilotage** (suivi des travaux des CPP, harmonisation des pratiques, soutien réglementaire), **et la refonte complète du système d'information** début 2020.

A côté de ces mesures, **des phases pilotes** sont prévues avec des médicaments et des dispositifs médicaux, **un programme de formation** spécifique a été mis en œuvre et des **guides et des recommandations** ont été élaborés par 8 groupes de travail qui réunissaient DGS, CNRIPH, CPP, CNRIPH et promoteurs.

- Après une première étape d'analyse, les CPP vont faire l'objet d'une réorganisation à partir de mars 2020 avec les différents organismes partenaires (Direction Interministérielle de la Transformation Publique (DITP), CPP, CNCP, DGS, ANSM, CNRIPH), afin de pouvoir répondre aux exigences du règlement européen en 2022 ; pour ce faire, 15 CPP sont aujourd'hui dédiés aux procédures européennes, tout en poursuivant leur travail habituel.

Le CNRIPH est partenaire du projet sur les médecines personnalisées dans le cadre du **programme HORIZON 2020** avec des travaux qui devraient se mettre en place début 2020. Il est aussi prévu de créer **des listes d'experts de phases précoces**, mobilisables spécifiquement pour ces essais de phase précoce ainsi que pour les essais menés en pédiatrie, oncopédiatrie et radiothérapie (Figure 4). ▲

pourrait-il favoriser la réalisation des essais de première administration chez l'homme dans d'autres pays ?

**Jean-Yves Blay.** « Les ATU ne freinent pas l'arrivée des nouveaux médicaments en France. C'est ensuite une question d'arbitrage et de responsabilité du médecin. Notre pays doit se doter d'un maximum d'outils pour favoriser l'accès aux médicaments. »

**Toufik Bendahmane.** « La flexibilité et les efforts développés cette année par l'ANSM avec les attributions d'ATU sont une bonne nouvelle pour les patients et un signal fort pour l'attractivité de la recherche clinique en France. Du côté industriel, les outils favorisant un accès précoce à l'innovation en France sont perçus très favorablement par les maisons mères. La France a été parfois le premier pays permettant un accès à un médicament donné via le biais des ATU. En revanche, le circuit réglementaire en France pour la mise en place des essais de phase précoce a été longtemps perçu comme un parcours du combattant, non concerté, non coordonné. Comme nous venons de l'entendre, de nombreuses mesures sont et vont être mises en place, cette situation devrait donc évoluer favorablement, et ce sera à nous, filiales françaises, de communiquer sur ce sujet. »

**Stéphane Vignot.** « La coordination entre l'ANSM et les CPP est prévue dans le règlement européen : toutes les questions portées sur le protocole devront être concertées avec les CPP et portées ensuite par les agences réglementaires, ce qui simplifie significativement la procédure. Cependant, le règlement européen impose des délais, et une agence qui ne répond pas sera considérée comme une agence favorable au projet, et une non-réponse des promoteurs après un délai de 12 jours sera rapportée comme un abandon. »

**David Pérol.** « Les réseaux CLIP<sup>2</sup> ont eu un rôle majeur dans le développement des essais dans les centres académiques et dans le recrutement du nombre de patients qui y ont été inclus. Je fais donc un appel aux industriels pour nous confier davantage de molécules à développer et continuer à stimuler la recherche académique. »

Le tirage au sort des CPP est-il vraiment obligatoire ?

**Pierre Henri Bertoye.** « Le tirage au sort ne peut pas être retiré, c'est une mesure qui avait été demandée par le Sénat ; il faut donc l'adapter comme nous en avons parlé tout à l'heure, nous avons déjà réalisé avec succès un appel à volontariat. »



# LES NOUVEAUX « DESIGNS COMPLEXES »

## DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : COMMENT RÉSOUDRE LES PROBLÉMATIQUES AU NIVEAU DES AUTORISATIONS DES CPP ?

Débat animé par : Jean-Pierre Delord (Institut Universitaire du Cancer de Toulouse)

### → INTERVENANTS

- **Thomas Borel** (LEEM) ;
- **Bettina Couderc** (CPP SOOM2) ;
- **Maryvonne Hiance** (France Biotech) ;
- **Louis Lacoste** (CNCP) ;
- **Stéphane Vignot** (ANSM) ;
- **Benoît You** (CH Lyon Sud).

### ■ FONCTIONNEMENT DES CPP AU QUOTIDIEN ET PERSPECTIVES CONCERNANT LES ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES

**Bettina Couderc** (CPP SOOM2)

Les CPP ont la volonté d'aider à la réalisation des essais cliniques dans les meilleures conditions et les plus brefs délais.

**Vers une compétence en oncologie.** Les 39 CPP se sont engagés à présenter des **compétences en oncologie avec d'ici 2 ans, des experts dédiés à l'oncologie et des experts en génétique moléculaire et dans les thérapies cellulaires et géniques.**

Les CPP sont composés de deux collèges :

- un collège scientifique composé de médecins, d'infirmières et de scientifiques ;
- un collège de non-scientifiques composé de juristes, de travailleurs sociaux et de représentants des usagers et d'éthiciens qui travaillent avec l'aide d'au moins deux méthodologistes.

Une analyse complémentaire est ainsi menée conjointement par l'ANSM et par les CPP sur des thématiques spécifiques. Un responsable administratif, spécifiquement formé (souvent ancien Attaché de Recherche Clinique) au sein de chaque CPP recueille les dossiers déposés et est chargé des échanges entre le CPP et les promoteurs.



**Jean-Pierre Delord**  
(Institut Universitaire du Cancer de Toulouse).



**Bettina Couderc**  
(CPP SOOM2).



**Thomas Borel**  
(LEEM).

**Un dossier complet au moment du premier dépôt pour accélérer les délais de réponse.** Contrairement à certaines idées reçues, la majorité des avis émis par les CPP sont des avis favorables. Les délais de réponse sont bien sûr variables d'un centre à autre, mais globalement tous les centres essaient d'être le plus réactif possible. La variable qui impacte le plus le délai de réponse est le temps que met le promoteur à fournir un dossier complet ; moins de la moitié (44 %) des dossiers sont complets au moment du premier dépôt et les dossiers incomplets font l'objet ensuite de multiples d'échanges entre le responsable administratif et le promoteur. Le délai de réponse est bien sûr plus rapide quand le dossier est complet dès le premier dépôt.

**Bientôt le règlement européen.** La DGS a organisé plusieurs réunions en 2019 avec les présidents des 39 CPPs pour envisager des actions visant à garantir une continuité

de fonctionnement, c'est-à-dire assurer le traitement des dossiers dans les délais réglementaires tout au long de l'année, quels que soient les flux et les périodes. Le règlement européen va se mettre en place en mars 2020 avec un engagement des CPP pour les projets européens dont la France est le pays rappor-



teur. Un des points majeurs de ce règlement européen à souligner est l'évaluation conjointe du dossier par l'ANSM et le CPP, avec un avis commun rédigé en anglais (Figure 1).

**■ QUELLE APPROCHE DES CPP POUR LES DESIGNS COMPLEXES ?**

**Louis Lacoste** (CNCP).

Les « designs complexes » s'intègrent bien dans le prochain règlement européen relatif aux essais cliniques. Dans ce cadre, le CNCP s'est rapproché de la DGS pour travailler sur les systèmes d'information et la dématérialisation des dossiers, et de l'ANSM pour mettre en place une phase pilote Médicament qui a démarré en septembre 2015. L'expérimentation a été menée en deux temps : une première

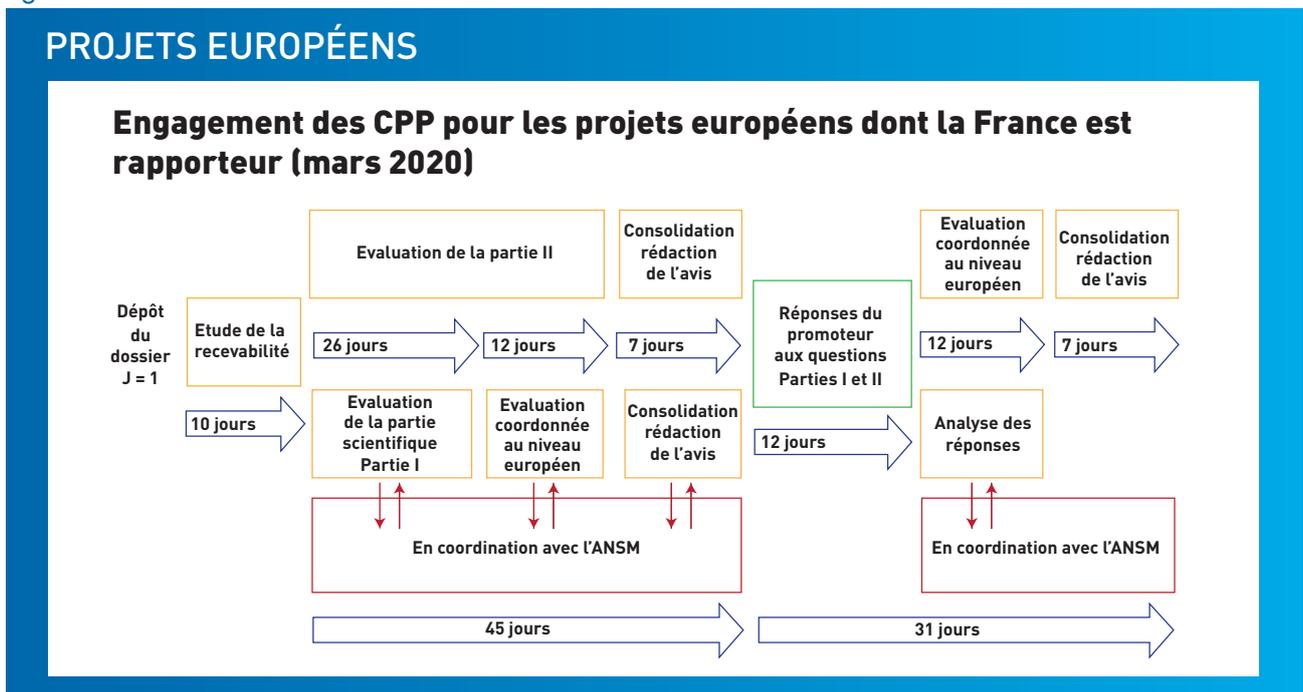


**Louis Lacoste** (CNCP).

période de 2015 à 2016 durant laquelle les dossiers étaient attribués aux CPP 21 jours avant la séance plénière, et une seconde période après la loi Jardé (apparition du tirage au sort et répartition aléatoire des dossiers).

La loi Jardé avait pour but d'offrir un portail unique pour les trois catégories de recherche impliquant la personne humaine (type 1, 2 et 3), à un moment où l'activité des CPP avait quasiment doublé. La répartition aléatoire a permis d'équilibrer l'activité entre les 39 CPP, de répondre à la gestion des conflits d'intérêts potentiels mais a

Figure 1





...



**Benoît You**  
(CH Lyon Sud).

déconnecté l'arrivée des dossiers par rapport aux séances mensuelles. Face à cette surcharge de travail difficile à anticiper du fait du tirage au sort et du dépassement des délais, le CNCP a proposé, en avril 2018, dix pistes d'amélioration. Bien que nécessitant une mise à jour, le système d'information

(SI) offre aujourd'hui un portail unique (dossier dématérialisé, base de données opérationnelle). En 2021, les 39 CPP devront pouvoir gérer l'intégralité des dossiers. Les nouveaux « designs complexes », font l'objet d'une approche particulière pour faciliter les autorisations des CPP avec :

- la prise en compte et la diffusion des recommandations, en particulier, celles publiées par le CFGT (« *Clinical Trial Facilitation and coordination Group* ») ;

## → DISCUSSION

**Benoît You.** « Les *designs* complexes définissent plusieurs aspects des essais cliniques : la méthodologie, une escalade de dose, le choix des traitements sur des biomarqueurs, la situation particulière des tumeurs rares. Les difficultés auxquelles doivent faire face les CPP induisent chez nous, cliniciens, de l'incertitude et de l'anxiété. Comme cela a été déjà évoqué, nous sommes dans un contexte de très grande compétitivité et la mise en place d'un essai clinique, d'autant plus s'il s'agit d'un essai académique, résulte d'une longue période d'environ 3 ans, de négociations avec des industriels et d'étapes multiples pour la rédaction du protocole. Au moment de la soumission d'un dossier au CPP, un énorme travail a déjà été réalisé en amont, et nous devons affronter ce moment d'incertitude que représente la soumission du dossier au CPP, aggravée par le tirage au sort, la question de la compétence du CPP et la problématique des délais.

Fort de ce constat, je propose 4 pistes d'amélioration :

- solliciter La Ligue Nationale Contre le Cancer pour recueillir leur avis et d'éventuelles informations. Nous l'avons déjà expérimenté avec succès ;
- organiser une courte rencontre (20 minutes) entre l'investigateur principal et le CPP, au moment de la réunion du CPP, pour discuter des questions les plus simples et avoir déjà la possibilité d'y répondre. Ceci pourrait éviter ou réduire ensuite le nombre d'échanges ;
- travailler sur la formation et sur le compte-rendu des CPP ;
- et rediscuter peut-être des missions, notamment l'évaluation par les CPP du bien fondé et de la méthodologie des essais, qui sera dans tous les cas, revue par l'ANSM. »

**Louis Lacoste.** « Nous serions très contents de pouvoir discuter avec les investigateurs et promoteurs, à condition qu'ils puissent se rendre disponibles au moment des réunions. Si des réponses claires aux questions posées par le CPP sont renvoyées dans les 12 jours, le dossier ne repasse pas nécessairement en séance et un avis favorable peut être rendu dans la foulée. »

**Bettina Couderc.** « Je voudrais souligner que dans la lettre d'accompagnement du dossier, le promoteur ou l'investigateur peut demander l'intervention d'un spécialiste sur un des points précis. »

**Public.** « La rédaction des textes de consentement éclairé,



**Stéphane Vignot**  
(ANSM).



**Maryvonne Hiance**  
(France Biotech).

- la mise en place de formations spécifiques par la CNRIPH et le CNCP depuis 2017.

En conclusion, il existe actuellement une vraie démarche de la part des CPP pour adapter leur fonctionnement au développement croissant d'essais cliniques, au règlement européen et aux nouveaux contextes de « *designs complexes* ». ▲

parfois catastrophique, est un point qui pourrait permettre d'accélérer certaines réponses des CPP. »

**Maryvonne Hiance.** « France Biotech qui regroupe les entreprises françaises dans le domaine des biotechnologies, édite chaque année, un panorama sur les essais cliniques. Les résultats confirment que la qualité scientifique française est reconnue mais que le nombre d'essais de phase précoce reste peu élevé. Effectivement, un grand nombre d'entrepreneurs font leurs essais cliniques de phases précoces en Belgique, dans les pays d'Europe de l'Est, aux Etats-Unis et même en Chine. Ce constat nous a conduit à créer un groupe de travail avec le LEEM, les associations de CRO, l'AFROs, et d'autres experts, pour améliorer cette situation. Le prochain panorama qui sera bientôt publié montre des résultats plus favorables avec une augmentation du nombre d'essais cliniques, qui sont probablement liés au travail important réalisé par l'ensemble des acteurs et notamment l'ANSM. La nouvelle réglementation européenne devrait aussi contribuer à faire évoluer favorablement cette situation. Pour les entreprises de biotechnologies qui obtiennent des financements pour une période donnée, le temps est crucial.

Dernier point, je voudrais souligner l'importance d'une réunion

comme celle d'aujourd'hui, qui permet enfin de réunir tous les acteurs impliqués dans la santé et les essais cliniques. »

**Stéphane Vignot.** « Au niveau européen, des groupes de travail abordent la question des enjeux réglementaires pour les « *designs complexes* », avec une maturité très hétérogène des différentes agences, la France étant leader en termes de connaissances et d'expérience. La transparence, et notamment la transparence des données, est un autre sujet très discuté au niveau européen. »

Comment l'ANSM songe à travailler avec les CPP ?

**Stéphane Vignot.** « Avec le règlement européen, réalité de demain, les champs d'action des uns et des autres seront plus clairement établis, qu'il s'agisse des autorisations initiales ou des amendements. Toutes les parties « médicales » et « qualités » seront portées par l'agence et les sujets « éthiques », tels que définis dans le règlement européen, seront du ressort des CPP. Mais il est vrai que parfois, certaines situations concernent à la fois des aspects médicaux et éthiques (par exemple, la réalisation de re-biopsies). Dans tous les cas, les questions discutées en amont par les CPP et/ou l'ANSM, seront portées au final par l'ANSM en France. »



# RECHERCHE ACADÉMIQUE ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : LES SPÉCIFICITÉS ET POINTS À AMÉLIORER !

Cette table ronde qui portait sur la recherche académique et les phases précoces a permis d'aborder trois grandes questions :

- Pourquoi faire des essais académiques et quels sont les atouts de la France ?
- Comment financer la recherche académique en France ?
- Quel est le rôle de l'ANSM et des autorités dans cette recherche académique ?

Débat animé par : **Christophe Le Tourneau** (Institut Curie)



## → INTERVENANTS

- **Nancy Abou-Zeid** (Fondation ARC) ;
- **Laetitia Gambotti** (INCa) ;
- **Corinne Haioun** (LYSA) ;
- **Ouzna Morsli** (MSD France) ;
- **Iris Pauporté** (Ligue Nationale Contre le Cancer) ;
- **Nicolas Penel** (Centre Oscar Lambret) ;
- **Camille Schurtz** (ANSM).

## ■ FAIRE DES ESSAIS ACADÉMIQUES DE PHASES PRÉCOCES

### EN FRANCE : L'EXEMPLE DU LYSA

**Corinne Haioun** (LYSA).

Chaque année en France, 18 000 lymphomes sont diagnostiqués avec une incidence qui augmente régulièrement, et cette maladie regroupe environ 80 sous-types différents. Le groupe académique de recherche, le GELA

(Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) créé il y a environ 30 ans, devenu ensuite le LYSA (The Lymphoma Study Association) a développé un réseau de centres experts dans la prise en charge des lymphomes.

- A ce jour, **120 centres sont identifiés comme des centres LYSA** (France, Belgique, Portugal, Israël).
- Au fil des années, à travers ses programmes de recherche clinique, le LYSA a constitué **des bases de données qui regroupent aujourd'hui plus de 20 000 patients voire même 30 000 patients** quand on intègre les programmes d'imagerie, de biologie et de pathologie.
- Avec une gouvernance scientifique et des commissions par pathologie, le LYSA s'adosse à des plateformes opérationnelles spécifiques au lymphome comprenant **différentes spécialités (LYSA imagerie, LYSA pathologie, LYSA biologie)**.

- Au fil du temps, le LYSA s'est professionnalisé et a œuvré pour travailler avec des professionnels de la recherche clinique, et a finalement constitué le **Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC), CRO académique**, responsable de la prise en charge des programmes de recherche clinique au plan opérationnel. Aujourd'hui, 140 équivalents temps plein travaillent au sein du LYSARC et tous les métiers sont représentés (aspects réglementaires, gestion des données, suivi des essais et des patients, biostatistique, qualité, pharmacovigilance...).



**Christophe Le Tourneau**  
(Institut Curie).

**Christophe Le Tourneau.**

« Vous nous donnez tous l'impression d'être très complémentaires, l'INCa, la Ligue Nationale Contre le Cancer et la Fondation ARC ; il y a bien sûr d'autres sources de financement, notamment européennes. Cette étape de recherche du financement d'un essai de phases précoces est fondamentale et fait appel à un savoir-faire particulier. C'est la raison pour laquelle, l'Institut Curie par exemple, a mis en place des cellules spécialisées dans la coordination de projets et dans la rédaction des dossiers de réponse à des appels à projets ».

- Par ailleurs, le LYSARC fait partie intégrante de l'Institut Carnot CALYM (Consortium pour l'Accélération de l'innovation et de son transfert dans le domaine du LYmphome), consortium dédié à l'innovation technologique.



**Corinne Haioun**  
(LYSA).

**Au sein du LYSA, 13 centres font des essais de phases précoces** parmi lesquels 12 ont été accrédités en tant que CLIP<sup>2</sup> (Figure 1).

Cette organisation permet au LYSA de revendiquer la promotion d'essais cliniques. Un certain nombre d'essais cliniques de phases précoces, de phase II et de phase III ont ainsi été réalisés, avec des essais d'enregistrement qui ont abouti à la mise sur le marché de molécules aussi importantes que le rituximab, dont le rôle en oncohématologie n'est plus à démontrer.

L'institut Carnot CALYM, dont la vocation est de favoriser et valoriser la recherche clinique, s'appuie sur 13 laboratoires d'excellence (INSERM, CNRS et autres). Il mène une veille scientifique quotidienne, pour identifier des molécules très en amont, qui font l'objet de programmes pré-cliniques et qui pourraient arriver dans des essais de première administration chez l'homme. La relation que le LYSA a développée avec cet institut est très utile pour revendiquer la

Figure 1

**PHASES PRÉCOCES ET RECHERCHE ACADÉMIQUE : L'EXEMPLE DU LYSA**

**Des sites « LYSA » sélectionnés**

- 13 centres LYSA pour les essais de phase I :  
12 sites accrédités
- 12 centres CLIP<sup>2</sup>
- 25 centres LYSA pour les essais de phase II trials

**Des centres d'essais cliniques avec un vaste panel de compétences**

- Pharmaciens dédiés
- Praticiens
- ARCs
- Infirmières dédiées aux essais cliniques
- Evaluation pharmacocinétique 24h/24
- Logiciel de transfert d'images ...





## → DISCUSSION



**Christophe Le Tourneau.** « Quels sont les arguments pour inciter les industriels à travailler avec le LYSA pour le développement de molécules dans le lymphome ? »

• **Corinne Haioun.** « Le LYSA est bien positionné pour travailler sur de nouvelles molécules avec les industriels, en tant que groupe académique ayant acquis l'ensemble des compétences nécessaires en termes d'assurance qualité, de gestion opérationnelle, d'analyse des données mais aussi de délai. »

**Christophe Le Tourneau.** « Pourquoi les essais précoces académiques sont-ils importants et quelles sont leurs forces et leurs limites ? »

• **Nicolas Penel.** « Conduire des essais de promotion



**Nicolas Penel**  
(Centre Oscar Lambret).

académique est absolument nécessaire. L'industrie pharmaceutique mène des études cliniques dans les pathologies et les indications qui les intéressent, mais certaines indications ou certaines populations ne sont pas couvertes par les grands essais de promotion industrielle. Il faut donc essayer de collaborer avec eux, pour certaines situations cliniques difficiles ou dans des pathologies rares. Nous avons la chance de disposer en France de groupes coopérateurs bien organisés, comme par exemple, le groupe Sarcome, qui bénéficie du soutien organisationnel de l'INCa et d'avoir développé des réseaux bien structurés (comme le réseau Tumeurs rares) qui ont été labellisés par l'INCa. Ils constituent un atout essentiel pour la France, probablement leader mondial dans certaines pathologies rares. Pour autant, convaincre un partenaire industriel et trouver un financement pour mener un essai sont les deux grandes difficultés que

nous rencontrons dans ce type d'indication. Par le biais des appels d'offres dédiés aux essais de phases précoces, l'INCa joue un rôle important dans cette démarche. Une institution académique qui prend en charge la promotion d'essais cliniques doit gérer ensuite tout le déroulement de l'essai, et pour ce faire, professionnaliser son équipe. »

**Christophe Le Tourneau.** « Sur quels critères les industriels choisissent-ils de développer une molécule en tant que promoteur ou de déléguer la promotion de l'essai à un groupe académique ou à une institution ? »



**Ouzna Morsli**  
(MSD France).

**Ouzna Morsli.** « Nous avons besoin de cette collaboration Académiques-Industriels pour faire avancer la science. Notre objectif en tant qu'industriel est d'apporter des innovations thérapeutiques dont les patients puissent bénéficier. Chez MSD, notre plan de développement comprend plus de 1 000 études cliniques

en oncologie dont environ 700 sont des essais académiques. Globalement, les essais portant sur des axes de recherche considérés comme privilégiés par l'industriel sont promus en interne. Si je prends l'exemple du pembrolizumab dans les tumeurs MSI, c'est un centre académique aux États-Unis qui a démontré que le phénotype MSI avait un impact sur la réponse à l'immunothérapie et a ainsi permis d'enregistrer cette molécule avec une indication agnostique basée sur le statut MSI. Pour nous industriels, cette collaboration nous semble essentielle mais avec des limites en France liées aux délais, d'environ 30 mois entre la validation du concept et l'inclusion du premier patient. Nous sommes dans un marché compétitif et il faut bien avoir conscience que nous recevons régulièrement et souvent au même moment, plusieurs projets très proches de la part de différents centres académiques. Chez MSD, nous réalisons des appels à projet pour apporter un financement, un financement et la molécule, ou la molécule seule. Dans les 2 mois qui suivent l'ouverture d'un appel à projet, nous recevons environ 500-600 propositions. Et ce que nous venons chercher en France, c'est la qualité, l'excellence scientifique et la reconnaissance, et à ce titre, le groupe LYSA est un très bel exemple. »



... promotion d'essais cliniques. Malgré la réticence des industriels à nous confier leurs molécules à un stade précoce de leur développement, le LYSA essaie de se positionner très en amont, au début du développement clinique des molécules.

#### ■ L'INCA ET LE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE ACADÉMIQUE

**Laetitia Gambotti** (INCa).



**Laetitia Gambotti**  
(INCa).

**Le financement de la recherche académique par l'INCa** est à peu près également réparti entre les études de phases I et II, et les études de phase III, avec une attente particulière du Ministère pour les essais dont les résultats pourraient modifier la prise en charge des patients. Les budgets des études augmentant

de manière linéaire mais les budgets alloués n'étant pas revus à la hausse, les critères de sélection sont de plus en plus drastiques. Pour rappel, le budget alloué à la recherche académique est de 22 millions d'euros, et environ 40 projets sont financés chaque année.

**Le programme ACSé** mis en place et pris en charge par l'INCa permet la délivrance encadrée de molécules innovantes dans le cadre d'essais cliniques et ainsi évite des prescriptions hors AMM. Au total, 5 essais ont atteint leurs objectifs en termes de *screening* moléculaire large, d'équité d'accès

pour l'ensemble des patients au niveau national, de flexibilité et d'adaptabilité avec des « *designs* complexes », d'inclusions de populations vulnérables comme les enfants ou les personnes âgées, et de communication scientifique.

#### ■ ESSAIS ACADÉMIQUES ET LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER



**Iris Pauporté**  
(Ligue Nationale Contre le Cancer).

**Iris Pauporté** (Ligue Nationale Contre le Cancer).

La Ligue Nationale Contre le Cancer soutient depuis le début la mise en place et la labellisation des centres impliqués dans la recherche clinique de phases précoces, notamment dans le domaine de la pédiatrie. Dans les essais pédiatriques soutenus par la Ligue, environ 3 essais sur 5 sont menés par des académiques et 4 patients sur 5 sont inclus dans un essai à

promotion académique. La Ligue a également élargi son soutien aux essais de phases précoces, notamment certains essais menés avec les immunothérapies, en particulier dans des populations spécifiques ou vulnérables, non évaluées dans les grands essais cliniques (cancers rares, enfants, personnes âgées). La Ligue est aussi impliquée dans la recherche fondamentale et dans le développement précoce, qui sont des étapes incontournables pour aboutir à des innovations thérapeutiques. Par ailleurs, la Ligue Contre le Cancer a développé des partenariats avec l'INCa concernant le financement des CLIP<sup>2</sup>.



...

### ■ ESSAIS ACADÉMIQUES ET FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER

**Nancy Abou-Zeid**

(Fondation Arc).



**Nancy Abou-Zeid**  
(Fondation ARC).

La Fondation ARC est fortement investie dans la recherche clinique académique en France, partenaire de programmes majeurs comme les programmes ACSé et les programmes CLIP<sup>2</sup>. Avec l'INCa, la Fondation a soutenu 16 essais cliniques pour un budget d'environ 6 000 000 d'euros.

Pour la Fondation ARC, soutenir la recherche académique précoce consiste à accompagner les essais des CLIP<sup>2</sup> en participant au financement du volet « biologique » (dont les budgets deviennent de plus en plus élevés) et d'analyses ancillaires visant à mieux comprendre les réponses, les non-réponses et les toxicités qui sont observées dès ce stade de développement, informations très utiles pour ajuster les essais cliniques ultérieurs.

### ■ ESSAIS ACADÉMIQUES DE PHASES PRÉCOCES : QUEL RÔLE DE L'ANSM ?

**Camille Schurtz** (ANSM).

En France, environ deux tiers des essais cliniques soumis à l'ANSM sont des projets académiques (un tiers d'essais cliniques à promotion industrielle). C'est la proportion inverse dans les autres Etats membres européens. Ces essais concernent le plus souvent des populations particulières comme la pédiatrie, les tumeurs rares, mais aussi beaucoup d'ap-



**Camille Schurtz**  
(ANSM).

proches innovantes, comme des combinaisons avec la radiothérapie ou encore des programmes cliniques d'injection intra-tumorale de traitement. L'ANSM s'efforce d'accompagner au mieux les promoteurs académiques, notamment sur la robustesse du dossier fourni en termes de qualité et de données non cliniques parfois

insuffisantes. **L'agence va mettre en place en 2020 un Guichet Innovation pour faciliter les rencontres avec les promoteurs et investigateurs**, un comité d'interface avec les promoteurs académiques et des rencontres régulières entre l'ANSM et les promoteurs académiques pour discuter des différentes problématiques rencontrées. L'ANSM participe également au projet européen, Stars, mené dans le cadre du programme Horizon 2020, qui vise à harmoniser les attentes réglementaires des différentes agences et ainsi faciliter la recherche académique. ▲

## → DISCUSSION



**Nicolas Penel.** « Nous bénéficions de différentes sources de financement de la part de l'INCa, de la Ligue Nationale Contre le Cancer, de la Fondation ARC, des SIRIC, des canceropôles... Mais cela reste compliqué, de devoir répondre à cinq ou six appels d'offre avec des formats et des calendriers différents. »

Pourrions-nous imaginer une convergence de ces appels d'offres sur la thématique des essais de phases précoces académiques ? »

**Public.** « Il faudrait *a minima* essayer d'harmoniser les formats des demandes de financement adressés aux différents organismes, cela faciliterait déjà beaucoup le travail des équipes dans les établissements. »

**Iris Pauporté.** « Bien qu'il soit probablement illusoire d'envisager la création d'un guichet unique, l'ensemble des financeurs de la recherche privée, qui se réunissent deux fois par an, ont déjà initié un travail d'harmonisation des modalités de suivi de projet. »

**Ouzna Morsli.** « Pour nous aussi, la tâche est compliquée, lorsque nous avons l'accord de notre maison-mère pour un projet qui visait à obtenir la molécule et que l'investigateur nous apprend qu'il n'a finalement pas trouvé son financement. Une fois l'information envoyée à la maison-mère, il nous est difficile de convertir pour un essai donné, une demande initiale de molécule en une demande associant molécule et financement. Nous avons des budgets annuels que nous devons respecter. C'est la raison pour laquelle nous sollicitons désormais avec la demande de molécule, un courrier indiquant les sources de financement comprenant un budget cohérent avec la méthodologie et les objectifs de l'essai. »

**Nicolas Penel.** « Si le financeur attend la lettre de notification du laboratoire et que le laboratoire attend une

lettre de notification du financeur, on tourne en rond et c'est frustrant. Nous perdons notre crédibilité en tant que groupe coopérateur, comment faire ? »

**Iris Pauporté.** « En pratique, La Ligue Nationale Contre le Cancer, la Fondation ARC et l'INCa sommes souvent co-financeurs et essayons de trouver des financements à différents stades de maturation de vos projets. Le point sur lequel nous pourrions peut-être vous aider et travailler, serait la gestion des financements dans la durée. »

**Public.** « Les industriels travaillent beaucoup avec les académiques pour réaliser des projets innovants. Cependant, une fois les résultats obtenus, peu de groupes académiques français ont la capacité de mener la molécule à une demande d'enregistrement. Si l'on prend l'exemple des programmes ACSé, l'efficacité démontrée de certains médicaments dans des groupes moléculaires très ciblés avec des résultats franco-français, ne permet pas pour autant d'obtenir un accès au médicament pour nos patients. La seule solution pour que nos patients puissent bénéficier du médicament est alors de faire une prescription hors AMM, ou de demander au laboratoire de mettre en place des programmes compassionnels. »

**Corinne Haioun.** « Notre groupe, le LYSA, a mené des essais qui ont conduit à l'enregistrement, par exemple le rituximab, mais l'industriel en avait gardé la promotion. Donc, même un groupe académique comme le LYSA, bien organisé et possédant tous les métiers, ne suffit pas pour pouvoir prétendre à un essai d'enregistrement. En revanche, les groupes académiques ont une réelle valeur ajoutée dans des indications de « niches » qui n'intéressent pas toujours les industriels. Un groupe académique très impliqué dans une pathologie donnée, peut avoir une bonne idée, conduire rapidement un essai, produire des données de qualité et ainsi, avoir sa place auprès d'un/des industriel(s) pour conduire des essais d'enregistrement. »

**Public.** « Je crois qu'en France, la recherche académique constitue un point fort. Nous avons la capacité de faire des phases précoces académiques, des études innovantes, ce qui n'est pas toujours le cas dans les autres pays. C'est le cas par exemple du groupe GINECO qui mène des essais d'enregistrement internationaux. »



# PHASES PRÉCOCES ET CANCERS RARES, COMMENT CHANGER LES CHOSES ? L'EXEMPLE DE L'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

Modération : **Nicolas Albin** (ANSM), **Jean-Philippe Spano** (Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris)

## → INTERVENANTS

- **Nathalie Gaspar**  
(Gustave Roussy, Villejuif) ;
- **Gilles Vassal**  
(Gustave Roussy, Villejuif).

## DES ORGANISATIONS ACADÉMIQUES IMPLIQUÉES DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN ONCOPÉDIATRIE

**Gilles Vassal** (Gustave Roussy, Villejuif).

Les cancers de l'enfant sont rares, voire extrêmement rares et pour donner accès à l'innovation aux enfants en échec thérapeutique, **le réseau européen ITCC** (*Innovative Therapies for Cancer in Children*) créé en 2003, réunit aujourd'hui **55 centres investigateurs dans 14 pays et 25 équipes de recherche translationnelle et fondamentale** (Figure 1). Fort de ce réseau unique, 2 204 enfants et adolescents ont pu participer à 34 essais entre 2015 et 2019, dont deux tiers étaient des essais industriels et une dizaine des essais « *First in Child* ». La France a inclus environ 50 % des patients, reflet de l'implication et de la motivation des équipes françaises, de l'intérêt des CLIP<sup>2</sup> et des effets du protocole **ACSé-ESMART**.

Depuis 2015, nous avons mis en place une stratégie qui consiste à :

- **réaliser chez tous les enfants en échec thérapeutique à la rechute une biopsie afin de réaliser une analyse et un séquençage de la tumeur ;**
- **proposer à tous les enfants une inclusion dans des essais de phase I et II avec un traitement adapté en fonction du profil moléculaire de la tumeur ;**
- **agrèger toutes les données cliniques et biologiques afin d'essayer de mieux comprendre ces cancers et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour des développements spécifiques.**

Ainsi, l'essai **MAPPYACTS** propose aux enfants atteints de leucémie ou d'une tumeur solide en re-

chute, une biopsie, une analyse complète du génome et une discussion de leur situation en RCP moléculaire afin d'identifier les options thérapeutiques possibles (Figure 1). Au total, 770 patients ont été inclus en France depuis 2016, et des centres ont ouvert en Espagne, en Irlande et en Italie. Cet essai a été soutenu par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), par la Fondation ARC et par la Fondation *Imagine For Margo*. Le plan France Génomique 2025 devrait prendre le relais à partir de 2020 sur les plateformes SeqOIA et AURAGen. D'autres programmes de ce type ont été développés dans différents pays d'Europe.

*Pour exemple, les 2 300 exomes tumoraux analysés en 2019 ont permis d'identifier 39 enfants et adolescents en Europe, atteints d'une tumeur présentant une fusion du gène NTRK (ou NTRAC) qui ont pu être inclus dans l'essai de phase I mené avec le larotrectinib.*

D'autres initiatives favorisent la recherche clinique en oncohématologie chez l'enfant :

- **L'ouverture de 7 CLIP<sup>2</sup> destinés aux enfants et aux patients adultes** avec des RCP inter-régionales qui discutent systématiquement les situations de tous les enfants au diagnostic. Les financements reçus de la Ligue Contre le Cancer, de l'INCa et de la Fondation ARC sont essentiels pour soutenir les programmes académiques dans les maladies rares



**Nicolas Albin**  
(ANSM).



**Jean-Philippe Spano**  
(Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris).



comme les cancers pédiatriques.

- **La mise en place du site U-link** ([www.u-link.eu](http://www.u-link.eu)) par la SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent) et l'UNAPECLE (Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou LEucémie), qui est une **base de données accessible aux parents et aux professionnels de santé. Elle liste l'ensemble des essais cliniques ouverts en France en oncologie et oncohématologie pédiatrique** et propose un dispositif d'aide financière aux familles

(frais liés à la prise en charge thérapeutique des enfants ou à leur participation à un essai clinique).

- **Le projet SACHA** qui est une étude observationnelle initiée par Pablo Berlanga (Villejuif) qui vise à recueillir de manière prospective des informations cliniques sur les nouveaux médicaments anti-cancéreux prescrits en ATU ou hors AMM chez des enfants et adolescents atteints de cancer et en rechute, non incluables dans un essai clinique. Les cas sont discutés en RCP et toutes les informations sont collectées sur une base de données acces-

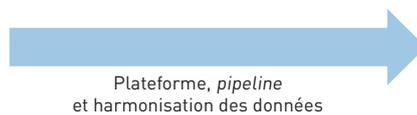
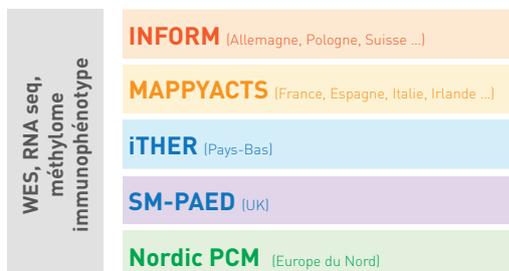
Figure 1

## LA RECHERCHE CLINIQUE « MÉDECINE DE PRÉCISION CHEZ L'ENFANT » AU SEIN DU RÉSEAU EUROPÉEN ITCC

### Le réseau ITCC et son programme de médecine de précision

#### 1. Profil moléculaire tumoral pour chaque patient

Essais cliniques « ciblés » à la rechute



Agrégation des données clinicobiologiques pour la recherche

#### RÉALISATIONS :

- 39 enfants inclus dans l'essai de la phase I menés avec le larotrectinib
- 2 300 exomes à la rechute Q4 2019





... sible à distance. Des résultats prometteurs peuvent induire la mise en place d'un essai de phase III.

**Ceci signifie qu'à partir de 2020, l'accès aux innovations thérapeutiques en oncopédiatrie en France, inclura :**

- la prescription d'une analyse moléculaire de la tumeur pour les enfants en échec thérapeutique dans chacun des 30 centres de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), suivie d'une discussion en RCP ;
- une analyse du profil moléculaire tumoral des tumeurs sur les plateformes SeqOIA ou AURAGen en lien avec l'étude MAPPYACTS ;
- et trois options possibles : la participation aux essais de phase I ou de phase I-II dans les CLIP<sup>2</sup>, l'essai ASCé-ESMART ou le projet SACHA.

**L'environnement réglementaire dans le domaine de la pédiatrie a évolué favorablement au cours des dernières années.** Pour les cancers de l'enfant, le *Race For Children Act* entré en application en 2018, favorise la réalisation d'essais cliniques chez l'enfant pour des molécules en lien avec une cible thérapeutique actionnable.

### LE GROUPE DE TRAVAIL FAIR (ACCELERATE)

**Nathalie Gaspar** (Gustave Roussy, Villejuif).

**La plateforme, ACCELERATE, est une plateforme internationale** qui réunit académiques, parents d'enfants, industriels, autorités réglementaires, avec des groupes de travail et des forums organisés **pour améliorer le développement des médicaments anti-cancéreux chez l'enfant** ([www.accelerate-platform.org/](http://www.accelerate-platform.org/)).

Au sein du groupe ACCELERATE, le groupe de travail **FAIR** coordonné par Nathalie Gaspar s'intéresse plus spécifiquement **au développement clinique chez les adolescents et jeunes adultes** ([www.accelerate-platform.org/fair-trials/](http://www.accelerate-platform.org/fair-trials/)). Il réunit tous les acteurs concernés : industriels, académiques, oncologues pédiatres et oncologues médicaux impliqués dans le développement du médicament, associations de parents et de patients et régulateurs (EMA). Le travail réalisé par ce groupe a abouti à la publication d'un article sur les avantages et limites à réaliser des essais cliniques communs chez les adolescents et chez les adultes, sur la base d'un rationnel scientifique, et ce dès la phase précoce (y compris les essais *First in Human*) (Gaspar et al. *Ann Oncol* 2018).

**Ce type d'essai semble tout à fait envisageable** et il existe peu d'arguments au final pour ne pas le faire.

- Sur un plan médical, les pharmacocinétiques des médicaments (dose rapportée au poids ou à la surface corporelle) semblent comparables chez l'adulte et le jeune adolescent, et les toxicités aiguës sont souvent moindres chez les adolescents.
- Sur le plan biologique, ce type d'essai peut permettre de détecter des spécificités entre adolescents et adultes.
- Du point de vue légal, ces essais sont réalisables. Il n'y a pas de freins légaux pour inclure des adolescents dans des essais adultes même en l'absence de données pédiatriques de phase I.
- Pour les industriels, ce type de données peut être inclus dans un plan d'investigation pédiatrique.
- Et pour les parents et les patients, ces essais apportent un cadre sécurisant de prescription d'une nouvelle molécule.

**Les objectifs du groupe FAIR sont :**

- d'identifier et ouvrir des essais « prometteurs » sans barrière d'âge à l'inclusion ou incluant les



**Nathalie Gaspar**  
(Gustave Roussy, Villejuif).



**Gilles Vassal**  
(Gustave Roussy, Villejuif).

adolescents dans des essais adultes ou des jeunes adultes dans des essais pédiatriques (FAIR survey [www.accelerate-platform.org/fair-trials/early-drug-development-adolescents-oncology-protocols-survey/](http://www.accelerate-platform.org/fair-trials/early-drug-development-adolescents-oncology-protocols-survey/) ; FAIR stamp [www.accelerate-platform.org/fair-trials/fair-trials-resources/fair-aya-stamp/](http://www.accelerate-platform.org/fair-trials/fair-trials-resources/fair-aya-stamp/)) ;

- de diffuser les résultats de ce groupe de travail auprès de tous les acteurs concernés : groupes coopérateurs, industriels, régulateurs, comités d'éthique, associations de parents... ;
- proposer un outil « clé en mains », aux investigateurs, académiques ou industriels, qui veulent inclure des adolescents dans des essais adultes, afin qu'ils disposent de toutes les informations nécessaires pour mener ce type d'essai. Cet outil est accessible en ligne ([www.accelerate-platform.org/fair-trials/fair-trials-resources/fair-toolkit/](http://www.accelerate-platform.org/fair-trials/fair-trials-resources/fair-toolkit/)) ;

- et obtenir le soutien des régulateurs. L'EMA a adressé un courrier officiel favorable au groupe ACCELERATE qui est accessible en ligne ; ce courrier peut être téléchargé et inclus dans les dossiers de soumission d'essais cliniques ([www.accelerate-platform.org/wp-content/uploads/sites/4/2019/07/PDCO-letter-to-FAIR-Group-supporting-age-inclusive-research-1.pdf](http://www.accelerate-platform.org/wp-content/uploads/sites/4/2019/07/PDCO-letter-to-FAIR-Group-supporting-age-inclusive-research-1.pdf)).

Au sein de ce groupe, une « *Task Force* » a été mise en place en France avec des oncologues pédiatres et des oncologues médicaux afin de s'impliquer dans la recherche clinique sur les tumeurs communes chez les enfants et chez les adultes, comme par exemple les sarcomes, les lymphomes ou encore les tumeurs cérébrales. Dans cette démarche, les parents et les représentants d'associations, notamment les associations *Imagine For Margo*, ou l'UNAPECLE, sont présents et extrêmement utiles pour avoir accès aux multiples interlocuteurs (LEEM, députés, législateurs), et comités d'éthique (CERPed...). Les institutions nationales, l'INCa et l'ANSM, sont également très concernés, et l'existence de CLIP<sup>2</sup> pédiatriques, très enviée par les autres pays européens, permet de progresser significativement sur cette thématique. Par ailleurs, les financeurs sont sensibilisés aux essais qui débutent chez des patients jeunes, de moins de 18 ans. ▲

## → DISCUSSION

**Gilles Vassal.** « Comme vous avez pu le voir, grâce à un travail collectif, nous avons réussi à enclencher une dynamique avec plusieurs jolis projets qui ont débuté. »

**Nicolas Albin.** « La cancérologie pédiatrique illustre bien la façon dont l'agence a essayé d'accompagner au mieux la mise en place des essais E-SMART et MAPPYACT. Les investigateurs sont venus présenter à l'ANSM, lors d'un rendez-vous précoce, ces études au « *design* complexe », ce qui a considérablement facilité ensuite le travail d'évaluation. En complément des essais cliniques, les données de vie réelle sont utiles, en particulier lorsque l'AMM est délivrée avec peu de données, car elles permettent de poursuivre l'évaluation des médicaments et d'accéder éventuellement à

un remboursement. L'ANSM travaille également sur un outil qui permettra de centraliser/d'obtenir l'ensemble des informations concernant les essais cliniques accessibles en France à un moment donné ainsi que les médicaments disponibles sur le territoire (essais cliniques, ATU, RTU, AMM, statut de remboursement) qui devrait être utile lors des RCP moléculaires notamment. »

**Public.** « Est-ce qu'il est plus difficile de convaincre un parent de faire inclure un patient jeune ou un enfant qu'un adulte ? »

**Gilles Vassal.** « Globalement, les taux d'inclusion dans les essais pédiatriques sont supérieurs à ceux rapportés dans les essais adultes. Les parents ou les jeunes adultes sont souvent très volontaires pour obtenir un accès à un essai clinique. »



# MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI/THÉRAPIES GÉNIQUES ET CELLULAIRES) ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

Modération : **Thierry Lamy de la Chapelle** (CHU de Rennes)

## → INTERVENANTS

- **Marc Martin** (ANSM),
- **Catherine Thieblemont** (Hôpital Saint-Louis).



**Thierry Lamy de la Chapelle**  
(CHU de Rennes).

### **Thierry Lamy de la Chapelle.**

Les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) incluent quatre catégories de traitement : les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments de thérapie génique, les médicaments issus d'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante. Ces traitements font l'objet d'une

législation spécifique depuis 2011 avec le postulat que les pharmacies doivent être impliquées dans la délivrance de ces nouveaux médicaments.

## L'ARRIVÉE EN FRANCE DES CAR T-CELLS

### **Catherine Thieblemont** (Hôpital Saint-Louis).

Depuis août 2018, deux CAR T-cells anti-CD19 peuvent être utilisés chez les patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute et l'un d'entre eux est aussi indiqué dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. **A ce jour, 12 centres, répartis sur le territoire français, peuvent délivrer ces traitements** et leur nombre devrait augmenter cette année.

La majorité des essais cliniques menés pour l'instant avec les CAR T-cells concernent des indications hématologiques (myélome, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes, leucémies aiguës), mais des développements sont en cours dans des indications non oncologiques (HIV/SIDA, Lupus (LED) et myasthénie acquise).

**Au quotidien, les CAR T-cells impliquent un boule-**



**Marc Martin**  
(ANSM).



**Catherine Thieblemont**  
(Hôpital Saint-Louis).

**versement des organisations et de nos besoins en ressources médicales.** L'organisation au niveau territorial est différente selon les pays européens, et plus ou moins centralisée. **Aujourd'hui, en France, la population estimée pouvant bénéficier de cette nouvelle approche est de 600 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ou de leucémie aiguë,** et ce chiffre devrait augmenter significativement avec les autres indications en hématologie actuellement en développement.

## UN DISPOSITIF SPÉCIFIQUE D'ÉVALUATION PROPOSÉ PAR L'ANSM POUR LES MTI

### **Marc Martin** (ANSM).

L'ANSM est chargée de travailler sur les processus d'évaluation des MTI afin de pouvoir donner accès à ces traitements le plus rapidement possible aux patients. **Depuis 2015, 10 autorisations de mise sur le marché de MTI ont été octroyées avec 7 thérapies géniques et 3 thérapies cellulaires, et 15 à 25 autorisations d'essais cliniques pour un MTI ont été délivrées.** La situation des MTI est particulière car, dans la mesure où il s'agit de produits « vivants », ils nécessitent des circuits supplémentaires et notamment l'avis des agences de biomédecine. Des expertises spécifiques doivent aussi être effectuées en matière de sécurité et de qualité ainsi qu'une autorisation OGM dans le cadre de la thérapie génique.



**L'ANSM travaille à différents niveaux avec l'agence européenne du médicament sur le sujet des MTI, en particulier sur la thématique de l'évaluation des essais cliniques** dans ce domaine (avis scientifiques, nouvelles procédures). L'enjeu étant de pouvoir accélérer l'autorisation de ces produits en France, **L'ANSM a autorisé la procédure « Fast Track » pour les MTI** en février dernier, avec un dispositif pour les essais précoces qui concernent la pédiatrie, les maladies rares, et une décision finale en 110 jours. Pour les MTI déjà évalués en France, ce délai est de 60 jours. Dans le cadre de la soumission et de l'instruction des dossiers de MTI, le « *Fast Track* » prévoit une réunion de pré-dépôt afin de pouvoir discuter en amont des points majeurs et des questions de qualité, de clinique et de non-clinique qui pourraient poser problème au moment de l'évaluation. Pour les « *Fast Track* » 1, l'ANSM a déjà reçu 5 dossiers, dont 4 sont en cours de traitement et 1 a été autorisé en 110 jours ; parmi les deux dossiers en « *Fast Track* » 2 qui ont été soumis, un dossier est en cours de traitement et l'autre a été autorisé dans un délai de 27 jours, ce qui a d'ores et déjà permis d'ouvrir un centre en France et de donner accès au traitement à un patient pour la première fois dans le monde. ▲



## → DISCUSSION

**Catherine Thieblemont.** « Ces résultats sont extrêmement encourageants mais malheureusement peu connus des industriels ; il faudrait publier ces données et les communiquer. »

**Marc Martin.** « C'est une demande un peu générale que nous avons de la part des investigateurs et des promoteurs industriels, des académiques, pour envoyer des signaux positifs aux maisons mères. »



# SCREENING GÉNOMIQUE ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

Modération : Antoine Italiano (Institut Bergonié)

## → INTERVENANTS

- Pierre Laurent-Puig (HEGP) ;
- Olivier Trédan (Centre Léon Bérard).

## INTÉRÊT DU SCREENING GÉNOMIQUE POUR ACCÉLÉRER LE RECRUTEMENT DANS LES PHASES PRÉCOCES

**Olivier Trédan** (Centre Léon Bérard).

Le *screening* génomique dans les phases précoces en cancérologie, c'est-à-dire la capacité à caractériser



**Olivier Trédan**  
(Centre Léon Bérard).

le profil moléculaire des tumeurs, est une des conditions de l'attractivité d'un pays ou d'un site de phases précoces. Pour la pratique de routine, la France possède un atout quasi unique avec les 28 plateformes moléculaires labellisées par l'INCa qui permettent d'obtenir des données de sé-

quencement de qualité dans des délais raisonnables pour tous les patients atteints de cancer. En revanche, dans le domaine de la recherche clinique, la capacité de la France à pouvoir proposer un profilage large, au-delà des anomalies génétiques liées aux AMM des médicaments, doit être optimisée. Le programme PROFILER mis en place au centre Léon Bérard depuis 2016 vise à réaliser un séquençage sur 60-70 gènes par NGS, avec des analyses histochimiques, FISH et plus récemment du RNA-seq, et proposer une RCP moléculaire hebdomadaire. Ce programme, qui a inclus aujourd'hui plus de 4 000 patients, a permis d'inclure certains patients dans des essais de phase I qui évaluaient des thérapies ciblées sans AMM, dans des études de phase II (thérapies ciblées avec AMM dans d'autres types histologiques) ou dans l'essai MOST (thérapies ciblées en fonction des altérations moléculaires identifiées). **Les premiers résultats de ce programme suggéraient qu'avec un**

**séquencage large, cela permettrait de proposer une thérapie adaptée dans près d'un quart des cas.**

## LE PLAN FRANCE GÉNOMIQUE



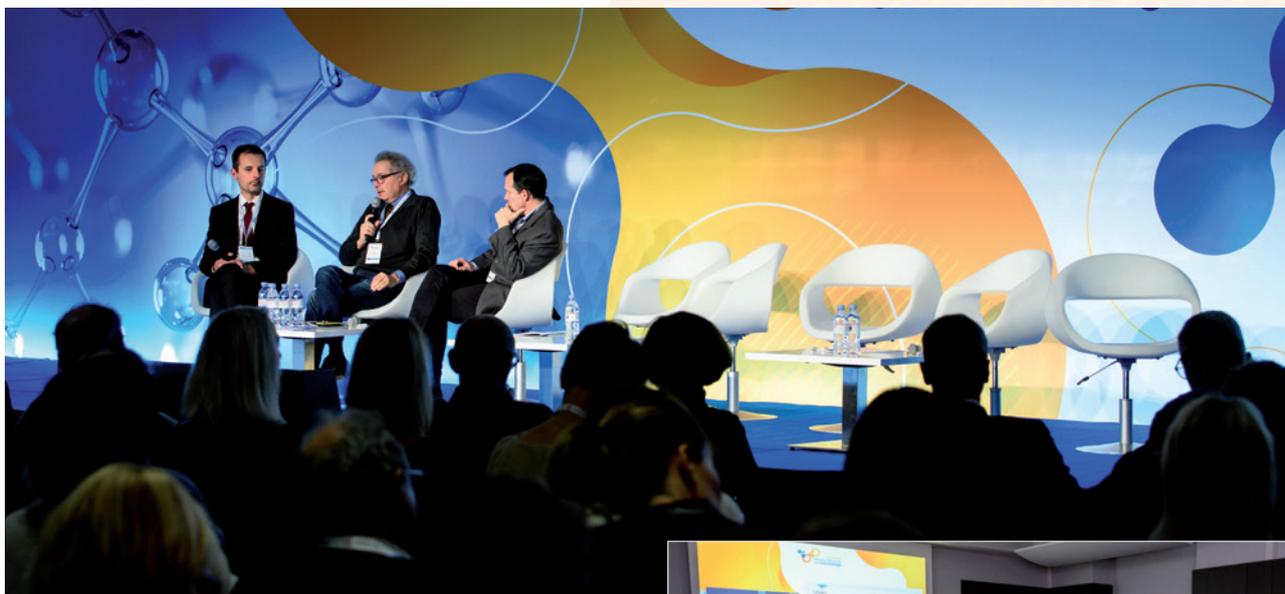
**Pierre Laurent-Puig**  
(HEGP).

**Pierre Laurent-Puig** (HEGP).

L'objectif du projet MULTI-PLI qui s'inscrit dans le Plan France Médecine génomique 2025 est de démontrer la faisabilité du séquençage haut débit de l'exome et du transcriptome et son impact sur la survie des patients atteints de cancer.

- **L'étude MULTISARC** qui est une étude multicentrique randomisée va évaluer cette approche chez les patients atteints de sarcome. Dans le cadre de cette étude promue par l'INSERM, le séquençage est réalisé de manière centralisée au centre national de génotypage d'Evry.





- Au delà de cette étude pilote, le PNMG a déployé **deux plateformes d'analyse dédiées au soins (SeqOIA et AURAGen)**. Celles-ci sont déjà opérationnelles dans des premières pré-indications, certains cancers et maladies rares. Une fois les *process* validés et les organisations fonctionnelles mises en place, le nombre d'indications sera bien sûr élargi.



**Antoine Italiano**  
(Institut Bergonié).

Les séquençages exhaustifs réalisés par ces plateformes permettront, au-delà de l'identification de mutations, d'apporter des informations plus précises sur les anomalies du nombre de copies de certains gènes et les remaniements chromosomiques et de mieux détecter les fusions de gènes.

Sur un plan pratique, une première RCP moléculaire en amont, valide l'inclusion du patient dans le programme SeqOIA-AURAGen, puis les résultats obtenus et les potentielles indications thérapeutiques sont discutées dans une seconde RCP moléculaire. Les patients inclus doivent signer un consentement pour que l'analyse de leur tumeur soit réalisée par ces deux plateformes et autoriser le stockage des données à des fins de recherche. ▲





# QUEL EST L'APPORT DES BASES DE DONNÉES POUR ACCÉLÉRER LE DÉVELOPPEMENT PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE ?

Modération : **Christophe MASSARD** (Gustave Roussy).

## → INTERVENANT

- **Maud TOULMONDE** (Institut Bergonié).

## LE PARTAGE DE DONNÉES : L'EXEMPLE DU PROGRAMME OSIRIS

**Maud Toulmonde** (Institut Bergonié).

A l'heure des *Big Data*, les évolutions technologiques et sociétales ont permis de générer de très grandes quantités de données sur des sujets particuliers, les innovations informatiques et scientifiques ont permis l'avènement de la médecine de précision et les plateformes de profilage génomique génèrent un grand nombre d'informations cliniques et « omiques ». La mise en commun de toutes ces informations pourrait permettre de répondre à des questions encore sans réponse et de générer des algorithmes de prédiction avec l'aide de l'intelligence artificielle.



**Christophe MASSARD**  
(Gustave Roussy).



**Maud TOULMONDE**  
(Institut Bergonié).

**La question du partage de données est donc un sujet d'actualité** qui fait l'objet d'un nombre croissant de publications depuis une dizaine d'années.

Les études réalisées par *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) qui a fédéré de nombreuses équipes autour du séquençage de multiples types de tumeurs et le projet GENIE ont été les premières initiatives menées dans ce domaine.

Figure 1

**L'interopérabilité des données, des définitions, des formats, des supports et des systèmes de stockage, en perpétuelle évolution, constitue le fil rouge des bases de données et du partage d'informations.**

**Le groupe Osiris (grOupe inter-SIRIC sur le paRtage et l'Intégration des donnéeS clinico-biologiques en cancérologie), soutenu par l'INCa, s'est constitué dans le but de promouvoir le partage et l'intégration de données clinico-biologiques.**

Osiris est un modèle conceptuel et temporel qui associe des données cliniques (67 items) et « omiques » (62 items), avec une terminologie prévue pour être en phase avec des référentiels reconnus (critères RECIST), évolutive et modulaire



au cours du temps (données disponibles sur le site de l'INCa – [www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-SIRIC/OSIRIS-projet-national-sur-le-partage-des-donnees](http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-SIRIC/OSIRIS-projet-national-sur-le-partage-des-donnees)) (Figure 1). Dans le futur, d'autres volets spécifiques de la terminologie apparaîtront par localisation (sein, poumon, digestif, etc.), par traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie), par analyse (exemple : autres champs de la génomique).

Ce modèle est déployé au sein de chaque partenaire (Centre Léon Bérard, Institut Curie, Institut Bergonié, Hôpital Européen Georges Pompidou, Institut du Cancer de Montpellier, Institut Paoli-Calmettes, Gustave Roussy, UNICANCER, Hôpital Saint-Louis), avec l'objectif de créer un réseau ambitieux de bases de données fédérées, interrogeables par chaque institution et respectant le cadre réglementaire.

Une fois que ce modèle Osiris sera en place, il faudra d'une part, le promouvoir et l'implémenter en prospectif de façon aussi large que possible, en pratique mais aussi dans le cadre des futurs essais cliniques,

et d'autre part, le faire évoluer avec les avancées informatiques, et en adéquation avec les besoins scientifiques. Des discussions sont en cours pour coordonner ce modèle avec les *Case Report Form* (CRF) des essais cliniques de médecine de précision (essais de profilage à venir, CLIP<sup>2</sup>, PHRC, bases de données clinico-biologiques). ▲





# IA, BLOCKCHAIN, CHATBOTS...

## QUELLES SONT LES INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES QUI PEUVENT ÊTRE AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ?

- Comment l'Intelligence Artificielle peut-elle être au service des essais cliniques ?
- Comment les Thérapies Digitales peuvent s'intégrer dans les essais cliniques précoces en Oncologie ?
- ChatBot et base de données patients : une nouvelle approche pour identifier les patients pour les essais cliniques ?
- Intérêt des « avatars » comme nouvelle méthode d'anonymisation des données patients ?
- La blockchain, une approche innovante pour sécuriser les données patients ?

Stéphane Loze (Angels Santé) – Jean-Philippe Spano (Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière)

### → INTERVENANTS

- Félix Balazard (OWKIN) ;
- Geneviève d'Orsay (VOLUNTIS) ;
- Benoît Brouard (WEFIGHT) ;
- Olivier Breillacq (WEDATA) ;
- Robert Chu (EMBLEEMA).



Stéphane Loze  
(Angels Santé).



Jean-Philippe Spano  
(Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière).

### L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DES ESSAIS CLINIQUES ?

Félix Balazard (OWKIN).



Félix Balazard  
(OWKIN).

La société OWKIN, start-up française créée il y a 3 ans a développé un système de *machine learning* pour améliorer les essais cliniques. Elle a obtenu une levée de fonds pour soutenir deux projets avec Gustave Roussy et a signé des partenariats avec des industriels et des centres d'excellence en Europe et aux États-Unis, avec notamment 7 projets signés avec l'AP-HP. Une prédiction de « *machine learning* » permet de prédire une partie de la variation de l'issue d'un essai clinique, par exemple la survie, d'apporter des informations supplémentaires à prendre en compte dans les analyses statistiques et d'optimiser les conditions de réalisation de

l'essai (population, durée de l'essai...). Pour exemple, dans le projet MesoNet, ce système permet de faire des prédictions de survie dans le mésothéliome à partir de lames histologiques et des résultats récents publiés [Courtiol *et al. Nat Med* 2019 ; 25 : 1519-25]. Une fois la phase précoce réalisée, la question est de savoir si la molécule est suffisamment prometteuse pour aller vers un développement de phase III. Dans cette optique, le « *machine learning* » en intégrant l'ensemble des données cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques, est capable d'imaginer l'évolution de la maladie chez les patients inclus dans la phase précoce s'ils avaient reçu un traitement traditionnel « *standard of care* ». Ainsi, la comparaison des résultats entre les deux approches, traditionnelle et expérimentale, pourrait permettre d'améliorer les chances de succès d'un essai de phase III.



## COMMENT LES THÉRAPIES DIGITALES PEUVENT-ELLES S'INTÉGRER DANS LES ESSAIS CLINIQUES PRÉCOCES EN ONCOLOGIE ?

Geneviève d'Orsay (VOLUNTIS).

Les thérapies digitales sont des logiciels médicaux destinés aux patients fondés sur des données cli-



Geneviève d'Orsay (VOLUNTIS).

niques, qui proposent une intervention spécifique pour gérer un traitement, prévenir une maladie ou accompagner un dispositif médical. Il s'agit le plus souvent de dispositifs médicaux qui apportent un bénéfice clinique, agissent seuls ou en association avec un traitement et peuvent être prescrits voire même remboursés

dans certains cas. **La société VOLUNTIS a développé des thérapies digitales en oncologie** (applications logicielles) qui accompagnent les patients dans la gestion de leurs symptômes à domicile en leur apportant du *coaching*, des recommandations diététiques ou des recommandations de dosage pour les traitements symptomatiques. **L'objectif de cet accompagnement est de renforcer l'engagement des patients, favoriser une meilleure adhérence au traitement anti-cancéreux, réduire les toxicités et optimiser l'efficacité du traitement.**

Les applications digitales téléchargées sur *smartphone* peuvent être utilisées par les patients au cours de leur traitement, en fonction de leurs besoins, par exemple, en cas de survenue de symptômes liés à une toxicité du traitement. Dans un contexte donné, la réponse à différentes questions va permettre aux algorithmes embarqués avec les logiciels, de proposer au patient via l'application une marche à suivre spécifique (surveil-

lance, recommandation de type *coaching*, traitement symptomatique, contact de l'équipe soignante...).

**Dans les essais cliniques, ces applications ou thérapies digitales peuvent permettre de récolter les symptômes et leur évolution sous traitement à partir de questionnaires de type « Patient-Reported Outcomes (PROs) ».**

Les réponses des patients permettent de mieux appréhender les symptômes et le profil de toxicité perçus par les patients, mais aussi d'exercer une action proactive sur la gestion de ces symptômes. Ces outils peuvent ainsi augmenter l'adhérence au traitement, diminuer les toxicités et avoir un impact plus rapide en termes de prise en charge. La place de ces thérapies digitales dans un développement précoce reste néanmoins à définir :

- Est-ce que la thérapie existe ou faut-il la développer ?
- Quel est le bon modèle d'essai clinique pour combiner un traitement et une thérapie digitale ?
- Si un effet combiné est démontré dans un essai, quelles sont les étapes ultérieures ?

## → DISCUSSION

**Jean-Philippe Spano.** Qui finance la thérapie digitale, en pratique et dans un essai ?

Pour les essais cliniques, il n'existe pas de modèle établi ; il peut s'agir d'un co-développement.

**Public.** A quel stade de développement ces thérapies digitales pourraient être les plus intéressantes et sur quels critères les évaluer en particulier ?

Chaque thérapie digitale et chaque besoin constituent un cas particulier qui nécessite une approche spécifique. Les deux principaux critères d'évaluation pour ces nouveaux outils sont les toxicités et les arrêts de traitements pour toxicité.



## CHATBOT ET BASE DE DONNÉES PATIENTS : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR IDENTIFIER LES PATIENTS POUR LES ESSAIS CLINIQUES ?

**Benoît Brouard** (WEFIGHT).



**Benoît Brouard** (WEFIGHT).

La société **WEFIGHT** a développé Vik Sein en partenariat avec l'association Patients en Réseau. **Vik est un robot conversationnel, disponible sur smartphone, dont l'objectif est d'instaurer une discussion avec le patient afin de lui fournir de l'information et répondre à ses questions.** Aujourd'hui, deux ans après le lancement, plus de 11

000 patients âgés en moyenne de 53 ans utilisent cet outil. Il est entré dans un processus de validation avec une première étude publiée, et des résultats qui démontrent non seulement la satisfaction des patients mais aussi un taux de 45 % des répondants intéressés pour participer à des essais cliniques (*Chaix et al. JMIR Cancer 2019*). Une deuxième étude de validation est en cours de publication. Appliqué à la recherche clinique, Vik est capable de comprendre les patients *via* des algorithmes de compréhension du langage et d'avoir une action proactive vers le patient en revenant vers lui et en lui posant des questions. Dans le cadre d'un essai clinique, des questions adaptées posées au cours de la conversation par Vik, pourraient par exemple permettre de répondre à un questionnaire de qualité de vie (type QLQ-C30). Elles pourraient également apporter au patient des informations sur les essais cliniques susceptibles de le concerner, et en lien avec la base de données de l'INCa sur les essais cliniques en cours, lui donner des informations sur ces études voire même, le diriger vers le centre investigateur le plus proche. Vik pourrait aussi avoir un intérêt pendant les

essais cliniques en collectant, selon un rythme défini, des données de vie réelle concernant, par exemple, l'humeur du patient. La société WEFIGHT développe désormais une plateforme qui va permettre aux cliniciens de pouvoir mener eux-mêmes leurs enquêtes auprès de patients inclus dans leurs essais cliniques.

### → DISCUSSION

**Public.** Quel est le niveau de validation de ce type d'outil par des instances telles que les CPP et quels sont les critères réglementaires requis pour ce type d'interactions avec un patient dans le cadre d'un essai clinique ? Les protocoles des deux études dont les résultats ont été publiés, ont été évalués en amont par un CPP. Bien entendu, le consentement du patient est demandé à l'inclusion.

**Public.** Si c'est l'algorithme qui répond à une question posée par le patient, existe-t-il une validation des informations délivrées au patient ?

L'outil est composé d'une part d'algorithmes de compréhension du langage et d'autre part, d'une base de données de réponses qui ont été développées avec des patients et des experts. C'est l'intelligence artificielle qui permet d'aller chercher la question et d'y apporter la bonne réponse. La validation de cet outil repose sur des études comme celles qui viennent d'être publiées.

**En termes de cybersécurité, comment protégez-vous ces données ?**

La réglementation française est une des plus restrictives en Europe, et fait appel à l'utilisation du règlement général sur la protection des données (RGPD). Le consentement du patient est obligatoire pour débiter une discussion avec Vik. Les données sont stockées chez des hébergeurs de données de santé localisés en France, lesquels sont agréés.

## INTÉRÊT DES « AVATARS » COMME NOUVELLE MÉTHODE D'ANONYMISATION DES DONNÉES PATIENTS ?

Olivier Breillacq (WEDATA).



Olivier Breillacq  
(WEDATA).

Dans une chaîne de données sur les patients, il existe des données qui sont directement identifiantes et des données qui sont indirectement identifiantes. La pseudonymisation est la suppression des données qui sont directement identifiantes alors que l'anonymisation fait en sorte que par croisement, il soit impossible de ré-identifier une personne. Face au besoin de partager et de protéger les données des patients, **la société WEDATA a breveté une technologie innovante d'anonymisation avec comme postulat de base, la préservation des données personnelles du patient.** La technologie Avatar, centrée sur le patient, permet de transformer des données patients en des avatars avec un signal très fort et un risque très limité d'identification. Un partenariat a été signé avec le CHU de Nantes et l'entrepôt de données pour tester et expérimenter la méthode. Les résultats ont permis de conclure que la transformation des données de patients en avatars permet d'obtenir les mêmes informations concernant des patients que des données brutes, avec la garantie d'une sécurité. WEDATA a été sollicitée pour être partenaire d'une étude européenne qui débutera en 2020, dans laquelle les

avatars seront utilisés pour faire du partage de données mais aussi pour étayer des publications scientifiques. **Les premiers résultats dont nous disposons, montrent que ces avatars sont aussi fiables que les données originales des patients (distribution et corrélation des données, distribution des variables continues ou catégorielles) et que les conclusions sont les mêmes que l'on utilise des avatars ou les données des patients.**

## LA BLOCKCHAIN, UNE APPROCHE INNOVANTE POUR SÉCURISER LES DONNÉES PATIENTS ?

Robert Chu (EMBLEEMA).



Robert Chu  
(EMBLEEMA).

EMBLEEMA est une société franco-américaine dont l'objectif est d'accélérer la recherche et le développement de nouveaux traitements en médecine de précision via le partage de données en vie réelle plus riches, en continu, et de qualité réglementaire. Ces données appelées aussi registres dynamiques donnent la possibilité de partager au niveau du patient, avec toutes les contraintes d'anonymisation requises, des données multidimensionnelles de vie réelle (dossiers médicaux, données omiques, objets connectés, PROs). Ces informations agrégées au sein de bases de données enrichies en continu, peuvent ensuite être utilisées. Il reste essentiel que le patient garde le contrôle de ses données : le partage des informations avec la recherche implique le consentement du patient (proche du RGPD en France), le patient peut consentir à partager toute ou partie de ses informations, et il est sollicité pour un nouveau consentement éclairé à chacune des études. **La « blockchain » est un registre de données inviolable qui permet en temps réel de partager les caractéristiques d'un consentement du patient aux chercheurs, et qui assure la traçabilité de tous les mouvements et de traitement des données.** La plateforme utilisée pour le stockage de ces données est la plateforme HIVE, qui supporte tous les standards utilisés par la FDA en bio-informatique en oncologie, support qui favorise la communication des informations avec la FDA et une accélération des processus de de la soumission de dossiers à la FDA. ▲

## → DISCUSSION

Votre méthode serait-elle adaptable aux données de génomique ?

En fait, le projet est parti avec cet objectif, c'est quelque chose que nous arrivons à faire.

Quel est l'avantage de votre méthode par rapport à la méthode développée par OWKIN ?

Ce sont des approches très différentes puisque la solution que nous développons permet d'avoir des données « transformées » qui reprennent exactement les données initiales personnelles des patients ; ces données peuvent donc être utilisées et communiquées en interne et en externe.



## À RETENIR...



### ● DES PROGRÈS À RÉALISER POUR MIEUX POSITIONNER LA FRANCE DANS LES PHASES PRÉCOCES « PREMIÈRE ADMINISTRATION CHEZ L'HOMME ».

### ● UNE IMPLICATION NÉCESSAIRE DES PATIENTS ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS AVEC LA NÉCESSITÉ D'UNE INFORMATION SPÉCIFIQUE DU GRAND PUBLIC SUR LES PHASES PRÉCOCES.

### ● UNE OUVERTURE DE LA PART DES AGENCES ET DES RÉGULATEURS AVEC UN PLAN D'ACTION SPÉCIFIQUE MIS EN PLACE PAR L'ANSM DÉDIÉ AUX PHASES PRÉCOCES AVEC :

- la cellules essais précoces et une centralisation des données ;
- des mesures de simplification pour favoriser et accélérer les échanges entre ANSM et promoteurs ;
- des circuits « *Fast Track* », optionnels, pour les phases précoces menées en oncopédiatrie et dans les maladies rares, et pour les molécules déjà évaluées en France ;
- la mise en place d'un Guichet Innovation pour favoriser le dialogue avec les promoteurs et investigateurs ;
- et des efforts conjoints menés pour anticiper la coordination entre les CPP et les différentes agences européennes.

### ● UNE RÉORGANISATION EN COURS DES CPP EN VUE DU PROCHAIN RÈGLEMENT EUROPÉEN.

- Pour faire face au nombre croissant d'essais cliniques de phase précoce et pour être en adéquation avec le prochain règlement européen.

- Avec une expertise particulière en oncologie et en biologie moléculaire dans chaque CPP.
- *Designs* complexes : des recommandations et des formations spécifiques.

### ● UN CONTEXTE FAVORABLE EN FRANCE AVEC LE SOUTIEN D'ORGANISMES PUBLICS TELS QUE L'INCa, LA CRÉATION DE CENTRES SPÉCIALISÉS LABELLISÉS DANS LES PHASES PRÉCOCES (CLIP<sup>2</sup>), UNE EXPERTISE SCIENTIFIQUE RECONNUE AU NIVEAU INTERNATIONAL ET LA POSSIBILITÉ POUR TOUS LES PATIENTS D'AVOIR ACCÈS À L'INNOVATION.

### ● RECHERCHE ACADÉMIQUE ET ESSAIS DE PHASES PRÉCOCES ?

- La recherche académique soutenue en France par l'ANSM, l'INCa, la Ligue Contre le Cancer et la Fondation ARC.
- Les essais académiques : deux tiers des projets soumis à l'ANSM.
- L'INCa : 40 projets académiques financés chaque année et le programme ACSé développé avec succès.

### ● UN SOUTIEN TRÈS ACTIF EN FRANCE ET AU NIVEAU EUROPÉEN DES ESSAIS EN ONCOPÉDIATRIE AVEC :

- le réseau ITCC et l'essai MAPPYACTS ;
- la labellisation par l'INCa de 7 CLIP<sup>2</sup> destinés aux enfants ;
- l'ouverture de la plateforme U-Link qui liste l'ensemble des essais ouverts en France en oncologie et en oncologie pédiatrique ;



- le projet SACHA réservé aux enfants atteints de cancer et en rechute, non inclusibles dans des essais cliniques ;
- un assouplissement de l'environnement réglementaire dans le domaine de la pédiatrie ;
- le groupe FAIR créé pour envisager des essais cliniques communs aux adolescents et jeunes adultes.

**● LES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI) : UNE LÉGISLATION SPÉCIFIQUE ET UN BOULEVERSEMENT DES ORGANISATIONS :**

- 12 centres agréés en France pour délivrer un traitement par CAR T-cells ;
- un travail en cours par l'ANSM pour organiser le développement clinique de ces nouvelles approches thérapeutiques avec la possibilité d'une procédure *Fast Track*.

**● DES MESURES POUR DÉVELOPPER LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN FRANCE :**

- le *screening* moléculaire, un moyen d'accélérer le recrutement dans les essais de phase précoce ;
- le Plan France Génomique 2025 : pour un accès à la médecine génomique à l'ensemble des personnes concernées (patients et familles selon les indications) avec la mise à disposition d'un séquençage de haut débit sur l'ensemble du territoire.

**● LA RÉVOLUTION DIGITALE : DES OUTILS À DISTANCE POUR FAVORISER UN SUIVI RAPPROCHÉ DES PATIENTS ET DE LA MALADIE.**

**● ET BIENTÔT L'OUTIL INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR CONSTITUER ET ANALYSER DES BASES DE DONNÉES, CRÉER DES GROUPES CONTRÔLE SYNTHÉTIQUES.**

**→ CONCLUSION**

Cette première Rencontre 2019 Phases Précoces en Cancérologie avec la participation de plus de 500 personnes, a permis de réaliser un état des lieux général sur la situation des essais cliniques de phase précoce en France avec l'intervention des différentes parties impliquées, et sur certains sujets particuliers peu souvent abordés, comme la recherche clinique en Oncopédiatrie, les essais cliniques aux *designs* complexes ou encore les questions posées par le

développement des Médicaments de Thérapie Innovante.

Au début d'une nouvelle histoire avec d'une part, le développement du profilage génomique et de la médecine personnalisée, et d'autre part, l'arrivée des nouvelles technologies et de l'intelligence artificielle, tous les participants ont pu se familiariser avec un certain nombre de projets ou de nouvelles approches qui ont fait l'objet de présentations.

SAVE  
THE DATE

Rendez-vous pour  
la 2<sup>ème</sup> Rencontre 2020  
Phases Précoces en Cancérologie

Le jeudi 26 novembre 2020

À l'Hôtel Marriott Rive Gauche

17 boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

[WWW.PHASES-PRECOCES.FR](http://WWW.PHASES-PRECOCES.FR)

Un remerciement à nos sponsors pour leur soutien lors de la 1<sup>ère</sup> édition  
et à la parution du compte-rendu du colloque

abbvie

AMGEN®

AstraZeneca



Bristol-Myers Squibb



MSD

INVENTING FOR LIFE



Roche

IPSEN  
Innovation for patient care

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Pfizer Oncologie

Pierre Fabre

Merci également à Bayer, Boehringer, Chugai, Eisai, Gilead-Kite, Incyte,  
Innate Pharma, Merck, Novartis, Ose-Immuno, Takeda.

Appartient au groupe



PEGASE  
HEALTHCARE

Accompagnateur du changement

Contact : [d.verza@pegase-healthcare.com](mailto:d.verza@pegase-healthcare.com)

OLIMPE  
CRÉATEUR DE VALEUR EN IMMUNOLOGIE

KEPHREN  
Penser l'Oncologie et  
l'Hématologie autrement !

KEPHREN  
Penser l'Oncologie et  
l'Hématologie autrement !

GÉRIAMED