

Avec le parrainage de



SCOPP

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

COMPTE-RENDU DU COLLOQUE

26 novembre 2020



RENCONTRE 2020

Phases Précoces en **Cancérologie**

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

FORMAT
VIRTUEL

Événement organisé par

 **OLIMPE**
WWW.OLIMPE.FR



Vivre



Innover

Accélérer la recherche, au service de la vie.

AMGEN[®]

Oncologie



Compte-rendu rédigé par Nathalie Charbonnier, médecin rédactrice indépendante.

EDITORIAL

P. 5



SESSION INAUGURALE



- « LA MISSION CANCER EUROPE » ET LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : QUELS OBJECTIFS, QUELLES ACTIONS, QUEL TIMING ? P. 7

Modération : Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard)

Intervenante : Christine Chomienne (Mission Cancer à la Commission Européenne)

REGARDS CROISÉS SCOPP

- TRANSFORMATION DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE EN 2030 : QUELS DESIGNS ? QUELLE PLACE POUR LES NOUVELLES TECHNOLOGIES : IA (INTELLIGENCE ARTIFICIELLE), ANALYSE GÉNOMIQUE LARGE, BIG DATA... ? P. 11

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

Intervenants : Fabrice Barlési (Gustave Roussy), Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard), Jean-Pierre Delord (Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole), Christophe Le Tourneau (Institut Curie), Christophe Massard (Gustave Roussy)

TABLE RONDE



- 1 AN APRÈS LA PREMIÈRE RENCONTRE PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE, OÙ EN EST-ON AU NIVEAU DE L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE ? ET COMMENT L'AMPLIFIER ? P. 15

Débat animé par :

Jean-Pierre Delord (Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole), Christophe Massard (Gustave Roussy)

Intervenants : Nicolas André (Clip² adultes enfants de Marseille), Thomas Borel (LEEM), Jean-Yves Lacoste (DGS), Florence Lassarade (Sénatrice de la Gironde), Ouzna Morsli (MSD), Virginie Rage-Andrieu (CNCP), Stéphane Vignot (ANSM)

REGARDS CROISÉS CROs

- INVESTIGATEURS ET INDUSTRIELS : VRAIE VIE DES PHASES PRÉCOCES P. 22

Modération : Fabrice Barlesi (Gustave Roussy)

Intervenants : Denis Comet (CROs-AFCROs), Franck Morschhauser (CHRU de Lille), David Pérol (Centre Léon Bérard), Nathalie Varoqueaux (Amgen)

SPEED CONFRENCING



- APPEL À PROJETS ACADÉMIQUES INCa ET MOLÉCULES INNOVANTES : OÙ EN SOMMES-NOUS ? P. 25

Modération : Antoine Italiano (Gustave Roussy)

Intervenants : Laefitia Gambotti (INCa), Marisol Urbietta (AstraZeneca), Benoît You (HCL de Lyon)

REGARDS CROISÉS

- QUELLE PLACE DE LA GÉNOMIQUE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE PRÉCOCE ? P. 28

Modération : Christophe Le Tourneau (Institut Curie)

Intervenants : Toufik Bendahmane (Roche), Frédérique Nowak (Plan France Médecine Génomique 2025)

TABLE RONDE



- ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE : LA DIFFICULTÉ DU CONTINUUM ENTRE LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE, L'ACCÈS PRÉCOCE ET L'ACCÈS FINAL DES INNOVATIONS EN FRANCE... COMMENT AMÉLIORER LES CHOSES POUR LES INNOVATIONS EN ONCOLOGIE ? P. 33

Débat animé par : Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard)

Intervenants : Lotfi Boudali (ANSM), Françoise Degos (HAS), Christophe Durand (BMS, Celgene), Mathilde Grande (HAS), Laure Guéroult-Accolas (Patients en Réseaux), Laurent Petit (LEEM)

PITCHS DES START-UPS



- INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE P. 37

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

Intervenants : François Boissel (Nova Discovery), Nozha Boujemaa (Median Technologies), Kourosh Davarpanah (Inato), Pierre Métral (Deeplink Medical), Paul de Villèle (Withings), Jean-David Zeitoun (Inato)

CONCLUSION



- À RETENIR P. 44

What science can do*

AstraZeneca s'engage à faire progresser la science en oncologie.

Quatre approches à la pointe de la science définissent le pipeline en développement et le portefeuille de médicaments d'AstraZeneca en oncologie :

- immuno-oncologie,
- signalisation et résistance,
- mécanismes de réparation de l'ADN,
- technologie des anticorps conjugués.

Avec une ambition : **contribuer à éliminer le cancer comme cause de décès et améliorer la qualité de vie des patients.**





COMPTE-RENDU PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE



Jean-Yves BLAY
CENTRE LÉON BÉRARD



Christophe MASSARD
GUSTAVE ROUSSY

Cette deuxième « Rencontre 2020 Phases Précoces en Cancérologie », organisée sous l'égide de l'association SCOPP* (aSsociation aCadémique pour le développement en Oncohématologie des Phases Précoces en France) s'est déroulée autour du thème « Comment faire de la France le pays le plus attractif pour les Phases Précoces en Cancérologie ? ».

Le programme de cette rencontre comprenait des sujets aussi variés que :

- l'attractivité de la France pour les essais de phase précoce avec la vision des différents acteurs impliqués dans l'initiation et le suivi de ces essais : centres experts, industriels, ANSM, HAS, CPP et CROs ;
- la mise en place de programmes à l'échelle européenne comme la Mission Cancer Europe ou encore le règlement européen visant à développer et à harmoniser la recherche clinique, en particulier, en cancérologie ;
- l'évolution des *designs* des essais cliniques exigée au vu du nombre de nouvelles molécules en développement ;
- les nouveaux enjeux liés à l'utilisation des nouvelles technologies et à la généralisation de la génomique, avec notamment le Plan France Génomique.

Cette journée s'est achevée avec la présentation de *pitchs* de 5 projets innovants de *start-ups*.

Malgré son format virtuel, cette Rencontre, au cours de laquelle se sont succédés tables rondes, regards croisés, *speed conferencing* et *pitchs de start-ups*, a connu un franc succès avec plus de 800 inscrits et 650 participants assistant à certaines sessions en simultané. Les nombreux échanges qui ont animé cette journée ont permis de reconnaître et de partager les atouts et le savoir-faire de la France mais aussi d'identifier les améliorations à envisager pour rendre la France plus attractive pour la mise en place et le déploiement d'essais de phase précoce en Oncologie Hématologie.

Nous tenons à remercier les organisateurs de cette journée et les *sponsors* qui ont permis, dans cette situation sanitaire si particulière que nous connaissons actuellement, de transformer les rencontres de la SCOPP en un événement totalement virtuel, ce qui, eu égard au nombre d'interlocuteurs et d'intervenants présents aujourd'hui, a représenté une prouesse technique.

Jean-Yves Blay
(Centre Léon Bérard, Lyon)

Christophe Massard
(Gustave Roussy, Villejuif)

(*) L'association SCOPP (aSsociation aCadémique pour le développement en Onco hématologie 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 2021 pour ces essais en France et au niveau international.

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

www.phases-precoces.fr

l'ensemble des sessions en replay



Transformer la vie des patients par la science[™]

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.



« LA MISSION CANCER EUROPE » ET LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : QUELS OBJECTIFS, QUELLES ACTIONS, QUEL TIMING ?

Modération : **Jean-Yves Blay** (Président d'UNICANCER, Président de l'association SCOPP et Directeur Général du Centre Léon Bérard)

FORMAT VIRTUEL

→ INTERVENANTE

- **Christine Chomienne** (Vice-Présidente de la Mission Cancer à la Commission Européenne).

LE DÉVELOPPEMENT DES PROGRAMMES EUROPÉENS, HORIZON 2020

La Commission européenne a mis en place le programme de recherche et d'innovation, HORIZON 2020, dont le prochain contrat cadre débute en 2021 avec des missions qui s'inscrivent dans 5 domaines majeurs : les villes intelligentes et neutres en carbone, la santé des océans, des mers ainsi que des eaux côtières et continentales, la santé des sols et l'alimentation, l'adaptation au changement climatique et le cancer.

Les objectifs des Missions dans le programme cadre d'HORIZON Europe sont, d'une part, de fixer une orientation à la recherche et à l'innovation européenne pour résoudre les défis majeurs et produire des résultats tangibles, et d'autre part, d'associer plus étroitement les citoyens et les parties prenantes à la définition des

priorités de recherche. Les missions vont fonctionner avec une nouvelle approche qui inclut la définition et la réalisation d'objectifs, la mise en place de projets et l'utilisation d'indicateurs clés de performance.



Christine CHOMIENNE
MISSION CANCER À LA COMMISSION EUROPÉENNE

Dirigées par un président et un vice-président, les 5 missions fonctionnent avec un *board* composé de 15 membres indépendants.

Le *board* de la Mission Cancer est actuellement co-dirigé par Walter Ricciardi, président, et Christine Chomienne, vice-présidente. Le *board* s'appuie sur une assemblée de 26 membres

dont deux français, Patricia Blanc (*Imagine for Margo*) et Thierry Philip (Institut Curie). En parallèle, les membres de la Mission Cancer ont rencontré des représentants des ministères des différents pays de l'Union Européenne, des patients et des personnes impliqués dans le soutien et l'accompagnement des patients atteints de cancer, afin d'avoir une bonne compréhension des besoins de chacun et des priorités de chaque Etat-membre, de leur expertise et des difficultés qu'ils rencontrent. ...



→ DISCUSSION

La pandémie Covid va-t-elle avoir un impact sur cette vision à long terme ?

[Christine Chomienne](#). « Notre travail a été mené en même temps que la gestion de la crise sanitaire. La Commission Européenne a maintenu ses objectifs et s'est organisée pour pouvoir continuer à mettre en place les missions. Le rapport que nous avons rédigé contient même une annexe spécifique avec des réflexions et des propositions d'actions pour répondre à la situation sanitaire actuelle. Cette crise sanitaire a permis pour la première fois que les ministres des Etats-Membres se réunissent régulièrement, parfois plusieurs fois par semaine, et beaucoup d'entre nous souhaitent que cet élan de partage persiste au-delà de la pandémie de Covid. Cette épidémie de Covid a également déclenché pour la première fois, le déblocage d'un budget spécifique pour la santé au niveau de la Commission Européenne, qui va bénéficier au Plan Cancer européen et à la Mission Cancer. »

Quid du budget alloué à la Mission Cancer Europe ?

[Christine Chomienne](#). « Dans ce contexte de crise sanitaire, les différentes missions ont été confirmées avec des premières étapes et des actions à définir pour 2022 et un budget de 5 millions d'euros alloué pour chaque mission jusqu'à fin juin 2021. »

Quelles sont les actions qui paraissent prioritaires à ce stade pour déployer une recherche clinique innovante en cancérologie au sein de l'Europe ?

[Christine Chomienne](#). « Une des premières priorités concerne le développement de centres dédiés aux phases précoces au sein de l'Union Européenne. La possibilité pour tous les patients atteints de cancer au sein de l'Union Européenne de participer aux essais cliniques et l'élaboration d'une communication claire et actualisée, facilement compréhensible par les patients sur la place des études cliniques dans la prise en charge des cancers constituent deux autres priorités. »

Figure 1

MISSION CANCER : 13 RECOMMANDATIONS

- 1 Launch **UNCAN.eu** – a European Initiative to Understand Cancer
- 2 Develop an EU-wide research programme to identify **(poly-) genic risk scores**
- 3 Support the development and implementation of **effective cancer prevention strategies** and policies within Member States and the EU
- 4 Optimise existing screening programmes and develop **novel approaches for screening and early detection**
- 5 Advance and implement **personalised medicine approaches** for all cancer patients in Europe
- 6 Develop an EU-wide research programme on **early diagnostic and minimally invasive treatment technologies**
- 7 Develop an EU-wide research programme and policy support to improve the **quality of life of cancer patients and survivors, family members and carers**, and all persons with an increased risk of cancer
- 8 Create a **European Cancer Patient Digital Centre** where cancer patients and survivors can deposit and share their data for personalised care
- 9 Achieve **Cancer Health Equity** in the EU across the continuum of the disease
- 10 Set up a network of **Comprehensive Cancer Infrastructures** within and across all EU Member States to increase quality of research and care
- 11 **Childhood cancers** and cancers in adolescents and young adults: cure more and cure better
- 12 Accelerate innovation and implementation of new technologies and **create Oncology-focused Living Labs** to conquer cancer
- 13 **Transform cancer culture**, communication and capacity building



Christine CHOMIENNE
MISSION CANCER À LA COMMISSION EUROPÉENNE

« La mission Cancer Europe » et les phases précoces en cancérologie
Quels objectifs, quelles actions et quel timing ?

Work of the Mission Board
Advise on Mission Actions:
Cross Sectors-Cross Borders



Ainsi, tous les pays de la Commission Européenne ont pu être consultés. En France, les membres de la Mission Cancer ont pu échanger avec les ministères de la recherche et de la santé, l'INCa, le LEEM, et un certain nombre d'associations de patients, de sociétés savantes et de cancéropôles.

Tous ces échanges ont abouti à

la publication du rapport « **Conquering Cancer : Mission possible** » en septembre 2020 et à la définition d'un objectif qui vise à dépasser les 3 millions de vies sauvées en 2030 et à permettre aux patients de vivre plus longtemps et avec une meilleure qualité de vie. Dans cette optique, 5 domaines d'intervention et 13 recommandations (Figure 1) ont été fixés avec deux objectifs transversaux : une meilleure compréhension des cancers et l'équité d'accès à la la recherche et aux soins au sein de l'Union Européenne, et trois thématiques : la prévention des cancers, l'optimisation des diagnostics et des traitements des cancers, et l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer. Ce rapport contient aussi des annexes qui rapportent l'ensemble des échanges réalisés avec les citoyens et les patients, leur participation à ce projet constituant un élément majeur de cette mission. ▲



FR-BIM-00037 – FÉVRIER 2020

ENGAGÉS POUR UNE APPROCHE DE MÉDECINE DE PRÉCISION EN IMMUNO-ONCOLOGIE

Chaque personne est unique et possède sa propre **signature** de biomarqueurs, permettant d'identifier **qui tirera le meilleur bénéfice d'une immunothérapie**.

Chez MSD, nous nous engageons dans la **personnalisation** du diagnostic à travers la recherche de **biomarqueurs prédictifs** de réponse à un traitement d'immuno-oncologie.

Aujourd'hui, cette approche sur mesure est portée par **PILOTE**, un programme complet visant à **accompagner** et à **mobiliser** tous les acteurs impliqués dans **le parcours de soins** des patients, avec l'objectif d'optimiser leur prise en charge.

www.pilote-biomarqueurs.com



PILOTE



TRANSFORMATION DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE EN 2030 : QUELS *DESIGNS* ? QUELLE PLACE POUR LES NOUVELLES TECHNOLOGIES : IA (INTELLIGENCE ARTIFICIELLE), ANALYSE GÉNOMIQUE LARGE, *BIG DATA*...?

Les essais de phase I ont bénéficié ces dernières années d'une accélération en termes d'innovation, et cette table ronde a été organisée afin de discuter de leur évolution à l'horizon 2030.

Modération : **Jean-Philippe Spano** (Chef du service d'Oncologie Médicale, Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière)

→ INTERVENANTS

- **Fabrice Barlesi** (Directeur Médical de la recherche clinique à Gustave Roussy) ;
- **Jean-Yves Blay** (Président d'UNICANCER, Président de l'association SCOPP et Directeur Général du Centre Léon Bérard) ;
- **Jean-Pierre Delord** (Directeur général de l'Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole) ;
- **Christophe Le Tourneau** (Chef du département d'Essais Cliniques de phases précoces à l'Institut Curie) ;
- **Christophe Massard** (Chef du DITEP à Gustave Roussy).



Christophe MASSARD
GUSTAVE ROUSSY

de distinguer des pathologies multiples au sein d'une même maladie et du développement de très nombreuses molécules dans ce domaine. De ce fait, de nouvelles questions méthodologiques se posent pour les essais de phase précoce. Pour exemple, le nombre exponentiel de molécules en développement ne permet plus

d'évaluer l'ensemble des combinaisons possibles de traitement. Quels moyens faudra-t-il mettre en œuvre (IA, modélisation mathématique...) et quelle méthodologie faudra-t-il adopter pour identifier et évaluer d'emblée les associations les plus prometteuses ? La méthodologie des essais de phase précoce va évoluer avec des protocoles de type Master Protocole de plus en plus nombreux qui favoriseront les essais « *Basket* », les essais « *Umbrella* », et qui intégreront un *design* adaptatif.

QUELQUES COMMENTAIRES GÉNÉRAUX SUR L'ÉVOLUTION DES ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE

Fabrice Barlesi (Directeur Médical de la recherche clinique à Gustave Roussy) et **Christophe Massard** (Chef du DITEP à Gustave Roussy)

■ MÉDICAMENTS, CHIRURGIE, RADIOTHÉRAPIE

Les essais de phase précoce en cancérologie concernent les médicaments administrés au stade métastatique mais aussi les traitements curatifs envisagés à un stade plus précoce de la maladie, localisé ou oligométastatique, comme la chirurgie ou la radiothérapie.

■ DE NOUVELLES MÉTHODOLOGIES POUR LES PHASES PRÉCOCES

Le contexte dans lequel sont réalisés à l'heure actuelle les essais cliniques en oncologie devient de plus en plus complexe, du fait de la génomique qui permet

■ DES ANALYSES SPÉCIFIQUES DE SITUATIONS PARTICULIÈRES

Les essais de phase précoce représentent aussi une opportunité de mieux comprendre l'évolution de la maladie sous traitement et de permettre des analyses complémentaires sur des points particuliers. Pour exemple, le projet EXPRESS mené par Unicancer sur les réponses exceptionnelles observées sous traitement.

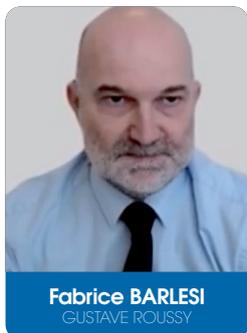
■ DES PHASES PRÉCOCES AUSSI EN ONCOHÉMATOLOGIE

L'oncohématologie connaît aujourd'hui un développement très important et doit également faire l'objet de réflexions spécifiques dans le domaine des essais ...



... de phase précoce. Des essais mixtes incluant des patients atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes pourraient être envisagés.

■ LE SCREENING MOLÉCULAIRE : UN PRÉ-REQUIS ?



Fabrice BARLESI
GUSTAVE ROUSSY

Le *screening* moléculaire était réalisé, jusque-là, essentiellement pour les formes métastatiques. Les progrès réalisés dans ce domaine devraient conduire à ce que le profilage moléculaire soit réalisé beaucoup plus en amont dans le développement, avant même

l'inclusion des patients dans les essais de phase I. Cela a déjà été expérimenté en France avec les essais MOSCATO et SHIVA, et le programme France Génomique devrait faciliter cette démarche.

LE PLAN GÉNOMIQUE : OÙ EN EST-ON ?

Jean-Yves Blay (Président d'UNICANCER, Président de l'association SCOPP et Directeur Général du Centre Léon Bérard)



Jean-Yves BLAY
CENTRE LÉON BÉRARD

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) est un plan ambitieux, qui vise les maladies rares et les cancers, avec deux plateformes déjà identifiées sur un premier appel d'offres, et d'autres prévues ensuite pour garantir une couverture nationale.

Pour les maladies rares et les cancers, un certain nombre de pré-indications ont été validées, avec la possibilité pour un praticien, au décours d'une RCP dédiée, de soumettre le dossier

→ DISCUSSION

Ces nouveaux *designs* d'essais seront-ils plus contraignants pour les patients ?

« Ces essais vont nécessiter des prélèvements plus fréquents et en particulier des rebiopsies, qui ne sont pas souvent simples pour les patients. Les biopsies liquides avec des critères validés seront utiles dans ces contextes. Cependant, les patients sont de plus en plus motivés pour participer à un essai clinique avec l'espoir de recevoir un traitement adapté à leur tumeur et à leur état de santé et, de ce fait, ils sont souvent plus compréhensifs vis-à-vis des gestes invasifs. »

Comment avoir accès aujourd'hui à une RCP moléculaire ?

« En France, cette information est maintenant largement disponible, en particulier sur le site de l'INCa, avec le développement de centres dédiés à l'échelle régionale. Même si les circuits d'adressage des patients semblent plutôt bien balisés, l'accès de tous les patients à ce type de RCP et au séquençage doit rester une de nos préoccupations. L'oncogénétique est un domaine particulier qui va nécessiter une réflexion spécifique pour stimuler et renforcer le diagnostic des sujets à risque, et mettre en place un système de financement des consultations et des tests d'oncogénétique qui permettent une équité d'accès sur tout le territoire. »

Comment voyez-vous la prise en charge et le financement de ces tests en routine ?

« À côté du PFMG qui utilise à ce jour uniquement des prélèvements tissulaires congelés - ce qui concerne une minorité des patients atteints de cancer - les tests génomiques sur les tissus FFPE (fixés au formol et inclus en paraffine) sont accessibles sur tout le territoire mais avec un coût qui revient aux institutions qui les demandent et une enveloppe RIHN (Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature) fermée. C'est un domaine où les essais de phase précoce peuvent s'avérer utiles avec des financements spécifiques réalisés par les industriels pour l'ensemble des examens complémentaires, notamment les analyses génomiques nécessaires à l'inclusion des patients atteints de cancer. »

Comment se positionne le projet France Génomique à côté d'autres programmes comme la plateforme SPECTA-EORTC ?

« Tous ces programmes ont des objectifs communs même si, à ce jour, le projet SPECTA semble plus accessible et plus simple d'utilisation que le PFMG, avec un délai de rendu des résultats de l'ordre de 3 semaines. Toutes ces initiatives constituent une opportunité unique de pouvoir inclure nos patients dans différents essais et leur permettre un accès à différentes stratégies de prise en charge, en dépit des difficultés de remboursement. »

d'un patient et de déclencher l'ensemble du processus. Pour l'instant, la demande de génotypage doit être faite avec du tissu congelé. Dans l'avenir, les panels de routine utilisés actuellement en cancérologie vont s'élargir considérablement, et en 2030, ce seront peut-être des panels de 400 ou 500 gènes qui seront utilisés pour la caractérisation moléculaire des tumeurs dès le diagnostic de la maladie et à tous les stades, métastatiques, localement avancés et localisés.

LES BASES DE DONNÉES, INDISPENSABLES AVEC L'ARRIVÉE DE L'IA



Christophe LE TOURNEAU
INSTITUT CURIE

Christophe Le Tourneau
(Chef du département d'Essais Cliniques de phases précoces à l'Institut Curie)

Au-delà des résultats de génotypage qui sont déjà accessibles *via* les plateformes de biologie moléculaire et qui permettent d'orienter le choix des traitements des patients, le PFMG permettra de constituer, à large échelle, des bases de données structurées, clinico-biologiques et génomiques, qui pourront être interrogées et faire l'objet d'analyses spécifiques à l'aide de l'Intelligence Artificielle (IA).

IA ET CANCER : QUE PEUT-ON EN ATTENDRE ?

Jean-Pierre Delord (Directeur général de l'Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole)

La recherche sur l'IA permet d'envisager depuis



Jean-Pierre DELORD
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD,
IUC TOULOUSE - ONCOPOLE

une dizaine d'années, des outils utilisant des réseaux neuronaux basés sur des constructions d'algorithmes. En cancérologie, les données patients pourraient constituer de magnifiques bases de travail pour l'IA mais plusieurs étapes complexes doivent être franchies au préalable :

la construction des bases de données, l'accessibilité aux données, l'exploration des données avec des questions posées de façon très précise, la construction d'un modèle d'IA, l'analyse des premiers résultats obtenus et la mise en production du modèle établi. Les outils utilisant l'IA pourront sans doute démontrer l'existence de corrélations, mais il faudra aussi vérifier leur pertinence.

À ce jour, la vraie difficulté est d'aller vers une intelligence artificielle frugale avec les données de santé, c'est-à-dire construire des outils utilisant l'IA qui permettent de répondre à un besoin de la manière la plus simple et efficace possible en utilisant un minimum de moyens. Du fait des données de plus en plus nombreuses, référencées, structurées et accessibles, qu'ils accumulent, les essais de phase précoce peuvent constituer une aide importante pour l'utilisation d'outils d'IA. ▲





Regards Croisés SCOPP : transformation des phases précoces en cancérologie en 2030
Quels designs ? Quelle place pour les nouvelles technologies : IA (Intelligence Artificielle), analyse génomique large, Big data ... ?



Jean-Philippe SPANO
HÔPITAL UNIVERSITAIRE PÎTE-SALPÊTRIÈRE



Fabrice BARLESI
GUSTAVE ROUSSY



Jean-Yves BLAY
CENTRE LÉON BÉRAUD



Jean-Pierre DELORD
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD / IUC TOULOUSE - ONCOPOLE



Christophe LE TOURNEAU
INSTITUT CURIE



Christophe MASSARD
GUSTAVE ROUSSY



SOIGNER & PRENDRE SOIN

Partout dans le monde, les collaborateurs d'AbbVie sont animés par la même mission : soigner et guérir les patients, lutter contre des maladies invalidantes, graves et complexes, dans plusieurs aires thérapeutiques : l'immunologie, l'oncologie, l'ophtalmologie, la virologie et les neurosciences. De plus, avec Allergan Aesthetics, AbbVie s'engage dans la médecine esthétique et reste également engagée dans des domaines historiques tels que l'anesthésie et la néonatalogie.

Nos 47 000 collaborateurs consacrent leur énergie, leur passion et leur expertise à concevoir des solutions thérapeutiques innovantes qui transforment la vie des patients, redéfinissent les prises en charge et le parcours de soins de demain.

Avec et aux côtés de nos partenaires, nous nous mobilisons pour prendre soin des patients, pour simplifier leur quotidien et pour défendre leur accès rapide aux traitements innovants.

**DES ÉQUIPES.
UNE PASSION.
DES POSSIBILITÉS.**

abbvie



1 AN APRÈS LA PREMIÈRE RENCONTRE PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE, OÙ EN EST-ON AU NIVEAU DE L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE ? ET COMMENT L'AMPLIFIER ?

Cette table ronde menée autour du thème de l'attractivité de la France en termes d'essais de phase précoce a réuni des intervenants d'univers différents tous impliqués dans la politique de santé : Florence Lassarade, sénatrice de la Gironde, membre du groupe Cancer et de la commission inter-sociale, Jean-Yves Lacoste, adjoint à la cheffe du bureau politique de santé et qualité des pratiques et des soins à la DGS, Virginie Rage-Andrieu, présidente de la conférence nationale des présidents des comités de protection des personnes, Stéphane Vignot, conseiller médical sur les essais précoces et l'innovation à l'ANSM, et des intervenants travaillant dans l'industrie du médicament, Thomas Borel, directeur de la recherche, innovation, santé publique du LEEM, Ouzna Morsli, directrice médicale Europe oncologie du laboratoire MSD, et Nicolas André responsable du CLIP² adultes enfants de Marseille.

Débat animé par : **Jean-Pierre Delord** (Directeur général de l'Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole) et **Christophe Massard** (Chef du DITEP à Gustave Roussy)

→ INTERVENANTS

- **Nicolas André** (Responsable du Clip² adultes enfants de Marseille) ;
- **Thomas Borel** (Directeur Recherche, Innovation, Santé public du LEEM) ;
- **Jean-Yves Lacoste** (Adjoint à la cheffe du bureau Politique de santé et qualité des Pratiques et des Soins PP1 - DGS) ;
- **Florence Lassarade** (Sénatrice de la Gironde, membre du groupe Cancer et de la Commission des affaires sociales) ;
- **Ouzna Morsli** (Directrice Médicale Europe Oncologie du laboratoire MSD) ;
- **Virginie Rage-Andrieu** (Présidente de la Conférence Nationale des Présidents des Comités de Protection des Personnes - CNCP) ;
- **Stéphane Vignot** (Conseiller Médical Essais Précoces/Innovation, ANSM).

ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE : ENQUÊTE 2020

Thomas Borel (Directeur Recherche, Innovation, Santé public du LEEM)

La dixième enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique » a été menée afin de mieux cerner le positionnement de la France dans la recherche clinique mondiale. Tous les essais cliniques et études interventionnelles qui se sont déroulés en France en



Thomas BOREL
LEEM

2018 et 2019 ont été recensés soit au total **721 essais industriels en France**. Ces données ont été complétées avec celles des bases OSCAR (LEEM) et RIPH-1 (378 essais industriels).

Au niveau international, 5 819 essais cliniques, toutes indications confondues, ont été initiés par des promoteurs industriels en 2018 et 2019, et l'Europe était classée en 2^{ème} position (44 % des essais en Europe) après le continent Nord-Américain.

- Pour la recherche clinique en oncologie, l'Europe se situe au 3^{ème} rang mondial après l'Amérique du Nord et l'Asie, et la **France, en 2^{ème} position européenne** après l'Espagne, fait partie des principaux acteurs.
- Pour les phases précoces, toutes indications confondues, la France se situe au 5^{ème} rang européen mais occupe la 2^{ème} place dans le domaine de l'oncologie. Pour autant, environ 1 000 essais cliniques de phase I ou I-II, notamment en oncologie, ont été réalisés en Europe, principalement au Royaume-Uni, en Allemagne, en Espagne sans participation de la France.
- L'oncologie représente aujourd'hui près de la moitié des essais cliniques qui sont réalisés en France, chiffre qui confirme la forte compétitivité du territoire français pour la recherche clinique dans cette spécialité (Figure 1).



FORMAT VIRTUEL



Table ronde : 1 an après la première Rencontre Phases Précoces en Cancérologie
Où en est-on au niveau de l'attractivité de la France ? Et comment l'amplifier ?



... En France, le délai moyen entre la soumission d'un protocole et l'inclusion d'un premier patient dans un essai d'oncologie soumis à la phase pilote reste encore trop long, de 161 jours. Même si les délais relatifs aux autorisations délivrées par l'ANSM et les CPP ont été réduits ces deux dernières années, seul un tiers des essais obtiennent une autorisation dans un délai inférieur à 60 jours.

La France a donc un double objectif dans le domaine de la recherche clinique, et en particulier en oncologie :

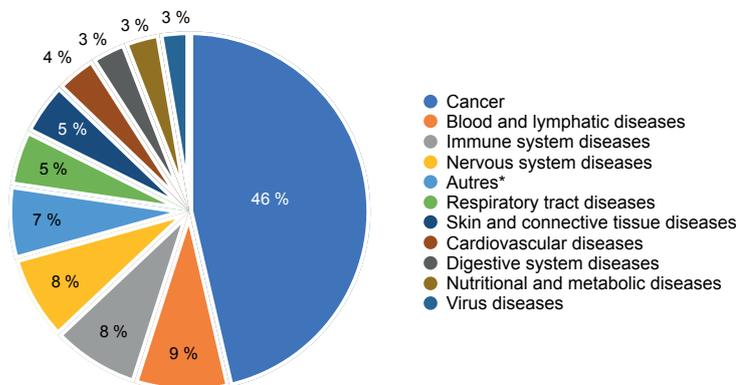
favoriser sa participation aux essais précoces en oncologie et réduire les délais à 120 jours pour le démarrage des essais.

Dans cette optique, le LEEM a travaillé sur un certain nombre de propositions visant à renforcer l'attractivité de la France en matière de recherche clinique parmi lesquelles, la création d'une plateforme nationale pour les phases précoces pour faciliter et fluidifier le parcours des promoteurs.

Figure 1

RÉPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES EN FRANCE

46 % des essais initiés en France portent sur l'oncologie



Echantillon des essais renseignés dans la base OSCAR (n = 378 essais)

- 46 % Oncologie
- 12 % Maladies rares
- 7 % Médicaments de Thérapie Innovante
- 6 % Pédiatrie

ATTRACTIVITÉ DES ESSAIS CLINIQUES POUR LES PATIENTS

Nicolas André (Responsable du Clip² adultes enfants de Marseille)



Nicolas ANDRÉ
CLIP² ADULTES
ENFANTS DE MARSEILLE

Il existe à l'heure actuelle une méfiance générale vis-à-vis de l'innovation et des essais cliniques, notamment lorsqu'ils proviennent de l'industrie pharmaceutique. Il paraît donc essentiel **d'améliorer l'information du grand public sur ces questions**, en particulier les familles concernées, **et de les aider à comprendre**

les multiples contraintes liées à ces essais (inclusion, délais, listes d'attente, déplacements exigés...). Le renforcement de l'information sur tous ces sujets devrait permettre de recruter un plus grand nombre de patients dans les essais cliniques et c'est un réel enjeu. L'attractivité et la compétitivité des centres constituent aussi un axe majeur pour améliorer leur notoriété et le recrutement des patients.

LA RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE : POINT DE VUE DES INDUSTRIELS

Ouzna Morsli (Directrice Médicale Europe Oncologie du laboratoire MSD)



Ouzna MORSLI
MSD

La recherche clinique en oncologie a été stimulée par l'ensemble des thérapies innovantes qui ont été développées avec succès au cours de ces dernières années. Les essais cliniques mis en place en oncologie, ont permis de positionner la France, les centres d'excellence et les experts français,

comme des acteurs majeurs de la recherche clinique en oncologie dans le monde. Pour exemple, chez MSD, **la France est le premier contributeur en termes de recrutement et d'inclusion dans les essais cliniques en oncologie, derrière les États-Unis et le 1^{er} pays européen devant l'Espagne et l'Allemagne**. Cependant, il s'agit d'un environnement très compétitif, et malgré la mise en place récente du Guichet Innovation et des procédures *Fast-Track* par l'ANSM, les contraintes réglementaires restent encore vécues par les maison-

→ DISCUSSION

Est-ce que cette crise sanitaire liée au Covid a apporté à l'ANSM des voies d'amélioration du fonctionnement ?

Stéphane Vignot. « Il faut déjà souligner l'effort important des académiques avec une participation majeure et inégalée dans la soumission des essais, qui témoigne du dynamisme de la recherche académique française. Les essais liés au Covid qui ont été soumis à l'ANSM, ont été bien sûr priorités, mais ils ont suivi les procédures et toutes les étapes habituelles d'évaluation, avec des moyens spécifiquement dédiés et des équipes qui ont travaillé de façon exceptionnelle 7 jours sur 7 et 24 h sur 24. Pour les essais hors Covid envisagés pendant la première période de confinement, des recommandations particulières ont été publiées, après des échanges multiples avec les CPP, la DGS, la CNIL et des représentants des promoteurs (académiques ou industriels), afin de maintenir l'accès à l'innovation pour les patients (poursuite des traitements, inclusion dans de nouveaux essais). »

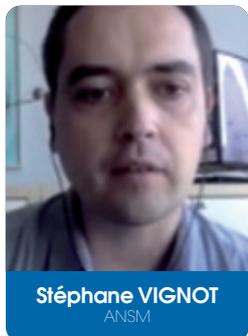
mères comme un handicap pour la France. De plus, la recherche clinique se complexifie avec les essais *Basket*, *Umbrella*, les essais de combinaisons, les essais évaluant des thérapies complexes... avec une étape CPP parfois compliquée.

Avec environ 1 200 essais cliniques en oncologie réalisés par MSD, la sélection des pays pour la réalisation des études repose sur plusieurs indicateurs de performance comme les délais d'approbation des protocoles, les délais de mise en place des essais, et le nombre de centres actifs dans les différents pays. La France est reconnue pour son excellence scientifique et ses possibilités de recrutement mais elle est moins performante sur les délais. Et ceci est un vrai handicap dans le domaine des essais de phase précoce qui sont généralement des essais courts menés auprès d'un nombre limité de patients, pour lesquels d'autres pays sont plus compétitifs. Il existe aussi une certaine frilosité des autorités françaises vis-à-vis des essais cliniques plus complexes (essais *Umbrella* par exemple) et vis-à-vis de la mise en place de nouvelles procédures (suivi à distance par exemple). La France reste néanmoins un acteur important et incontournable dans la recherche clinique en oncologie, et les équipes impliquées dans la recherche clinique s'efforcent de défendre sa position et de garantir l'accès aux innovations aux patients français.



LE GUICHET INNOVATION ET ORIENTATION

Stéphane Vignot (Conseiller Médical Essais Précoces/Innovation, ANSM)



Les chiffres obtenus entre 2017 et 2019 traduisent une augmentation globale du nombre d'autorisations initiales des essais cliniques RIPH-1 et du nombre de modifications substantielles soumises à l'ANSM (ajout de nouveaux bras, prolongations d'inclusion, modifications de

population...) qui constituent un enjeu important de la vie des essais cliniques. Le nombre d'essais cliniques n'est probablement pas l'indicateur le plus pertinent alors que le **nombre de patients prévus et le nombre total de patients inclus est sûrement un meilleur paramètre pour évaluer l'attractivité de la France en matière de recherche clinique.**

- En 2019, sur l'ensemble des essais RIPH-1 qui n'incluent pas que les essais industriels, le délai moyen d'autorisation délivrée par l'ANSM a été de 45 jours.
- La cellule Essais Précoces a été créée au sein de l'ANSM avec 146 autorisations initiales délivrées en 2018 et en 2019, dont une majorité d'essais en oncohématologie, un délai moyen d'évaluation en 2019 de 39 jours (contre 52 jours en 2018) et des modifications substantielles des essais en augmentation (659 en 2018 et 746 en 2019).
- L'année 2020 a été marquée par un ralentissement des soumissions de dossiers sur la période de février à mai, largement compensé au cours du dernier trimestre de l'année.
- Les chiffres de la base EudraCT qui concernent les essais de phase I et les essais de 1^{ère} administration chez l'homme, montrent que la France, l'Espagne et le Royaume-Uni se situent dans le trio de tête, devant l'Allemagne et la Belgique, et confirment que les modèles fonctionnels (guichet Innovation, procédure *Fast Track*) mis en place par l'ANSM pour ce type d'essais sont adaptés aux attentes.

Une nouvelle étape vient d'être franchie **en septembre 2020 avec la création du guichet unique Innovation et Orientation**, plateforme sécurisée, qui devient le point d'entrée unique à l'ANSM pour l'ensemble des projets. Doté d'un service d'accompagnement (questions règle-

mentaires, scientifiques, réunions de pré-soumission, informations téléchargeables) pour faciliter les démarches des porteurs d'innovation auprès de l'ANSM, avec un formulaire téléchargeable « Démarches simplifiées » disponible sur le site de l'ANSM, l'objectif de ce guichet, qui inclut le dispositif *Fast Track*, est de favoriser l'accès à l'innovation et le soutien au développement des médicaments et des produits de santé tout en assurant la sécurité des patients. Cette plateforme est accessible sur la page d'accueil du site internet de l'ANSM. Au total, 80 demandes, essentiellement de *start-ups*, ont été déjà réalisées après à peine 2 mois d'activité.

IMPACT DE LA PANDÉMIE COVID SUR LE FONCTIONNEMENT DES CPP

Virginie Rage-Andrieu (Présidente de la Conférence Nationale des Présidents des Comités de Protection des Personnes - CNCP)

Le bilan réalisé par le CNCP sur l'impact de la pandémie de Covid sur le fonctionnement des CPP a concerné 452 dossiers de RIPH Covid déposés entre le 27 février et le 6 juin 2020. Au total, 78 % des CPP ont répondu à l'enquête, ce qui représente 351 dossiers (23 % RIPH 1, 33 % RIPH 2, 44 % RIPH 3). Dans la majorité des cas (86 %), il s'agissait d'essais promus par des acteurs académiques et un avis favorable a été donné dans 88 % des cas. Les avis défavorables un peu plus nombreux étaient dus à la réception d'un nombre plus élevé de dossiers non finalisés par les CPP.

L'analyse des délais témoigne d'une réactivité exceptionnelle des CPP avec une recevabilité inférieure à 1 jour pour la plupart des dossiers, un délai médian d'analyse des dossiers et d'envoi des questions aux promoteurs de 3 jours, un délai de réponse des promoteurs aux questions des CPP de 5 jours, et une nouvelle analyse et un avis final envoyé ensuite dans les 24 heures ; soit au total un délai médian d'évaluation par les CPP de l'ordre de 4 jours et un délai de réponse aux questions des promoteurs de 5 jours. Pour les dossiers qui ont suscité des questions de la part des CPP, le délai médian de rendu de l'avis des CPP a été de 12 jours au lieu de 4 jours pour les dossiers qui n'avaient pas fait l'objet de questions.

Sur le plan pratique, le mode de fonctionnement des CPP a été totalement bouleversé, avec une forte mobilisation sur le fondement de l'entraide au sein des CPP, un fonctionnement en continu incluant les week-ends, 118 séances supplémentaires et 11 151 heures supplémentaires dédiées uniquement aux parties administratives et logistiques. Une dérogation pour accélérer les

délais et fluidifier le fonctionnement des CPP dans cette période d'urgence sanitaire a permis qu'il n'y ait pas de tirage au sort. Tous les membres des CPP ont travaillé à distance avec des échanges par téléphone (60 % des cas) et/ou en visioconférence (40 % des cas).

ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE : IMPACT DE L'IMPLÉMENTATION DU RÈGLEMENT EUROPÉEN



Jean-Yves LACOSTE
DGS

Jean-Yves Lacoste (Adjoint à la cheffe du bureau Politique de santé et qualité des Pratiques et des Soins PP1 - DGS)

La DGS s'est organisée pour mettre en place le projet, Ambition CPP 2020-2022, avec la participation de l'ANSM, de la DGOS

et des CPP, afin de pouvoir :

- répondre aux objectifs d'attractivité fixés par le conseil stratégique de l'industrie de santé (CSIS), c'est-à-dire que les CPP puissent rendre des avis dans un délai inférieur à 60 jours ;
- et se préparer à l'application des règlements européens sur les essais cliniques avec des délais fixés pour les différentes phases de la procédure et une autorisation tacite.

Ce projet doit tenir compte d'un certain nombre de contraintes parmi lesquelles, le tirage au sort pour l'examen des dossiers de recherche, la pluralité des CPP (39 CPP), le fait que les membres des CPP soient des bénévoles, et l'augmentation importante des essais RIPH et des phases précoces. Un certain nombre de chantiers sont menés dans le cadre de ce projet, parmi lesquels :

- un système d'information élaboré pour le dépôt des dossiers, le tirage au sort et le suivi de l'instruction par les CPP qui fait l'objet d'une optimisation en vue des échéances européennes (exemple : connexion avec les portails européens EUDAMED et CTIS) ;
- la mise en place d'une plateforme au niveau national pour le pilotage des CPP en interaction avec les différents partenaires (ANSM, CNRIPH, promoteurs) et la mise au point d'indicateurs ;
- une réflexion sur l'ensemble des missions de support des CPP (juridique, réglementaire, budgétaire, ressources humaines, utilisation du système d'information, continuité de service des CPP) assurées au sein de cette plateforme ;

→ DISCUSSION

Quel est l'impact du règlement européen sur le fonctionnement de l'ANSM ?

Stéphane Vignot. « Le règlement européen arrivera en mai 2021 pour les dispositifs médicaux et en décembre 2021-janvier 2022 pour les médicaments. La question des délais d'autorisation sera en partie résolue dans la mesure où ils seront fixés dans le règlement européen et un dépassement de ces délais entraînera automatiquement l'abandon de la demande. Ces nouvelles règles apportent une meilleure lisibilité à tous les acteurs impliqués dans les essais cliniques mais aussi des contraintes en particulier pour les autorités impliquées dans la coordination des projets qui seront évalués au niveau européen. Tous ces dispositifs se mettent en place. Comme cela a été dit précédemment, le délai de réponse aux questions de 12 jours va représenter pour les promoteurs, industriels comme académiques, un nouvel enjeu qu'il faudra anticiper et organiser en amont. Un autre principe essentiel de ce règlement européen est la transparence : toutes les informations (résultats des essais cliniques, évaluations, échanges, décision des autorités) figureront sur la base de données des essais cliniques européens, et seront donc publiques. »

- des travaux d'adaptation du cadre réglementaire et des *process* dans le champ des RIPH ;
- la continuité de service des CPP, qui est un point essentiel, devrait être favorisée par la mise en place en 2021 d'un secrétariat permanent (1,5 temps plein), financé par l'industrie pharmaceutique (augmentation de 0,01 point de la taxe sur le chiffre d'affaire dans le cadre du PLFSS 2021 en cours d'adoption par l'Assemblée Nationale et le Sénat). Cette organisation évitera la fermeture des CPP pendant la période d'été, permettra une augmentation du nombre de séances programmées avec 12 séances par an des CPP et facilitera l'usage des audio- et visio-conférences.

Par ailleurs, un projet de décret vise à revoir les délais d'autorisation sur les médicaments, DM et DMDIV afin qu'ils soient alignés sur les délais du règlement européen avec des délais de 10 jours pour la phase de recevabilité et de 12 jours pour la phase d'instruction. D'autres mesures dans ce décret visent à améliorer le fonctionnement des CPP.



RIPH EN CANCÉROLOGIE

Virginie Rage-Andrieu (Présidente de la Conférence Nationale des Présidents de Comité de Protection des Personnes - CNCP)



Virginie
RAGE-ANDRIEU
CNCP

Globalement, le nombre des essais RIPH en cancérologie a été stable en 2019 et 2020. Une étude réalisée par le secrétariat de la CNRIPH à partir de 50 dossiers « Médicament » en cancérologie déposés entre janvier et mars 2020, a rapporté un taux d'avis favorables de 92 %, qui correspond au taux général des essais cliniques soumis. Les délais moyens décrits dans la [figure 2](#) montrent qu'un effort va devoir être fait pour arriver au délai de 12 jours fixé par le règlement européen.

Le délai moyen entre la notification par les CPP de la réception d'un dossier complet et l'envoi des questions après une première lecture était de 31 jours, suivi d'un délai moyen de réponse aux questions des promoteurs de 24 jours et d'une période de 11 jours en moyenne correspondant à l'analyse des réponses du promoteur par le CPP et à l'envoi de l'avis.

- Les délais ont été bien entendu moins longs pour les dossiers n'ayant pas suscité de questions (12 %

des dossiers), en moyenne de 31 jours (par rapport aux 45 jours de délai réglementaire).

- Pour les dossiers ayant fait l'objet de questions (88 %), le même délai était en moyenne de 45 jours, en-deçà du délai réglementaire de 60 jours.
- La mise en place des préconisations de la DGS qui consistaient à fixer systématiquement un délai de réponse au promoteur avec l'envoi des questions, a permis une diminution des délais globaux.

Le nombre de RIPH est en augmentation régulière depuis 3 ans avec une répartition inégale du nombre de dossiers déposés tous les mois qui n'est pas simple à gérer avec des membres des CPP qui sont bénévoles et une décision qui doit être collégiale. Un renouvellement des membres des CPP est prévu en 2021, et les établissements et services d'oncologie peuvent faciliter le travail des CPP en encourageant leurs praticiens à participer de façon bénévole et indépendante aux CPP et/ou aux travaux sur les recommandations émises par la CNRIPH. Une démarche qualité des CPP est aussi prévue dès 2021.

Le règlement européen offre la garantie d'une évaluation coordonnée à l'échelle européenne et d'une autorisation unique pour l'ensemble des Etats-Membres impliqués dans la recherche.

- Pour la partie 1 « européenne », le courrier incluant l'ensemble des questions des Etats-Membres sur la partie scientifique du dossier devra être envoyé dans un délai de 45 jours, et le promoteur aura 12

Figure 2

DÉLAI GLOBAL ENTRE LE TIRAGE AU SORT DU CPP ET L'AVIS RENDU

RIPH EN CANCÉROLOGIE

- **DÉLAI GLOBAL ENTRE LE TIRAGE AU SORT ET L'AVIS**
- Délai moyen sans *clock-stop* : **87 jours** (Médiane = 79 jours)
- ↑ Augmentation : *délai moyen 85 jours en 2019 sur la même période*
- Délai moyen avec *clock-stop* : **53 jours** (Médiane = 51 jours)
- ↓ Diminution : *56 jours en 2019 sur la même période*
- Délai moyen de réponse du promoteur : **34 jours** (Médiane = 24 jours)
- ↑ Augmentation : *30 jours en 2019 sur la même période*

jours pour y répondre.

- Pour la partie 2 « nationale », le dossier sera évalué indépendamment par chaque CPP avec un premier avis rendu dans les 45 jours.

Florence Lassarade (Sénatrice de la Gironde, membre du groupe Cancer et de la Commission des affaires sociales)

L'accélération des innovations notamment en oncologie avec l'arrivée des thérapies ciblées ou d'immunothérapie offre des promesses formidables. Parallèlement, cette accélération d'accès des patients aux



médicaments innovants est en tension avec l'impératif de sécurité, le défi de la soutenabilité financière de notre système de ressource maladie et la réglementation européenne. Les politiques cherchent à maintenir cet équilibre du modèle français qui reste sans doute l'un des meilleurs au monde.

La France est au 4^{ème} rang pour les phases précoces au niveau européen mais avec encore plus de 200 jours nécessaires pour inclure le 1^{er} patient dans un essai clinique. **Alors comment rendre la France plus attractive en matière de phase précoce ?** La création d'une plateforme nationale pour les phases précoces par le LEEM et la mise en place du guichet Innovation et Orientation par l'ANSM sont des initiatives qui devraient faciliter l'accès à ces essais et accélérer les procédures réglementaires. Néanmoins, des limites persistent tant au niveau des moyens nécessaires à un bon fonctionnement des CPP qu'au niveau de la réglementation, complexe, qui n'offre pas de visibilité suffisante aux industriels.

LE CAS PARTICULIER DES MTI

Jean-Pierre Delord (Directeur général de l'Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole), **Christophe Massard** (Chef du DITEP à Gustave Roussy), **Ouzna Morali** (Directrice Médicale Europe Oncologie du laboratoire MSD), **Stéphane Vignot** (Conseiller Médical Essais Précoces/Innovation à l'ANSM).

Par rapport aux autres thérapeutiques en cancérologie, les MTI (Médicaments de Thérapie Innovante) apportent un niveau supplémentaire de complexité, scientifique, technique, logistique, et il faut saluer les efforts importants réalisés par les différentes autorités concernées qui vont permettre la mise en place rapide de ces essais. Pour les industriels et les promoteurs, il serait nécessaire de mieux identifier les centres qui pourraient développer ce type de traitement. Du côté de l'ANSM, les MTI regroupent des entités différentes, en particulier, les thérapies cellulaires et les thérapies géniques, pour lesquelles les enjeux en termes d'autorisation et de qualité, qui ne sont pas les mêmes, nécessiteront peut-être une nouvelle évaluation et l'élaboration de nouveaux référentiels.

Les MTI nécessitent un travail de fond et une coordination de la part de nous tous à l'échelle européenne, car nous sommes en compétition avec les Etats-Unis qui sont beaucoup plus rapides en termes d'autorisation et d'ouverture de ces études de phase I. C'est dans cette optique que l'ANSM a inclus les MTI dans le dispositif *Fast-Track*. De plus, les MTI seront couverts par la réglementation européenne des essais cliniques européens. ▲



INVESTIGATEURS ET INDUSTRIELS : VRAIE VIE DES PHASES PRÉCOCES

Modération : **Fabrice Barlesi** (Directeur Médical de la recherche clinique à Gustave Roussy)



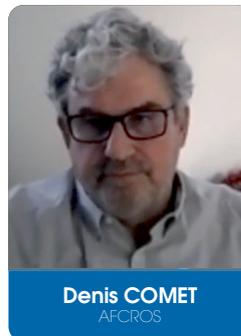
→ INTERVENANTS

- **Denis Comet** (Président de l'Association Française des CROs-AFCROS) ;
- **Franck Morschhauser** (Président du LYSA, Hématologue au CHRU de Lille) ;
- **David Pérol** (Directeur Recherche Clinique Innovation au Centre Léon Bérard) ;
- **Nathalie Varoqueaux** (Directrice Médicale du laboratoire Amgen).

COMMENT CETTE CRISE A-T-ELLE ACCÉLÉRÉ EN PARTIE LES ÉCHANGES DIGITAUX ?

Denis Comet (Président de l'Association Française des CROs-AFCROS)

La pandémie de Covid-19 a été un accélérateur d'un certain nombre de processus en particulier dans le cadre de la recherche clinique avec la dématérialisation des échanges, notamment la signature électronique contractuelle, et a induit une réflexion sur des chantiers plus complexes, comme par exemple le suivi et le *monitoring* des données-source à dis-



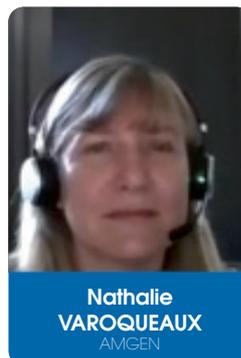
Denis COMET
AFCROS

tance, avec une position encore réservée de l'EMA et des instances réglementaires. La question du *remote monitoring* par visio-conférence se pose pour tous les centres qui n'ont pas de dossiers cliniques accessibles à distance. L'objectif que nous avons tous

est d'accélérer la mise en œuvre des études pour que la France et les investigateurs soient bien placés en termes d'attractivité, tout en conservant un niveau de qualité identique voire meilleur.

Nathalie Varoqueaux

(Directrice Médicale du laboratoire Amgen)



Nathalie VAROQUEAUX
AMGEN

Chez Amgen, les contrats sont signés dans 90 % des cas à l'aide de signatures électroniques et nous avons l'objectif d'atteindre 100 % pour gagner en efficacité.

La dématérialisation est en marche pour un grand nombre



de *process*, et cette période de Covid a été un accélérateur, parmi lesquels la dématérialisation du consentement éclairé et la mise en place de circuits « *Direct to Patient* » qui nous permettent de faire parvenir directement les drogues au domicile du patient. C'est un vaste chantier sur lequel nous devons travailler collectivement.



Franck Morschhauser
(Président du LYSA,
Hématologue au CHRU de
Lille)

La situation sanitaire actuelle et en particulier le premier confinement ayant supprimé les visites sur site et les échanges de visu, nous a contraint au sein du LYSA, à adopter rapidement le télétravail pour un grand nombre de nos activités et réduire considérablement le *monitoring* de nos essais. Au-delà de la problématique de l'accès informatique autorisé par les CHU ou les centres académiques qui est loin d'être automatique, il reste un nombre non négligeable de centres qui utilisent exclusivement des dossiers papiers avec un grand nombre de données sources pour les examens complémentaires difficilement accessibles. Pendant cette période de Covid, notre activité de phase précoce en oncohématologie a été à peu près maintenue mais nous avons dû pratiquer la téléconsultation pour le suivi d'un grand nombre de patients. Et les difficultés dans ce contexte ont été que les suivis par téléconsultation ou encore les retards de consentement ou d'amendement ont été considérés et enregistrés par les CROs comme des déviations majeures au protocole. Pour le *monitoring* à distance, il faudrait peut-être retenir quelques items clés seulement, et une réflexion sur cette question est actuellement menée par le LYSA.



David Pérol (Directeur
Recherche Clinique
Innovation au Centre Léon
Bérard)

La communication entre les différents acteurs impliqués dans ces essais cliniques est un point essentiel sur lequel nous devons travailler dans un environnement, administratif, technique, qui se complexifie avec une multiplication des interlocuteurs.

COMMENT AMÉLIORER LA COLLABORATION CROS, INVESTIGATEURS ET INDUSTRIELS ?

Denis Comet (Président de l'Association Française des CROs-AFCROs), **Franck Morschhauser** (Président du LYSA, Hématologue au CHRU de Lille), **David Pérol** (Directeur Recherche Clinique Innovation au Centre Léon Bérard), **Nathalie Varoqueaux** (Directrice Médicale du laboratoire Amgen)

Les principaux écueils rencontrés en termes de collaboration entre CROs, investigateurs-promoteurs et industriels, notamment pour les essais de phase précoce sont liés à plusieurs facteurs, en particulier la multiplication des personnes impliquées qui complexifie la communication et la coordination, le *turn-over* des équipes des CRO ou encore le nombre croissant de tâches réglementaires qui pourraient être en partie dématérialisées. Et la crise du Covid nous a montré qu'il est possible de fonctionner différemment et d'envisager des solutions alternatives pour continuer à produire un travail de qualité.

Au-delà des outils, la collaboration entre CROs, industriels et centres investigateurs, pourrait être améliorée par une **simplification des procédures** : pour exemple, réfléchir en amont au choix des prestataires les plus adaptés à l'essai, désigner un seul interlocuteur clé du promoteur, notamment lorsqu'il s'agit d'un essai de phase précoce, limiter le nombre d'intervenants et d'interlocuteurs pour une même étude, travailler en flexibilité avec des procédures communes, envisager des ARCs dotés de compétences spécifiques en oncologie et leur permettre de se concentrer sur la mission prioritaire qu'est la collecte de données de qualité et la réponse à des aspects pratiques qui concernent les patients et les traitements en cours d'évaluation, plutôt que la gestion de questions réglementaires et logistiques. Ces questions réglementaires sont néanmoins importantes car les règles des protocoles doivent être strictement respectées pour des raisons de contrôle notamment en cas d'inspection ou d'audit, et en particulier dans les essais cliniques précoces qui évaluent des traitements innovants. **La coordination à tous les niveaux et entre tous les acteurs, CRO, promoteur, centre investigateur et maison-mère est un autre point essentiel qu'il faut renforcer.**

Il existe de nouvelles options de *monitoring* ou de méthodologie, comme le *remote monitoring*, le *risk-based monitoring* ou le *Quality By Design*, qui permettent de simplifier cette étape, d'obtenir des bases de données, fiables et de qualité et de réduire les coûts.

FORMAT
VIRTUEL

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

- ... Les RGPD sont une autre source de complexification des essais cliniques, en particulier des essais de phase précoce, pour lesquels un des objectifs prioritaires est l'obtention rapide des données, et leur prise en compte dans les documents actuels de la recherche clinique n'est toujours pas effective.

Une réflexion commune pourrait être initiée par le groupe *Transcelerate* avec les CROs, les académiques, les agences et les associations de patients afin d'envisager des solutions qui permettent d'harmoniser et de simplifier les *process*, et ainsi accélérer la recherche et le développement clinique dans le domaine pharmaceutique. ▲



APPEL À PROJETS ACADÉMIQUES INCa ET MOLÉCULES INNOVANTES : OÙ EN SOMMES-NOUS ?

L'implication de l'INCa dans les appels à projets est un atout pour les investigateurs, car elle favorise le développement de projets innovants, parfois dans des indications non encore explorées, et renforce l'attractivité des sites français de phase précoce.

Modération : **Antoine Italiano** (Chef des Unités Etudes phases précoces et sarcome à l'Institut Bergonié (Bordeaux) et Responsable du nouveau programme de Médecine de Précision à Gustave Roussy (Villejuif))

→ INTERVENANTS

- **Laetitia Gambotti** (Responsable du Département Recherche Clinique, INCa) ;
- **Marisol Urbietta** (Directrice Médicale Oncologie du laboratoire AstraZeneca) ;
- **Benoît You** (Oncologue Médical, HCL Lyon).

Laetitia Gambotti (Responsable du Département Recherche Clinique, INCa)

Les CLIP², centres de phase précoce labellisés par l'Institut National du Cancer, constituent la pierre angulaire de ces appels à projet avec une 3^{ème} labellisation des CLIP² pour la période 2019-2024. Cette labellisation vise à :

- faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients en s'appuyant sur un réseau organisé, capable de proposer à l'ensemble des patients en France un accès à des essais cliniques de phase précoce ;

- renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger ;
- améliorer la qualité des essais cliniques de phase précoce adultes et pédiatriques en France et en augmenter le nombre ;
- valoriser la recherche clinique académique en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques ;
- proposer des essais cliniques de phase précoce aux patients identifiés dans des programmes de criblage moléculaire.

Le programmeur et l'opérateur de cette labellisation est l'INCa. Ce programme bénéficie d'un cofinancement de l'INCa et de la Ligue Contre le Cancer, et 16 CLIP² ont été labellisés sur tout le territoire (Figure 1).

Depuis la première campagne de labellisation en 2010, le nombre de nouveaux essais cliniques de ...

Figure 1

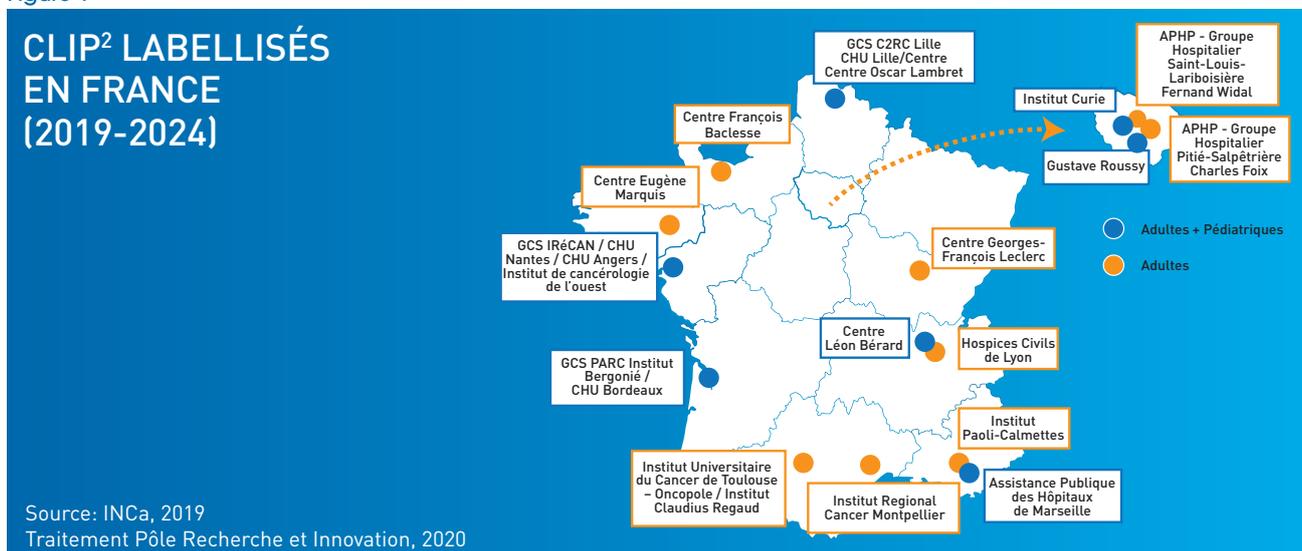
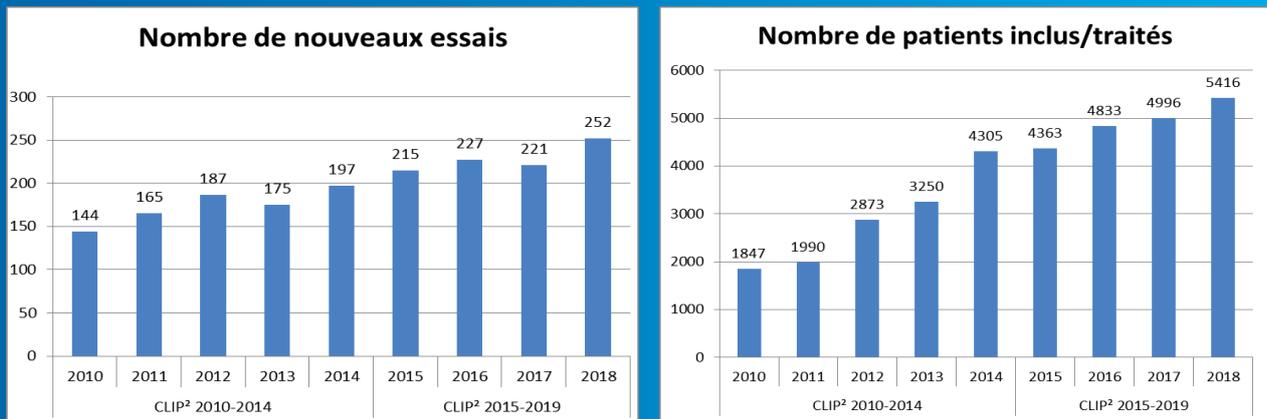




Figure 2

EVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DES CLIP² (2010-2018)

Source: INCa, 2019 – Traitement Pôle Recherche et Innovation, 2020



phase précoce ouverts chaque année au sein des CLIP² et le nombre de patients inclus dans ces essais sont en constante augmentation (Figure 2).

L'appel à projets molécules innovantes réalisé dans le cadre d'un partenariat public-privé

depuis 2011, est organisé en plusieurs étapes : sélection des molécules par un comité d'experts indépendants, appel à projets réservé aux CLIP², évaluation des projets, sélection définitive des projets par l'INCa (cofinancement par la Fondation ARC) et lancement de l'étude (rédaction du protocole, conventions industriels - CLIP² et INCa-CLIP²), fourniture du médicament et de demande pharmacovigilance.

Depuis 2011, le budget engagé par l'INCa pour ces appels à projets a dépassé les 15 millions d'euros dont 5,5 millions de cofinancement par la Fondation ARC, soit 15 appels à projets, 29 molécules et la participation de 8 industriels. Au total, 18 des 23 essais sélectionnés ont démarré, et 479 patients ont bénéficié d'un traitement dans le cadre de ces appels à projets molécules innovantes. Ce partenariat multiple entre les industriels, l'INCa, les CLIP² et la Fondation ARC constitue une opportunité pour développer et mettre à la disposition des patients des molécules innovantes.

Marisol Urbieta (Directrice Médicale Oncologie du laboratoire AstraZeneca)

Cette collaboration entre l'INCa, les industriels et



les équipes académiques d'experts au niveau national est une vraie opportunité en termes d'attractivité de la France. Pour les industriels, il est important de pouvoir mettre à la disposition des experts et des patients nos *pipelines* via des études précoces dans différentes indications.

Ces développements cliniques précoces peuvent aussi constituer des opportunités en suggérant de nouvelles pistes de réflexion et inciter à une nouvelle marche à suivre.

Benoît You (Oncologue Médical, HCL Lyon)

Parmi les 9 études académiques de phase précoce promues par les Hospices Civils de Lyon, 2 sont issues d'un appel à projets molécules innovantes de l'INCa : l'essai ENDOLA mené avec AstraZeneca avec l'association cyclophosphamide métronomique-metformine-olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, dont les résultats devraient être communiqués en 2021, et une étude d'immunothérapie dans les cancers gastriques en réponse à un appel d'offres Roche 2019.



La simplicité du *process* d'appels à projets, la liberté (conception, conduite de l'essai) de proposer un projet dont l'évaluation est basée avant tout sur la qualité scientifique, la possibilité pour de jeunes investigateurs de s'impliquer



Antoine ITALIANO
INSTITUT BERGONIE / GUSTAVE ROUSSY



Laetitia GAMBOTTI
INCa



Marisol URBIETA
ASTRAZENECA



Benoit YOU
HCL LYON

... dans des projets de ce type et le bénéfice potentiel pour les patients sont des points forts qu'il faut souligner. En revanche, ces appels à projets représentent une masse de travail spécifique (étapes réglementaires, aspects budgétaires), considérable, qui peut



Antoine ITALIANO
INSTITUT BERGONIE /
GUSTAVE ROUSSY

impliquer la nécessité d'une aide extérieure par une structure ou une personne formée et experte dans la réalisation de ce type d'études. Dans ce contexte d'appel à projets, l'obtention auprès des industriels d'informations complémentaires sur la molécule concernée et/ou de financements supplémentaires n'est pas toujours facile. La question du promoteur le plus adapté (CLIP ou groupe coopérateur) pour l'étude et la sélection des centres peuvent aussi se poser. ▲

→ DISCUSSION

Ces appels à projets concernent souvent des molécules provenant de laboratoires pharmaceutiques de grande taille ; qu'en est-il des Biotechs ?

Laetitia Gambotti. « Il n'y a pas de freins vis-à-vis des Biotechs ; elles peuvent contacter l'INCa qui pourra leur proposer des appels à projets avec leurs molécules. Il faut ensuite qu'ils soient en capacité de répondre aux besoins qu'implique ce process. »

Les financements de l'INCa et de l'ARC concernent la prise en charge du coût de l'essai mais pas celles des études ancillaires. Or, ces études s'avèrent de plus en plus importantes au cours des phases précoces pour préciser le mécanisme d'action des médicaments. Quelles sont les possibilités des investigateurs dans ce contexte ?

Laetitia Gambotti. « L'INCa a mis en place les PRT-K qui sont des dispositifs de financement de programmes de recherche translationnelle cofinancés par l'INCa et la DGOS. Les résultats d'une étude menée par l'INCa ont d'ailleurs montré que les PRT-K déposés pour des essais cliniques financés, en cours, avec des recueils de données cliniques standardisées, obtenaient plus souvent un financement que les autres PRT-K. »



QUELLE PLACE DE LA GÉNOMIQUE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE PRÉCOCE ?

La génomique a pris une place fondamentale dans les traitements des cancers et le Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025 a été mis en place afin de permettre à tous les patients atteints d'un cancer métastatique de bénéficier d'un profilage moléculaire de la tumeur. Le PFMG a été abordé au cours de cette session par deux intervenants avec la vision d'un industriel, Toufik Bendahmane, et la vision de la responsable de ce projet ambitieux, Frédérique Nowak.

Modération : **Christophe Le Tourneau** (Chef du département d'Essais Cliniques de phases précoces à l'Institut Curie)

FORMAT
VIRTUEL

→ INTERVENANTS

- **Toufik Bendahmane** (Directeur Médical Oncologie du laboratoire Roche) ;
- **Frédérique Nowak** (Responsable adjointe de la coordination du Plan France Médecine Génomique 2025).



Frédérique NOWAK
FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

Frédérique Nowak

(Responsable adjointe de la coordination du Plan France Médecine Génomique 2025)

Le PFMG a été lancé en 2016 afin d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins des patients, de permettre un accès équitable au séquençage du génome complet en pratique clinique, d'abord pour les maladies rares et les cancers puis

dans un second temps pour les maladies communes. Pour être opérationnel, le PFMG nécessite la mise en

→ DISCUSSION

Quel est le délai de rendu des résultats dans une pré-indication cancer métastatique ?

Frédérique Nowak. « les organisations se mettent en place actuellement mais les plateformes s'étaient engagées à rendre à terme les résultats dans un délai de six semaines. »

Pourquoi seuls les patients métastatiques sont concernés ?

Frédérique Nowak. « pour le moment, les deux plateformes PFMG n'ont pas la capacité de prendre en charge tous les patients dès le diagnostic. De plus, la question du bénéfice d'une analyse très exploratoire *versus* une analyse ciblée doit être posée. »

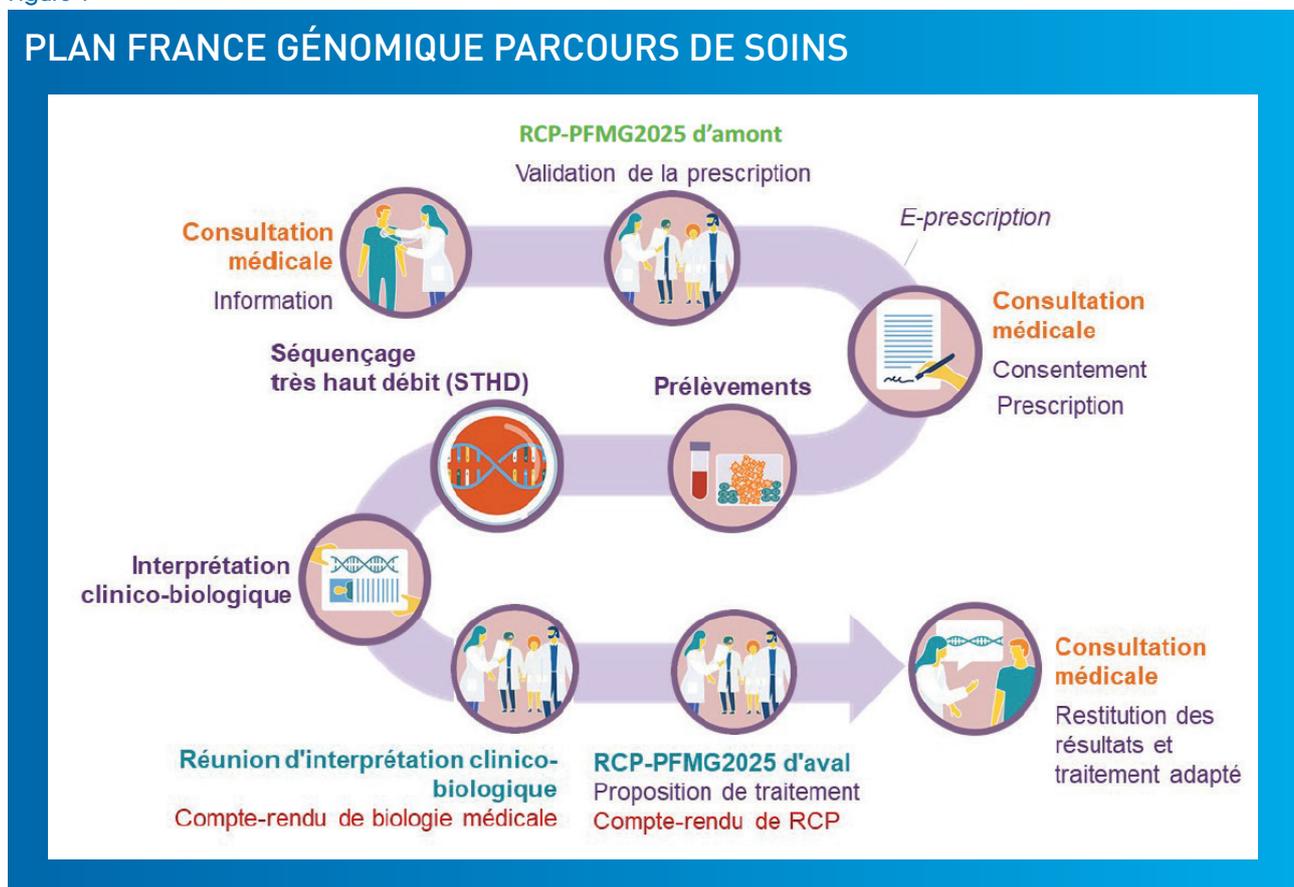
place d'un parcours de soins des patients et d'infrastructures dédiés (séquençage, analyse et stockage des données...).

- À ce jour, les deux plateformes de séquençage opérationnelles, SEQOIA à Paris pour les régions Nord et Ouest et AURAGEN à Lyon pour les régions Sud et Est, doivent prendre en charge toutes les pré-indications du plan et permettre un accès à tous les patients en France, et elles s'inscrivent dans le parcours des patients et les réseaux de soins existants.
- Pour les maladies rares, elles réalisent un séquençage du génome complet constitutionnel et pour les cancers, il peut s'agir de séquençage de très haut débit, de séquençage du génome tumoral complet ou de l'exome tumoral, de RNAseq tumoral et/ou de l'analyse du génome complet constitutionnel.
- Les patients qui peuvent être adressés au PFMG doivent remplir une des **61 pré-indications (51 pour les maladies rares, 2 pour l'oncogénétique et 8 pour la cancérologie)** qui ont été définies et validées par un groupe de travail piloté par la Haute Autorité de Santé [<https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place>], avec 17 000 patients attendus atteints de maladies rares et 13 000 patients atteints de cancer (tumeurs solides ou hémopathies malignes). Le nombre de patients

devrait augmenter une fois que tous les types de prélèvements, congelés ou inclus en paraffine, pourront être traités par les plateformes. Le parcours médical générique des pré-indications avant et après le séquençage est décrit dans la **figure 1** : structuration et mise en place de RCP-PFMG2025 spécifiques en amont pour valider la prescription et en aval pour proposer des traitements adaptés, recueil du consentement des patients atteints de cancer (séquençage complet constitutionnel), organisation des circuits des prélèvements tissulaires normaux et tumoraux.

Le séquençage du génome tumoral effectué à visée thérapeutique peut révéler la présence de variants constitutionnels dans des gènes de prédisposition aux cancers. Aussi, les consentements du PFMG permettent d'envisager ce type de situation. Des circuits spécifiques doivent être mis en place pour délivrer au patient une information éclairée et de qualité au moment de la prescription du séquençage et être en mesure de les accompagner en cas de découverte d'une prédisposition héréditaire au cancer. Un groupe de travail mis en place dans cette optique avec des représentants des deux plateformes, des membres du groupe Génétique et Cancer et des patients porteurs

Figure 1





...



**Christophe
LE TOURNEAU**
INSTITUT CURIE

des pré-indications, a réalisé un document de bonnes pratiques et de recommandations consultable sur le site du PFMG (<https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/documentation>).

Au 30 octobre 2020, 2 159 prescriptions avaient été validées en RCP-FMG d'amont pour des maladies rares (n = 1 701) et des cancers (n = 458), et les données sur les derniers mois témoignent d'une accélération de l'activité des plateformes.

Le PFMG vise, d'une part, à faciliter l'accès des patients atteints de cancer à des traitements adaptés aux caractéristiques de leur tumeur, qu'il s'agisse de

molécules en développement clinique ou de molécules disposant déjà d'une AMM dans une indication donnée, et d'autre part, à permettre la réutilisation des données par le PFMG pour des projets de recherche au sein d'une infrastructure dédiée.

Toufik Bendahmane (Directeur Médical Oncologie du laboratoire Roche)

Depuis plusieurs années maintenant, de nombreuses molécules ont été approuvées par la FDA dans les cancers sur la base d'un diagnostic génomique : les thérapies ciblées et plus récemment les traitements d'immunothérapie (charge mutationnelle, statut MSI). Malgré tout, les défis restent importants, notamment du fait de l'explosion des données médicales avec près de 12 000 essais cliniques en Europe en 2019 et environ 6 000 recommandations et consen-

...

→ DISCUSSION

Pour vous, industriels, l'accès au séquençage tumoral est-il un critère de choix des centres pour les essais cliniques précoces ?

Toufik Bendahmane. « Le choix des centres repose plutôt sur l'expérience et la qualité du centre, et une première étape de faisabilité est souvent réalisée pour vérifier le volume patient et les capacités de recrutement. Cependant, le séquençage avec l'utilisation de panels plus larges va devenir un critère de sélection de plus en plus important car les essais sont de plus en plus ciblés sur des altérations biologiques précises (par exemple, les altérations de NTRK rencontrées dans moins de 1 % des cancers). Dans cette optique, le PFMG pourrait permettre d'apporter une certaine équité sur l'ensemble du territoire. »

Des traitements ont été approuvés par la FDA sur la base de l'existence d'une anomalie moléculaire ou d'une signature ; peut-on espérer que ces médicaments bénéficient d'une AMM en France ?

Toufik Bendahmane. « L'évolution de la recherche clinique est de plus en plus rapide, un certain nombre de points de blocage (absence de comparateur, faibles effectifs limitant la possibilité de faire des études randomisées, valeur pronostique/prédictive du biomarqueur inconnue) ralentissent considérablement les AMM de certains médicaments et les patients concernés ne peuvent avoir accès en France à ces traitements innovants

(exemple de l'immunothérapie dans les tumeurs MSI métastatiques ou du larotrectinib dans l'indication pan tumeur chez l'adulte). D'autres pays européens comme l'Allemagne proposent des accès conditionnels : la nouvelle drogue peut être prescrite, les données de vraie vie sont colligées et analysées et un rapport doit être rendu après quelques années d'utilisation. »

PFMG : qu'en est-il de l'accès aux données ?

Frédérique Nowak. « Cette question est un des axes majeurs du PFMG qui n'est pas encore opérationnel. L'objectif est de mettre en place un collecteur analyseur de données (CAD) qui centralise l'ensemble des données afin qu'elles puissent être mises à la disposition des chercheurs pour des projets de recherche. »

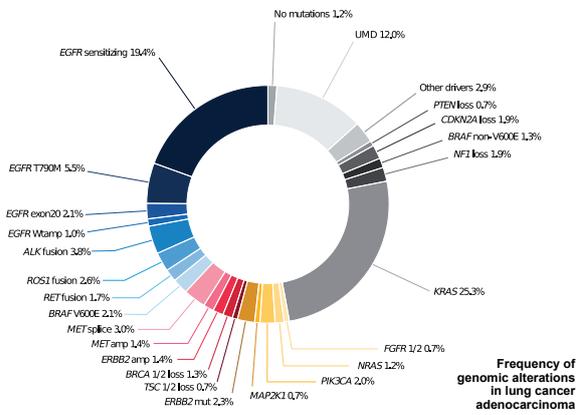
Est-il envisagé à plus ou moins long terme d'autoriser le séquençage sur les tissus inclus en paraffine ?

Frédérique Nowak. « Même si pour l'instant le PFMG ne traite que les tissus congelés pour des raisons de qualité, il est prévu à l'avenir de pouvoir utiliser aussi des prélèvements inclus en paraffine, qui garantira une équité d'accès des patients. Le centre de référence et d'expertise CReFIX, travaille pour améliorer les protocoles de laboratoire, obtenir une meilleure sensibilité et pouvoir utiliser tous les modes de prélèvements. Le CReFIX devrait rendre ses conclusions courant 2021. »

Figure 2

THE PARADIGM SHIFT ON DISEASES ARE BEING DEFINED, INFORMED BY IN-DEPTH CHARACTERIZATION OF TUMOR GENOMIC ALTERATIONS

From traditionally diagnosed to molecular subtypes...



Source: Shames, D.S. and Wistuba I.I. (2014) *J Pathol* 232:121–33.; Jordan, E.J., et al (2017) *Cancer Discov* 7(6):1–14; FDA Press Release 16 June 2020 "FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors"

From tumor-type to tumor-agnostic treatment

On the other hand, cancer therapies are shifting treatments based on **organ-directed therapy** to those based on **specific genomic alterations** common across multiple cancer types.

Tumor-agnostic therapies target specific genomic anomalies or molecular features regardless of tumor site of origin.

Examples of such therapies are:

- Larotrectinib and entrectinib that target NTRK fusions in solid tumors
- Pembrolizumab that targets microsatellite instability-high (MSI-H)* or mis-match-repair-deficiency (dMMR) or tumor mutation burden (TMB)* in solid tumors

* only approved in the US

... sus publiés au cours de ces 5 dernières années, qui complexifient les décisions en pratique clinique.



De nouvelles approches sont donc nécessaires pour pouvoir utiliser et traiter toutes ces données qui s'accumulent et améliorer la prise en charge des patients, et ceci est d'autant plus important que la recherche clinique reste un processus long et coûteux. Les progrès dans la compréhension de la biologie tumorale ont permis de faire des avancées significatives dans le traitement des cancers. Pour exemple (Figure 2), l'identification de plusieurs cibles thérapeutiques actionnables dans les cancers bronchiques a permis de décrire différents sous-types tumoraux avec, pour chacun, des thérapies ciblées spécifiques en regard, et certaines anomalies génomiques retrouvées dans différents types de cancer ont permis des agréments pan tumeurs (par exemple, l'immunothérapie dans les tumeurs MSI). Par ailleurs, les essais *Basket* et *Umbrella* qui se multiplient sont riches d'enseignements avec des résultats, qui obtenus dans des délais rapides, peuvent conduire à un accès direct au médicament (par exemple, le vemurafenib dans la maladie Erdheim-Chester, l'essai CUPISCO dans les cancers d'origine inconnue, l'essai pan tumeur

TAPISTRY où le traitement est guidé par l'anomalie moléculaire identifiée). Mais à ce jour, les essais cliniques ne sont plus suffisants et les essais de vraie vie ou de vie réelle peuvent permettre de répondre à d'autres questions. Sauf que les bases de données restent souvent locales, rétrospectives, incomplètes et difficiles d'accès. Un effort collectif impliquant les patients, les payeurs, les autorités de santé, les régulateurs, les gouvernements et les professionnels de santé, est nécessaire pour mettre en place les infrastructures cliniques, technologiques et administratives nécessaires pour améliorer la recherche clinique et aboutir à une amélioration de la prise en charge des patients. ▲

LUTTER ENSEMBLE CONTRE LE CANCER

Boehringer Ingelheim vous accompagne et s'investit durablement en oncologie pour améliorer la santé et la qualité de vie de vos patients en plaçant la R&D et la collaboration avec la communauté scientifique au cœur de ses priorités.



20-0598 – 08/2020 – Boehringer Ingelheim France S.A.S.





ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE : LA DIFFICULTÉ DU CONTINUUM ENTRE LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE, L'ACCÈS PRÉCOCE ET L'ACCÈS FINAL DES INNOVATIONS EN FRANCE...

COMMENT AMÉLIORER LES CHOSES POUR LES INNOVATIONS EN ONCOLOGIE ?

Débat animé par : **Jean-Yves Blay** (Président d'UNICANCER, Président de l'association SCOPP et Directeur Général du Centre Léon Bérard)

→ INTERVENANTS

- **Lotfi Boudali** (Directeur Médicaments Oncologie-Hématologie à l'ANSM) ;
- **Christophe Durand** (Directeur Général du laboratoire BMS et Président de Celgene) ;
- **Françoise Degos** (Vice-Présidente de la Commission de la Transparence à la HAS - Hépatologue, anciennement à l'hôpital Beaujon en charge du programme Carcinome Hépatologie-Cellulaire) ;
- **Laure Guérault-Accolas** (Patiente et fondatrice de Patients en Réseaux : communauté cancer du sein, du poumon, gynécologie et tout récemment colorectal) ;
- **Mathilde Grande** (Cheffe du Service Evaluation des Médicaments à la HAS) ;
- **Laurent Petit** (Direction des Accès au Marché, LEEM).



Lotfi BOUDALI
ANSM

dans le domaine de la cancérologie et de l'hématologie, et ce chiffre devrait progresser cette année. La maîtrise des délais d'évaluation pour ces situations particulières reste un enjeu important de l'agence, en particulier dans le domaine des médicaments de thérapie innovante, de thérapie génique

et de thérapie cellulaire, et c'est un point qui pourrait renforcer l'attractivité de la France.

La réforme historique de ce dispositif annoncée en août dernier qui devrait être mise en application au 1^{er} juillet 2021, permettra, dans des délais très contraints, une double évaluation en parallèle par l'ANSM pour l'évaluation du rapport bénéfice risque et par l'HAS pour la réflexion sur la place du nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique.

QUELLES AVANCÉES POUR L'ACCÈS PRÉCOCE AUX NOUVEAUX MÉDICAMENTS VIA LES ATU, LES ATU D'EXTENSION ET LES ACCÈS COMPASSIONNELS ?

Lotfi Boudali (Directeur Médicaments Oncologie-Hématologie à l'ANSM)

Les essais de phase précoce font partie des dispositifs qui permettent l'accès à des médicaments innovants. Viennent ensuite les ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et les ATU d'extension, les RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) qui sont un système propre à la France, et l'autorisation de mise sur le marché. En 2019, l'agence a octroyé 20 ATU de cohorte (30 % d'ATU d'extension), essentiellement

LES ATU, UNE OPPORTUNITÉ RECONNUE PAR LES INDUSTRIELS

Christophe Durand (Directeur Général du laboratoire BMS et Président de Celgene)

Le système d'ATU mis en place depuis plusieurs années, est un dispositif qui présente beaucoup d'avantages parmi lesquels, l'accès anticipé à des molécules ou à des stratégies thérapeutiques innovantes, pour des patients souvent atteints de maladies graves et/ou rares et en impasse thérapeutique.

Pour les cliniciens, les ATU permettent de « manier » des nouveaux traitements dont l'utilisation peut être parfois assez technique et d'en acquérir une certaine ...

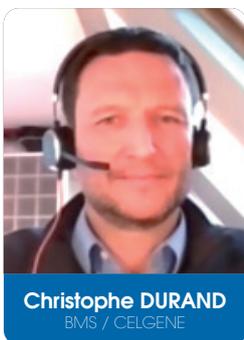


→ DISCUSSION

Quel est l'impact des données de vraie vie (*Patient Expanded Access Program*) sur le délai d'accès des patients à un médicament ?

Lofti Boudali. « La collecte de données sur les premières années d'utilisation d'une nouvelle molécule est précieuse pour donner une lisibilité à tous les acteurs impliqués, de ce qui se passe dans la pratique (aspects pratiques, données complémentaires d'efficacité et de sécurité). »

...



Christophe DURAND
BMS / CELGENE

expérience avant leur mise sur le marché.

Pour les industriels, les ATU sont un moyen de générer des données de vraie vie, à un stade précoce de la vie du médicament, mais aussi de synchroniser la mise à disposition de ces thérapeutiques avec

d'autres pays et d'être ainsi compétitif en termes d'accès précoce. La soumission des ATU s'est considérablement complexifiée au fil du temps et nous espérons que cette nouvelle réforme qui a fait l'objet d'échanges de qualité entre les différentes parties (ANSM, industriels, HAS), va permettre de simplifier la lisibilité et la prévisibilité du dispositif dans les différentes situations (RTU, ATU de cohorte, ATU nominative, ATU d'extension, post-ATU et post-AMM). Beaucoup d'autres questions restent posées notamment sur les aspects financiers (remises, régulation financière, recueil des données...).

LA PLACE DE L'HAS DANS LA NOUVELLE RÉFORME

Mathilde Grande (Cheffe du Service Evaluation des Médicaments à la HAS)

Cette réforme est une avancée intéressante dans la mesure où le dispositif prévu va permettre de positionner l'HAS très en amont dans la vie des molécules, de renforcer les liens HAS-ANSM, de donner très tôt aux industriels une visibilité sur les demandes de l'HAS et de progresser dès ce stade de développement dans la collecte de données. La simplification de ce dispositif avec, d'une part, les accès précoces et d'autre part, les accès compassionnels, est aussi un progrès.

PLAN D'ACTION DE LA HAS POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS INNOVANTS



Françoise DEGOS
HAS

Françoise Degos (Vice-Présidente de la Commission de la Transparence à la HAS - Hépatologue, anciennement à l'hôpital Beaujon en charge du programme Carcinome Hépatologie-Cellulaire) et **Mathilde Grande** (Cheffe du Service Evaluation des Médicaments à la HAS)



Mathilde GRANDE
HAS

L'HAS est une autorité publique indépendante qui évalue l'intérêt du remboursement des traitements par la solidarité nationale. Un nombre élevé de traitements innovants sont développés notamment en oncologie avec l'espoir de possibles guérisons de patients atteints de maladies considérées comme incurables. Au-delà de toutes les avancées que ces innovations représentent, le développement et les AMM de plus en plus précoces de ces molécules innovantes soulèvent de nouveaux enjeux méthodologiques et scientifiques auxquels l'HAS est confrontée. Pour exemple, la réévaluation va devenir une étape clé pour lever des incertitudes initiales avec des calendriers personnalisés en fonction des données et des profils des médicaments.

Le plan Médicament vise à envisager la prise en charge de traitements pour lesquels toutes les données ne sont pas encore disponibles et qui s'adressent à des patients atteints de maladie graves et/ou rares. Depuis 2018, l'HAS a souhaité pouvoir rendre des avis conditionnels avec un remboursement conditionné à la levée des incertitudes initiales, et ceci s'est concrétisé dans le décret du 25 août 2020. L'avis conditionnel est un SMR (Service Médical Rendu) conditionnel rendu dans des délais courts en présence de résultats intéressants mais précoces, avec une clause de revoyure par la Commission de la Transparence à court terme avec des résultats plus consolidés.

Le plan Médicament vise à envisager la prise en charge de traitements pour lesquels toutes les données ne sont pas encore disponibles et qui s'adressent à des patients atteints de maladie graves et/ou rares. Depuis 2018, l'HAS a souhaité pouvoir rendre des avis conditionnels avec un remboursement conditionné à la levée des incertitudes initiales, et ceci s'est concrétisé dans le décret du 25 août 2020. L'avis conditionnel est un SMR (Service Médical Rendu) conditionnel rendu dans des délais courts en présence de résultats intéressants mais précoces, avec une clause de revoyure par la Commission de la Transparence à court terme avec des résultats plus consolidés.

→ DISCUSSION

Au-delà de la survie globale, existe-t-il une réflexion sur d'éventuels critères de substitution ?

Françoise Degos. « L'HAS est tout à fait consciente qu'il existe différentes situations, avec des traitements de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne métastatiques pour lesquels la survie globale doit rester le critère déterminant, et d'autres situations avec des survies beaucoup plus longues, comme par exemple le myélome ou certains cancers du sein, pour lesquels une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) pourrait être délivrée avec des critères de substitution, en attente de données à plus long terme. »

Tous les médicaments peuvent-ils faire l'objet d'avis conditionnels ?

Mathilde Grande. « Les avis conditionnels ne sont pas liés à l'initiative d'un laboratoire mais ils sont décidés par la Commission de la Transparence, au moment de l'évaluation du dossier. »

Pour le plan Médicament, l'HAS a travaillé sur plusieurs axes :

- les accès précoces et l'obtention de données en vie réelle qui doivent être évaluées selon un protocole prédéfini par l'HAS et la Commission de la Transparence ;
- la transparence des données en vie réelle qui sont aujourd'hui disponibles en ligne sur le site de l'HAS et la réévaluation du médicament dès lors que de nouveaux résultats d'une étude en vie réelle demandée par la Commission de la Transparence sont disponibles. Un travail est en cours pour définir les fondamentaux des études en vie réelle et un guide devrait être bientôt publié ;
- l'amélioration des délais d'accès aux thérapies innovantes, avec l'élaboration d'un indicateur de délai en lien avec le LEEM disponible sur le site de l'HAS et actualisé tous les trois mois ;
- les procédures d'évaluation anticipée ou de *Fast-Tracking* (procédure d'instruction anticipée ciblée sur des médicaments au caractère « présumé innovant » et procédure de pré-dépôt de dossier pour les autres médicaments) avec des délais d'évaluation qui sont maintenant de l'ordre de 60 jours. L'HAS peut accompagner les laboratoires dans ce processus mais ces procédures restent encore peu utilisées par les industriels.



Laurent Petit (Direction des Accès au Marché, LEEM)

La concertation organisée pour la réforme de l'accès précoce s'est déroulée dans de bonnes conditions, avec la participation des différentes parties prenantes, en particulier, les industries du LEEM et les associations de patients, et

nous attendons maintenant les modalités d'application de cette réforme.

Il faut aussi souligner l'amélioration considérable des délais moyens d'évaluation des molécules qui ont bénéficié d'une ATU (de 180 à 130 jours) sans oublier les étapes ultérieures avant le véritable accès au marché. Aussi, le délai de 180 jours imposé par une directive européenne, entre la demande de remboursement et l'obtention du remboursement et du prix, semble un peu optimiste. La liste en sus reste un sujet de grande divergence entre l'HAS et le LEEM, le LEEM considérant que l'ASMR n'est pas un bon critère d'inscription à la liste en sus qui correspond à un mode de financement particulier, et que cet accès à la liste en sus devrait se fonder uniquement sur des critères économiques.

C'est un sujet complexe qui crée de vraies inégalités d'accès sur le territoire pour des traitements validés par l'HAS comme éligibles à la solidarité nationale et qui finalement, ne sont pas pris en charge financièrement (sauf si les fonds propres de l'hôpital le permettent).

Laure Guéroult-Accolas (Patiente et fondatrice de Patients en Réseaux : communauté cancer du sein, du poumon, gynécologie et tout récemment colorectal)

Des efforts de communication doivent être réalisés auprès des associations de patients et directement vers les patients à propos des nombreuses questions sur les spécificités de la recherche clinique, sur les essais cliniques, en particulier de phase précoce, et leur organisation : comment trouver les essais dont je pourrais bénéficier et où se déroulent-ils ? À qui s'adressent-ils ? Quels sont les critères d'inclusion ? Comment est structurée la recherche clinique et où sont les centres qui font des essais précoces ? Comment y accéder ? Où trouver des informations sur les essais ?

Les équipes de la Ligue contre le Cancer sont très actives dans cette démarche, avec de nombreux patients ...



Laure
GUÉROULT-ACCOLAS
PATIENTS EN RÉSEAUX

« relecteurs » qui travaillent sur les informations relatives à la recherche clinique afin de les rendre les plus compréhensibles possibles.

Au-delà de la maladie, les patients inclus dans un essai clinique confrontés à des difficultés multiples (changement d'équipe soignante, nouvelles

relations avec une équipe de cliniciens chercheurs, contraintes liées à l'essai), doivent être accompagnés tout au long de leur parcours de soins.

Dans la lignée de ce qui vient d'être dit, il est également difficile pour un patient d'entendre l'intérêt de certaines innovations, et de devoir constater qu'il n'y a pas accès. Un groupe de travail est prévu pour discuter de ces

questions avec les associations de patients et l'HAS. Par ailleurs, il est difficile pour les associations de patients d'approcher les patients inclus dans des essais cliniques ou traités en ATU. Or, il serait peut-être intéressant d'obtenir aussi leurs avis sur cette expérience de vie. ▲

→ DISCUSSION

Comment l'HAS se positionne-t-elle vis-à-vis des nouveaux designs, notamment les études Basket, qui permettent d'évaluer les effets de traitements chez un nombre très limité de patients en France ?

Françoise Degos. « Pour les essais *Basket*, il existe une difficulté pour déterminer la vraie frontière entre la recherche clinique, l'accès à l'innovation pour les patients et la prise en charge par la solidarité nationale. Il s'agit de médicaments qui présentent un intérêt potentiel, avec des effets qui ne sont pas encore démontrés. La Commission de la Transparence est consciente de ces situations complexes et mène actuellement une réflexion pour trouver des solutions viables, répondre aux besoins de visibilité des industriels et leur permettre de concevoir des essais de qualité, avec des données comparatives et un test compagnon validé. La validation et l'utilisation de tests compagnons sont nécessaires dans ces contextes et des méthodologies spécifiques, permettant de comparer l'efficacité de la molécule concernée aux traitements de référence, en réalisant par exemple des comparaisons historiques, pourraient être envisagées. »

Comment améliorer l'accès final en France aux médicaments innovants développés dans des études de phase II ou dans des études Basket, qui ont déjà fait l'objet d'un agrément outre-Atlantique voire en Europe mais pas en France ?

Françoise Degos. « Il s'agit généralement de nouveaux médicaments qui arrivent très précocement avec des données immatures et incomplètes qui ne permettent pas d'apprécier correctement leur intérêt au niveau scientifique et médical. Aujourd'hui, la seule réponse qui peut être donnée est celle d'une autorisation conditionnelle avec des questions posées par la Commission de la Transparence dans un délai fixé, et des réponses qui permettent d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité du médicament concerné. Pour les maladies très rares, la constitution de registres de qualité est une possibilité. »

Lotfi Boudali. « Nous sommes régulièrement confrontés à des situations rares ou ultra rares pour lesquelles il est difficile voire impossible de réaliser des essais cliniques. Ces situations posent un problème en termes de traitement des patients, de prise en charge du traitement et de collecte des données. Pour exemple, le projet SACHA, qui s'inscrit dans cette problématique, a été mis en place pour faciliter et sécuriser l'accès aux molécules innovantes des patients pédiatriques atteints de cancers, en encadrant les prescriptions hors AMM ou en ATU nominative ou de cohorte, à l'aide d'un suivi organisé des patients et d'une évaluation de l'efficacité et la tolérance des traitements en condition réelle d'utilisation. »



INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

Au cours de cette session, 5 *pitchs* ont été présentés concernant des projets sélectionnés en amont, centrés sur des innovations technologiques au service des essais cliniques.

Modération : **Stéphane Loze** (Responsable Partenariats, Angels Santé)
et **Jean-Philippe Spano** (Chef du service d'Oncologie Médicale, Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière)

→ INTERVENANTS

- **François Boissel** (Directeur Général de Nova Discovery) ;
- **Nozha Boujemaa** (Directrice Science et Innovation de Median Technologies) ;
- **Kourosh Davarpanah** (Co-fondateur et Directeur Général d'Inato) ;
- **Pierre Métral** (Chargé de Coordination du déploiement opérationnel de Deeplink Medical) ;
- **Paul de Villèle** (Responsable division *Med Pro Research* de Withings) ;
- **Jean-David Zeitoun** (Directeur Médical d'Inato) ;

COMMENT LA PLATEFORME MIRIO ACCÉLÈRE-T-ELLE L'ÉVALUATION ET LE SUIVI DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES ?



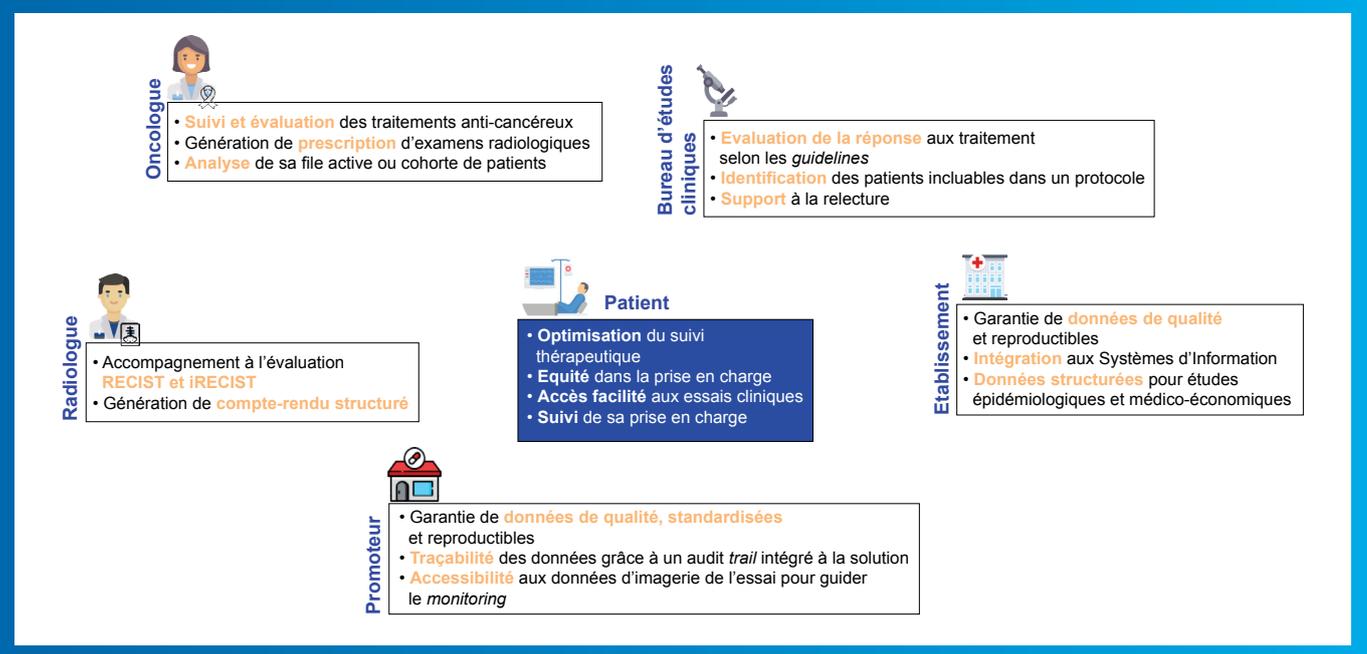
Pierre Métral (Chargé de Coordination du déploiement opérationnel de Deeplink Medical)

Deeplink Medical est une *start-up* lyonnaise, créée en 2014, éditrice de plateformes de télémédecine, qui a reçu le prix Unicancer de l'innovation

en 2019. Son objectif est d'assurer une collaboration ...

Figure 1

MIRIO : UNE PLATEFORME ONCOLOGIQUE MULTIFACE AU BÉNÉFICE DU PATIENT





... médicale structurée entre les différents professionnels de santé pour optimiser la prise en charge des patients. Cette *start-up* propose la plateforme MIRIO, conçue pour accompagner les professionnels de santé et les industriels dans le suivi des évaluations des tumeurs solides des patients en leur permettant de disposer en temps réel des données structurées d'imagerie, dans un contexte d'essais cliniques ou en routine (Figure 1). Tous les acteurs qui interviennent dans la prise en charge du patient ont un portail dédié sur la plateforme MIRIO, simple d'utilisation, avec différents espaces au service des oncologues, des radiologues, de l'établissement, et du bureau d'études cliniques et du promoteur. Cette plateforme s'intègre à tous les systèmes d'information des établissements de santé et génère des données structurées pour des études épidémiologiques ou médico-économiques. Les données sont accessibles en temps réel et un audit intégré permet une traçabilité complète des informations.

Cette plateforme MIRIO apporte aux centres et aux acteurs de santé impliqués en cancérologie, aux personnes impliquées dans la recherche clinique en oncologie, aux patients et aux promoteurs :

- des évaluations radiologiques précises et homogènes ;
- l'assurance qualité d'un recueil de données standardisées et structurées ;
- une réduction des risques d'erreurs des sites investigateurs lors de l'évaluation tumorale ;
- un encadrement et une traçabilité complète des données avec un audit *trail* intégré à la solution (*GPC compliant*) ;
- un portail promoteur permettant la gestion à distance des données d'évaluation et d'imagerie pour tous les sites investigateurs ;
- la mise à disposition sans délai des données d'évaluation tumorale des sites investigateurs permettant leur *monitoring* à distance ;
- une exploitation immédiate des données statistiques de l'essai sur la base de la mesure de la réponse au traitement ;
- une solution intégrée de transfert de fichiers DICOM pour favoriser une relecture centralisée ;
- une attractivité des établissements et un potentiel de recrutement accéléré ;
- et au final, une facilité d'accès pour les patients aux essais cliniques avec une équité de prise en charge.

Des contrats ont été passés avec le Centre Léon Bérard (Lyon), site pilote de ce projet, l'institut Bergonié (Bordeaux) et le Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand).

→ DISCUSSION

Cette plateforme inclut-elle le TEP-scan ?

[Pierre Métral](#). « La plateforme MIRIO peut intégrer et gérer les données de TEP-scan si les critères d'évaluation associés sont les critères RECIST et iRECIST. Nous avons en effet débuté cette plateforme avec les critères RECIST et iRECIST mais nous prévoyons d'intégrer d'autres critères d'évaluation. »

Avez-vous un logiciel intégré de lecture qui permette une évaluation des clichés en direct ?

[Pierre Métral](#). « Un *viewer* a été intégré à la plateforme pour permettre aux radiologues de réaliser leur évaluation radiologique, directement via la plateforme et d'exporter automatiquement les données pour éviter une double saisie, faciliter la saisie des données et prévenir les risques d'erreurs liées à la saisie manuelle des informations. »

Comment fonctionne le *business modèle* ?

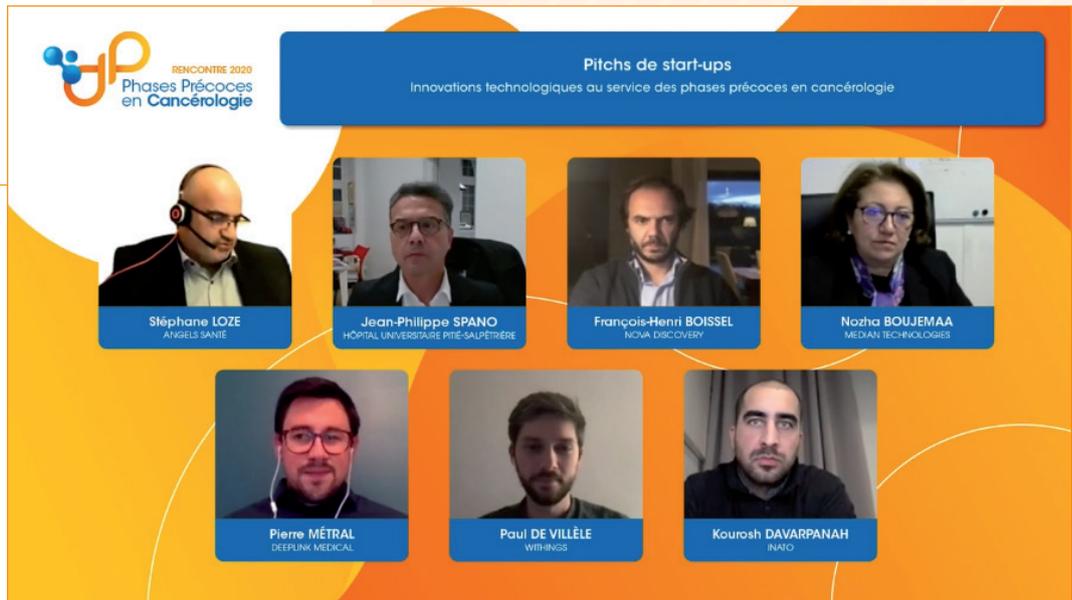
[Pierre Métral](#). « Pour l'utilisation de la plateforme en routine, les établissements souscrivent un abonnement. Dans un contexte de développement clinique, le montant de l'abonnement varie en fonction du nombre d'essais cliniques académiques ou à promotion industrielle. »

Est-il possible d'intégrer des données biologiques sur cette plateforme ?

[Pierre Métral](#). « Un module différent destiné à intégrer d'autres données comme les données biologiques, les biomarqueurs, les examens cliniques a été développé mais n'est pas encore accessible. »

Comment assurez-vous la confidentialité des données patients ?

[Pierre Métral](#). « Les données générées au sein d'une institution restent la propriété de chaque établissement et ne sont partagées qu'avec les personnes en charge des essais cliniques. Les promoteurs, via leur portail dédié, ont accès à un module de données complètement anonymisées pour rester conforme à tous les prérequis réglementaires. »



COMMENT UNE PLACE DE MARCHÉ [OU MARKETPLACE] METTANT EN RELATION SITES HOSPITALIERS ET SPONSORS PEUT ACCÉLÉRER LE RECRUTEMENT DE PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES ?

Jean-David Zeitoun (Directeur Médical d'Inato)



Jean-David ZEITOUN
INATO

Inato est une place de marché qui met en relation les sites hospitaliers et les *sponsors* pour accélérer le recrutement des patients dans les essais cliniques. Malgré les améliorations récentes opérées par les *sponsors* sur le choix des sites pour assurer le recrutement des patients, il existe encore une grande hétérogénéité de participation des centres aux essais cliniques, 5 % environ des sites étant impliqués dans 70 % des essais cliniques. La compétition entre les essais cliniques, notamment en oncohématologie et en neurologie, implique la nécessité de travailler avec un nombre plus élevé de centres. Inato a été conçue afin que les sites puissent candidater de façon proactive à des essais cliniques et exposer leurs capacités. Ces sites peuvent bénéficier à tout moment d'un soutien de notre société, pour candidater mais aussi pendant la phase opérationnelle de l'essai. Nous proposons aux industriels de poster leurs essais cliniques sur la place de marché Inato afin qu'ils deviennent visibles pour tous les sites hospitaliers présents sur Inato. D'un point de vue pra-

tique, l'accès à un essai comprend un accord de confidentialité numérisé et un résumé du protocole avec une mise en avant des aspects les plus importants de l'essai.

Le *sponsor* a deux possibilités :

- évaluer la faisabilité d'un essai très en amont et recueillir les avis positifs et négatifs et les commentaires des centres ;
- et/ou poster l'essai clinique sur la plateforme et permettre la candidature des sites présents sur la place de marché.

En parallèle, nous faisons de la croissance ciblée : quand un essai est posté sur la place de marché, une liste de tous les sites susceptibles d'être intéressés est remise au *sponsor* mais il est aussi possible de rechercher de nouveaux sites au sein de la base de données Inato.

La place de marché Inato a été lancée en juin dernier avec, à ce jour, plus de 500 sites répertoriés. Le projet mis en place au départ en France et aux États-Unis est maintenant implanté dans 30 pays et dans environ 25 aires thérapeutiques.

COMMENT L'IA ET LA PLATEFORME « IBIOPSY » PEUVENT CONTRIBUER À FAIRE DE LA BIOPSIE VIRTUELLE UNE RÉALITÉ ?

Nozha Boujemaa (Directrice Science et Innovation de Median Technologies)

Chez Median Technologies, les travaux basés sur l'IA qui ont été développés dans le cadre de la plateforme ...



→ DISCUSSION



**Kourosh
DAVARPANAH**
INATO

Combien avez-vous d'essais postés sur votre place de marché et comment évaluez-vous la qualité des sites que vous proposez pour un projet ?

[Kourosh Davarpanah \(Inato\)](#).

« Aujourd'hui, les quatre essais postés sur Inato, représentent 50 à 356 sites par essai. Cette place de marché s'adresse plutôt aux études de phase II et III, et aujourd'hui, l'oncologie et la neurologie sont les principaux domaines représentés. Le choix des sites que nous évaluons et proposons sur notre plateforme se porte vers des sites qui ont un certain niveau d'expérience (hors sites extrêmement expérimentés qui n'ont pas besoin de notre aide pour être capable de collaborer avec les industriels) avec un regard sur, par exemple, leurs capacités de recrutement, leur implication et leur motivation, leurs capacités à conduire un essai, leur niveau d'expérience, la structure des équipes... »

Comment aidez-vous les centres à se positionner et à optimiser leur recrutement ?

[Kourosh Davarpanah](#). « Comme pour toutes les places de marché, comme par exemple Airbnb qui donne des *guidelines* pour optimiser la location d'un logement, nous proposons une aide aux sites qui le souhaitent pour prendre contact avec les *sponsors*, mieux cerner les objectifs des *sponsors*, structurer leur équipe de recherche et évaluer le nombre de patients qui pourraient avoir accès à l'essai. L'aide peut se poursuivre ensuite jusqu'au dernier patient recruté dans l'essai, avec de nombreux services et produits technologiques qui sont mis à la disposition des sites, à chaque étape de l'essai. »

Pourriez-vous vous positionner vis-à-vis d'offres concurrentes en France ou à l'international ?

[Kourosh Davarpanah](#). « Un de nos concurrents le plus important aujourd'hui est la société Trialspark. Cependant, elle propose une offre différente, avec des sites le plus souvent naïfs, comme les médecins de ville par exemple. »

Quel est le mode de financement de votre plateforme ?

[Kourosh Davarpanah](#). « Financée par les industriels, l'offre de services est gratuite pour les sites. »

- ... *iBiopsy* concernent le développement de diagnostics non invasifs s'appuyant sur l'imagerie. Basée sur le *cloud*, la plateforme exploite les technologies d'intelligence artificielle multimodale et la science des données pour aboutir, grâce à une analyse plus précise des images, à une amélioration des diagnostics et à une meilleure évaluation des pronostics. Trois programmes cliniques sont en cours de déve-



Nozha BOUJEMAA
MEDIAN TECHNOLOGIES

veloppement, le premier dans le diagnostic de la NASH (stéatohépatique non alcoolique), le second pour permettre une meilleure stratification des patients vis-à-vis de la réponse aux traitements d'immunothérapie (modèle de prédiction basé sur le score d'infiltration des CD8), et le troisième, pour évaluer le pronostic des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires.

L'outil *iBiopsy* représente un changement de paradigme dans l'analyse de l'imagerie avec une approche qui consiste à réaliser une biopsie virtuelle et à réaliser, à l'aide de l'IA, une analyse multimodale : le modèle mis au point prend en compte la modélisation de l'environnement de la lésion et son grade histologique, réalise une cartographie de l'hétérogénéité des tissus environnants et un moteur de recherche permet de

→ DISCUSSION

Vous avez signé en mars dernier un contrat de partenariat avec l'AP-HP : de quoi s'agit-il ?

[Nozha Boujemaa](#). « Ce contrat de collaboration concerne la réalisation de l'étude PHELICAR, coordonnée par Olivier Lucidarme, afin d'étudier l'hétérogénéité phénotypique du cancer du foie et son impact sur le diagnostic et le pronostic des patients à partir d'images médicales. »

→ DISCUSSION

Quelles données précliniques ou cliniques sont nécessaires pour construire un modèle ?

François Boissel. « L'élaboration d'un modèle est réalisable quel que soit le stade de développement du médicament concerné, mais avec une robustesse associée à la quantité de données, en particulier des données cliniques. Ces outils plutôt envisagés à un stade avancé du développement peuvent aussi être envisagés/élaborés plus en amont du développement. »

faire des comparaisons avec des cas similaires.

- La première indication en oncologie concerne l'évaluation du risque de rechute chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avec deux applications potentielles : le développement de nouveaux médicaments avec un enrichissement de la population incluse dans les essais cliniques (patients avec un risque élevé de récurrence tumorale) et une adaptation du parcours clinique des patients. La méthode qui a été développée, basée sur l'identification et la quantification des patients avec un niveau élevé de fibrose, a été évaluée chez 94 patients, avec des résultats performants en termes de sensibilité et de spécificité.
- L'autre application développée dans le cadre de l'immuno-oncologie vise à disposer de nouveaux biomarqueurs non invasifs qui peuvent analyser l'hétérogénéité tumorale, identifier les tumeurs chaudes, altérées ou froides et réaliser une cartographie des cellules présentes dans le microenvironnement tumoral. Les résultats obtenus montrent une meil-

leure prédictivité de l'infiltration par les cellules CD8 dans le microenvironnement tumoral évaluée avec l'outil *iBiopsy* qu'avec les méthodes traditionnelles de radiomiques. Cette application est maintenant en phase de validation.

COMMENT LES MODÈLES MATHÉMATIQUES *IN SILICO* PEUVENT OPTIMISER LA CONCEPTION DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE ?

François Boissel (Directeur Général de Nova Discovery)



La plus grande partie des dépenses liées au développement clinique des médicaments concernent les essais de phase précoce qui évaluent et sélectionnent les molécules qui passeront ensuite en phase II, éventuellement en phase III, et seulement pour quelques-unes bénéficieront d'une autorisation de mise sur le marché. C'est un processus long et avec une probabilité très faible de réussite. Nova Discovery, créée il y a 10 ans, a mis au point une plateforme technologie, à la frontière des mathématiques, de l'informatique et de la biologie, pour aider le secteur pharmaceutique dans la mise au point de nouveaux médicaments. En compilant et en modélisant dans le langage universel des mathématiques les connaissances dans un domaine donné, cette plateforme permet aux groupes pharmaceutiques et aux *biotechs* de mieux « prédire » l'efficacité ...

→ DISCUSSION

Avez-vous d'autres projets qui pourraient permettre d'augmenter la compliance à certains traitements ?

Paul de Villèle. « Avec nos objets connectés et une application dédiée, il est envisageable de faire par exemple, du *coaching* et d'interagir avec le patient, et des applications plus spécifiques pourraient tout à fait être développées dans des contextes bien particuliers de traitements. »

Où sont stockées vos données ?

Paul de Villèle. « Pour l'Europe, nos serveurs sont

basés en France et Withings a obtenu cette année l'agrément HDS (Hébergement des données de santé). »

Qui finance ces outils dans le cadre d'un essai clinique ?

Paul de Villèle. « Lorsqu'il s'agit d'outils utilisés dans le cadre d'essais cliniques, c'est généralement le *sponsor* de l'étude qui investit dans les *devices*. En dehors des essais cliniques, c'est généralement le patient qui achète son produit et accepte ou non ensuite de partager ses données. »



...



Stéphane LOZE
ANGELS SANTÉ

de nouveaux médicaments. Nova Discovery ne se substitue pas aux approches *in vitro* et *in vivo* mais rationalise les choix et les décisions, et cette médecine prédictive *in silico*, c'est-à-dire à base de calculs et de modèles informatiques, simplifie le nombre d'étapes de mise au point d'un médicament. Pour chaque client et chaque projet, l'entreprise développe un modèle spécifique de construction et de simulation, et ce travail peut prendre entre 3 et 18 mois.



Jean-Philippe SPANO
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE LA
PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

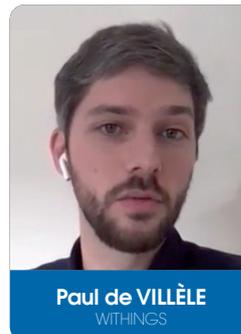
La FDA a lancé en 2018 un programme pilote pour favoriser l'utilisation de ce type d'approches, en particulier la plateforme développée par Nova

Discovery et, en mars 2020, les essais cliniques *in silico* ont été désignés comme stratégiques par l'EMA. Par ailleurs, Nova Discovery développe une plateforme collaborative de conception de modèles et de simulations d'essais cliniques appelée Jinko dont la vocation est de regrouper des profils d'expertise différents, spécialistes de la modélisation et cliniciens.

COMMENT LES OBJETS CONNECTÉS PEUVENT OPTIMISER LE SUIVI DES PATIENTS ET LE RECUEIL DE DONNÉES LORS DES ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE ?

Paul de Villèle (Responsable division *Med Pro Research* de Withings)

Withings est une entreprise française qui propose au grand public depuis plus de 10 ans des objets connectés innovants pour prendre soin de sa santé. Cette année, Withings a levé 53 millions d'euros pour accélérer le développement de *Med Pro* qui est une offre destinée aux professionnels de santé pour récolter des données de patients à distance en utilisant des objets connectés. À côté de l'offre *Med Pro*, une offre spécifique dédiée à la recherche clinique, intitulée *Med Pro Research*, a été développée qui s'adresse aux laboratoires pharmaceutiques, aux CROs, aux CHU, aux instituts de recherche et aux universités. Outre les objets connectés liés à la santé, les *datas connectors* ouvrent des perspectives pour la recherche clinique avec le



Paul de VILLÈLE
WITHINGS

système SDK qui permet l'installation et la synchronisation des produits Withings via l'application du partenaire (une seule application à télécharger pour les patients) et le *Data-Hub* cellulaire 4G qui permet l'installation et la synchronisation des produits Withings sans *smartphone* ni accès au wifi. Le

patient reçoit directement chez lui un colis qui contient un *DataHub* et un kit d'objets Withings adaptés au protocole de l'étude et préconfigurés. Les informations sont ensuite automatiquement communiquées à travers ce *DataHub* à nos serveurs, et l'équipe de recherche peut ainsi accéder directement aux données. À titre d'exemple, l'objectif de l'étude ABLE initiée par le Centre Léon Bérard et à laquelle nous avons participé, était d'évaluer les performances d'un programme d'activité physique sur la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les experts du Centre Léon Bérard ont défini le protocole scientifique de l'étude et se sont chargés du suivi des patientes et de l'analyse des données. La société Withings a de son côté collecté les données à l'aide de montres connectées, simples *trackers* d'activité, et notre partenaire, Nouveal e-santé, a développé l'application mobile de l'étude, avec notamment les questionnaires de qualité de vie, qui a permis l'intégration des données.

Les résultats de l'étude ABLE01, qui était une étude de faisabilité menée auprès de 49 patientes, ont été très encourageants avec un taux de recrutement de 94 %, un taux d'adhésion de 96 % sur 6 mois de suivi et de meilleures performances physiques à la fin de l'intervention. Une nouvelle étude multicentrique et comparative, ABLE02, avec deux bras de 122 patientes, est en cours de lancement.

Pour Withings, les objets connectés peuvent optimiser les études cliniques en simplifiant le recrutement et en obtenant un meilleur engagement des patients avec l'acquisition de données de vie réelle continue et fiable dans le temps. ▲



Sous l'égide de **SCOPP**
ASSOCIATION ACADÉMIQUE POUR LE DÉVELOPPEMENT
EN ONCOLOGIE HÉMATOLOGIE DES PHASES PRÉCOCES EN FRANCE

Comité d'organisation

Pr Fabrice Barlesi

Directeur médical Gustave Roussy, Villejuif

Pr Jean-Yves Blay

Président d'Unicancer et directeur général
Centre Léon Bérard, Lyon

Pr Jean-Pierre Delord

Directeur général Institut Claudius Regaud,
Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole

Pr Antoine Italiano

Chef des unités études Phases Précoces et Sarcomes
à l'Institut Bergonié, Bordeaux

Pr Christophe Le Tourneau

Chef du Département d'Essais Cliniques Précoces
de l'Institut Curie, Paris

Pr Christophe Massard

Chef du Département d'innovation Thérapeutique
et d'Essais Précoces - DITEP - à Gustave Roussy, Villejuif

Dr Sophie Postel-Vinay

Médecin-chercheur à l'INSERM et à Gustave Roussy,
Villejuif

Pr Gilles Salles

Chef du service lymphome Memorial Sloan Kettering
Cancer Center New-York, États-Unis

Pr Jean-Philippe Spano

Chef du service d'oncologie médicale de l'Hôpital
Universitaire Pitié Salpêtrière, Paris



RENCONTRE 2021

Phases Précoces en Cancérologie

Jeudi 25 novembre 2021

**Un événement académique
sur les Phases Précoces,
à destination de l'ensemble
des acteurs français**

**Session inaugurale, plénières,
keynote lecture, tables rondes,
speed conferencing,
corners médicaux**

AU PROGRAMME

- Un **CARREFOUR D'ÉCHANGES** et de partage pour l'ensemble des acteurs impliqués
- Des **DÉBATS** avec l'ensemble des décideurs pour rendre la France plus attractive pour les Phases Précoces industrielles et académiques en cancérologie
- Un événement **UNIQUE ET FÉDÉRATEUR** construit par un comité scientifique de renom et très impliqué
- **UNE MISE EN PERSPECTIVE** des enjeux, des métriques, des solutions au niveau des Phases Précoces en cancérologie
- Des **RÉFLEXIONS** sur les Phases Précoces en cancérologie, la génomique, les design complexes, les databases, l'innovation venant des start-ups (IA, blockchain...)

Programme et inscription
www.phases-precoces.fr





À RETENIR...



■ L'attractivité de la France pour la recherche clinique

- La France se situe en 2^{ème} position en Europe après l'Espagne avec près de la moitié des essais cliniques en France réalisés en oncologie. La recherche clinique en oncohématologie, et tout particulièrement les phases précoces, est un atout de notre pays en matière d'innovation.
- Un double objectif pour les années à venir : favoriser la participation de la France aux essais de phase précoce en oncologie et réduire les délais d'autorisation pour le démarrage des essais cliniques.
- L'information des patients et de leur entourage constitue un point clé pour favoriser le recrutement des patients dans les essais cliniques, notamment les essais de phase précoce.
- La démarche de l'INCa pour développer la recherche clinique précoce en France avec :
 - la création des CLIP² et une 3^{ème} labellisation pour la période 2020-2024, qui a favorisé le développement d'essais cliniques de phase précoce avec un nombre de patients inclus dans ces essais en constante augmentation depuis 2010 ;
 - et les appels à projets Molécules Innovantes destinés aux CLIP² et financés par l'INCa.
- La création par le LEEM d'une plateforme nationale pour les essais de phase précoce.

■ La mise en place de programmes à l'échelle européenne avec :

- **le programme européen, HORIZON 2020**, dans le domaine du cancer, avec un prochain contrat cadre qui débute en 2021 et dont les objectifs sont d'arriver à une meilleure compréhension des cancers, d'assurer aux patients des pays de l'Union Européenne une équité d'accès à la recherche et aux soins, de développer la prévention des cancers, d'optimiser le diagnostic et les traitements des cancers et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer ;
- **le règlement européen** qui va permettre une harmonisation des pratiques en matière de procédures administratives pour les essais cliniques avec une évaluation coordonnée à l'échelle européenne et une autorisation unique rendue pour l'ensemble des Etats-Membres. L'ANSM et les CPP s'y préparent activement.

■ Vers une évolution des essais cliniques menés en cancérologie

- Les progrès réalisés au cours de ces dernières années en cancérologie impliquent maintenant des développements à des stades plus précoces, des traitements systémiques mais aussi de la chirurgie et de la radiothérapie.

- Au vu du nombre de nouveaux traitements développés dans les hémopathies malignes, l'oncohématologie doit être associée aux réflexions faites pour les essais en oncologie médicale et des essais mixtes pourraient être envisagés.
- La complexification des essais cliniques liée au nombre croissant de molécules en développement dans le traitement des cancers implique la nécessité de revoir les méthodologies des essais cliniques, avec par exemple des protocoles de type Master Protocole et des schémas adaptatifs. Des outils d'Intelligence Artificielle (IA) pourraient, en sélectionnant les meilleures approches, apporter une aide au développement de ces essais.
- La collaboration CROs, investigateurs et industriels s'avère parfois délicate du fait des multiples intervenants et des nombreuses missions dédiées aux ARC, (procédures administratives, coordination, collecte de données de qualité), et une simplification des procédures est nécessaire. La digitalisation d'un certain nombre de démarches (signature électronique, suivi des essais à distance, téléconsultation) accélérée par l'épidémie de Covid, pourrait améliorer cette problématique.
- Les ATU constituent un moyen original en France pour obtenir des données de vraie vie au stade précoce de développement des médicaments et leur mise en place devrait être facilitée en 2021 avec l'application de la nouvelle réforme.

■ La médecine génomique prend une place fondamentale dans le développement des traitements anticancéreux et la prise en charge des patients atteints de cancer

- Les programmes de *screening* moléculaire largement répandus en France représentent une opportunité pour les patients atteints de cancer et pour la recherche en oncohématologie.
- Le Plan France Génomique lancé en 2016 fonctionne maintenant avec les deux plateformes, SEQOIA et AURAGEN, et 61 pré-indications ont déjà été validées au sein de l'HAS dans les cancers et les maladies rares.

■ Une évolution des procédures au cours de ces dernières années pour simplifier et accélérer les démarches administratives auprès de l'ANSM, des CPP et de l'HAS avec :

- la mise en place par l'ANSM de la cellule Essais Précoces, du guichet unique Innovation et Orientation et de la procédure *Fast Track*, en particulier, pour les MTI ;
- le projet Ambition 2020-2022 destiné à aider les CPP à rendre leurs avis dans un délai inférieur à 60 jours et à les préparer à l'application du règlement européen sur les essais cliniques ;
- et les accès précoces et conditionnels de molécules innovantes qui pourront être délivrés par l'HAS malgré des données cliniques encore immatures.

→ CONCLUSION : CHRISTOPHE MASSARD (CHEF DU DITEP À GUSTAVE ROUSSY)



Christophe MASSARD
GUSTAVE ROUSSY

Cette journée « Phases Précoces en Cancérologie », très réussie, qui a accueilli dans un format virtuel un grand nombre de participants, a permis de nombreuses discussions entre les différentes parties impliquées dans le développement clinique précoce en oncologie et en oncohématologie. Ce type de réunion témoigne de l'intérêt d'une approche d'intelligence collective, avec la mise en commun des données, des avancées et des problématiques de chacun pour pouvoir bâtir un plan d'action et mieux travailler ensemble au service de nos patients ; et, il est important que nous poursuivions nos efforts dans ce sens. À côté de la cancérologie, les phases précoces en oncologie doivent aussi inclure

les hémopathies malignes pour lesquelles de nombreux nouveaux traitements et molécules sont en cours de développement avec de possibles synergies et collaborations entre l'oncologie médicale et l'oncohématologie.

SAVE
THE DATE

Rendez-vous pour la 3^{ème} édition
« Rencontre 2021 Phases Précoces
en Cancérologie »

Le jeudi 25 novembre 2021

WWW.PHASES-PRECOCES.FR

Un remerciement à nos sponsors pour leur soutien lors de la 2^{ème} édition
et à la parution du compte-rendu du colloque

AMGEN[®]

AstraZeneca

Bristol Myers Squibb[™]

MSD
INVENTING FOR LIFE

Roche

abbvie

**Boehringer
Ingelheim**

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Pierre Fabre

Merci également à Bayer, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Gilead-Kite, GSK,
Incyte, Innate pharma, IPSEN, Lilly, Merck

Appartient au groupe



PEGASE
HEALTHCARE
Accompagnateur du changement

Contact : 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 !
PUBLISHING

G **GÉRIAMED**