

Avec le parrainage de



SCOPP

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

COMPTE-RENDU DU COLLOQUE

Le jeudi 25 novembre 2021



RENCONTRE 2021

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

Répondre

aux besoins médicaux non satisfaits

Une 20^{aine} de molécules en développement en oncologie et hématologie.



Cancer
Gynécologique



Cancer
Urologique



Cancer
Digestif



Cancer
Pulmonaire



Hématologie



Transformer

ensemble la prise en charge du cancer

Au-delà du médicament, nous codéveloppons des solutions pour améliorer la qualité de vie des patients.



Intelligence
Artificielle



Hospitalisation
à domicile



Soins
de support



Découvrir

des solutions novatrices

70% de nos molécules ont inauguré une nouvelle classe thérapeutique.

¾ de nos études cliniques en France sont réalisées en oncologie et hématologie.

Nos technologies permettent de développer des stratégies qui sont adaptées à chaque tumeur solide ou liquide ciblée.



Flashez le QR code pour
accéder directement au site.



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

EDITORIAL

P. 5



SESSION INAUGURALE



● ÉCLAIRAGES SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE P. 7

Modération : Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard), Jean-Philippe Spano (Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière)

Intervenantes : Muriel Dahan (CSIS 2021), Elena Garralda (Vall d'Hebron Institute of Oncology)

TABLE RONDE



● BILAN 2021 ET PERSPECTIVES SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE P. 12

Débat animé par : Jean-Pierre Delord (Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole)

Intervenants : Muriel Dahan (CSIS 2021), Laetitia Gambotti (INCa), Virginie Rage Andrieu (CNCP), Julien Romanetto (Transgene, France Biotech), Nathalie Varoqueaux (Amgen France), Stéphane Vignot (ANSM)

TABLE RONDE



● MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE : QUELLE ORGANISATION METTRE EN PLACE DANS UN CENTRE POUR LES PHASES PRÉCOCES ET COMMENT INTÉGRER LES CONTRAINTES ORGANISATIONNELLES ET RÉGLEMENTAIRES ? P. 18

Débat animé par : Fabrice Barlesi (Gustave Roussy)

Intervenants : Pascale Dielenseger (Gustave Roussy), Carlos Gomez Roca (Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole), François-Xavier Mahon (Institut Bergonié), Miryam Mebarki (Hôpital Saint-Louis), Vincent Ribrag (Gustave Roussy), Dan Tovar (Kite/Gilead France)

FOCUS



● PHASES PRÉCOCES ET RADIOTHÉRAPIE P. 22

Modération : Sophie Postel-Vinay (Gustave Roussy)

Intervenant : Éric Deutsch (Gustave Roussy)

TABLE RONDE



● LE SCREENING MOLÉCULAIRE : ACCÈS AU SEQUENÇAGE EN ROUTINE, UN ACCÉLÉRATEUR POUR LES PHASES PRÉCOCES ! P.24

Débat animé par : Frédérique Penault-Llorca (Centre Jean Perrin), Christophe Le Tourneau (Institut Curie)

Intervenants : Cédric Carbonneil (HAS), Sophie Le Ricousse (INCa), Frédérique Nowak (Plan France Médecine Génomique 2025), Nicolas Ozan (AstraZeneca France), Dominique Stoppa Lyonnet (Institut Curie), Marion Vandromme (Association de patientes BRCA France)

REGARDS CROISÉS



● PHASES PRÉCOCES ET LES THÉRAPIES « TUMEURS AGNOSTIQUES » P. 29

Modération : Antoine Italiano (Institut Bergonié, Gustave Roussy)

Intervenants : Carine Bellera (Institut Bergonié), Christophe Le Tourneau (Institut Curie)

TABLE RONDE



● MÉDICAMENTS ET MUTATIONS RARES : QUEL ACCÈS AUX MÉDICAMENTS CIBLES SUR LES MUTATIONS RARES ? P. 32

Débat animé par : Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard), Nicolas André (AP-HM)

Intervenants : Toufik Bendahmane (Roche France), Laure Guéroult Accolas (Patients en Réseau), Etienne Lengliné (Commission de la Transparence), Alexandre Moreau (CHMP), Nicolas Penel (Centre Oscar Lambret)

CONCLUSION



● TAKE HOME MESSAGES P. 36

Nous menons une révolution en oncologie pour transformer la prise en charge du cancer

Nous aspirons à mettre à disposition des médicaments contre tous les types de cancers. Nous nous fondons sur la science pour comprendre le cancer dans toutes ses complexités afin de découvrir, développer et favoriser l'accès des patients à des traitements innovants et ainsi augmenter leurs chances de guérison.



AstraZeneca,
partenaire de l'édition annuelle 2021
de la journée de Rencontre des Phases Précoces en Cancérologie.

Pour en savoir plus sur AstraZeneca France : www.astrazeneca.fr/
et suivez-nous sur Twitter : @AstraZenecaFR
ou sur nos pages Facebook Vivre avec www.vivreavec.eu/



COMPTE-RENDU PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE



Jean-Yves BLAY
CENTRE
LÉON BÉRARD

Cette troisième « Rencontre 2021 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 :

- la mise en place par le CSIS du Plan Innovation Santé 2030 avec l'objectif que la France devienne un pays de référence en innovation santé d'ici 2030 ;
- l'attractivité de la France pour les essais de phase précoce avec la situation de l'Espagne et la vision des différents acteurs impliqués dans l'initiation et le suivi de ces essais : CSIS, INCa, industriels et *biotechs*, ANSM, CPP ;
- les organisations et les contraintes réglementaires liées aux essais de phase précoce évaluant les médicaments de thérapie innovante et en particulier les thérapies cellulaires, type *CAR-T cells*, avec l'expérience et la vision de responsables d'unités de phases précoces et de personnes impliquées dans ces essais au sein des services hospitaliers ;
- les phases précoces intégrant la radiothérapie ;
- le *screening* moléculaire et l'accès au séquençage en France avec la mise en place du Plan France Génomique et la problématique du remboursement du profilage moléculaire ;
- l'évaluation des nouvelles thérapies dans des situations rares avec le recours à de nouveaux types d'essais cliniques et des prises de position différentes selon les pays.

Malgré son format virtuel, cette « Rencontre », au cours de laquelle se sont succédés tables rondes et regards croisés, a connu un franc succès avec plus de 800 participants assistant en simultané à certaines sessions. 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.

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

(*) 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 « Éditions précédentes »
de notre site internet : www.phases-precoces.fr

l'ensemble des sessions en replay



L'oncologie de proximité



**Ensemble,
construisons l'avenir**



ÉCLAIRAGES SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

Modération : **Jean-Yves Blay** (Président d'UNICANCER, Président de l'association SCOPP et Directeur Général du Centre Léon Bérard) et **Jean-Philippe Spano** (Chef du service d'Oncologie Médicale, Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière)



→ INTERVENANTES

- **Muriel Dahan** (Personnalité Qualifiée du CSIS 2021) ;
- **Elena Garralda** (Early Clinical Drug development, Vall d'Hebron Institute of Oncology).

PHASES PRÉCOCES À L'ÉTRANGER, COMMENT EXPLIQUER LA PLUS GRANDE ATTRACTIVITÉ DE L'ESPAGNE ?



Elena Garralda
(Early Clinical Drug development, Vall d'Hebron Institute of Oncology)

Le développement précoce prend une place de plus en plus importante dans le développement clinique des médicaments et les pays travaillent sur l'optimisation des *process* pour renforcer leur attractivité dans ce domaine. Cette attractivité des différents pays est une opportunité, pour les entreprises pharmaceutiques



Jean-Philippe Spano
HÔPITAL
UNIVERSITAIRE DE LA
PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

■ LE PROJET *BEST* ET LA BASE DE DONNÉES *Bdmetrics*

La réflexion globale menée par les différentes parties concernées par la recherche clinique, laboratoires pharmaceutiques, groupes de recherche clinique et centres hospitaliers, a abouti à la création du projet *BEST* et à la mise en place de la base de données *Bdmetrics* ...

qui consacrent une partie de leur investissement en Recherche et Développement dans la recherche clinique, pour les patients qui peuvent avoir accès à de nouvelles thérapies, pour les professionnels de santé qui développent de nouvelles compétences et pour les systèmes de santé qui acquièrent un savoir-faire dans ce domaine.

Grâce à différentes initiatives développées depuis plusieurs années, l'Espagne est devenue un acteur reconnu dans le développement clinique et les phases précoces.



... qui rassemble un ensemble d'informations sur les essais cliniques en Espagne. Les principaux résultats publiés cette année montrent que :

- environ 60 % des investissements en R&D de l'industrie pharmaceutique (1,212 milliards d'euros en 2019) concernent la recherche clinique dont 40 % consacrés aux essais cliniques de phase précoce, pourcentage en nette augmentation depuis 10 ans et facteur d'attractivité ;
- la recherche clinique en oncologie est en plein essor avec 40 % des investissements de R&D réalisés dans ce domaine et ce pourcentage ne cesse d'augmenter depuis le début des années 2000 (Figure 1) ;
- parmi les 3 583 essais cliniques recensés en 2019, les phases précoces en oncologie représentent environ la moitié des investissements réalisés dans le développement clinique ;
- parmi les 93 comités d'éthique ou de protection des personnes, certains sont spécialisés dans les essais cliniques (8 et 20 comités traitent 50 et 80 % des essais cliniques – n = 3 856). Et pour chaque région d'Espagne, il existe une corrélation entre le nombre de comités d'éthique, le nombre d'habitants et le nombre d'essais cliniques. Cette organisation favorise les échanges entre les comités d'éthique et les centres de recherche clinique et renforce ainsi leur expertise en recherche clinique.

Les délais de finalisation du protocole, de rendu de l'avis de l'AEMPS (agence espagnole des médicaments et des produits de soins), de finalisation du contrat et



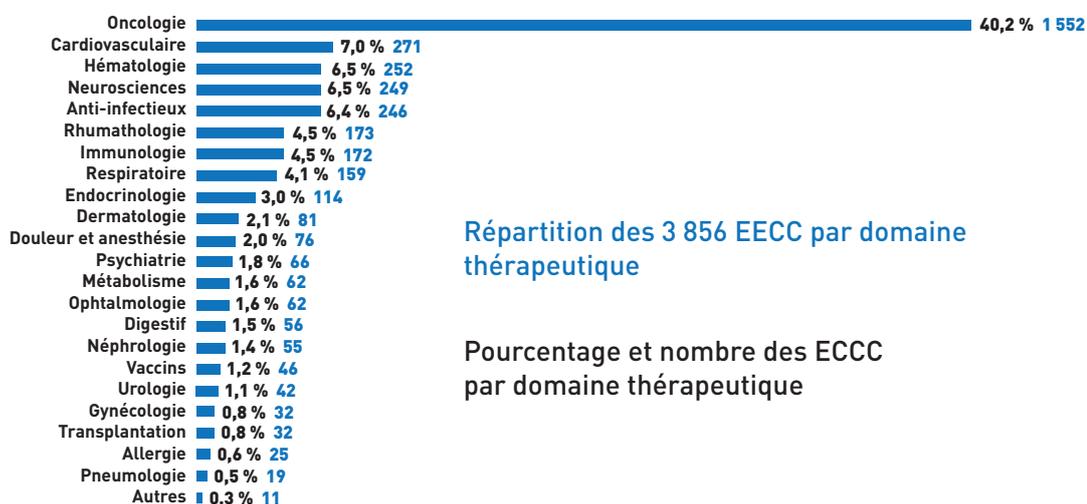
Jean-Yves BLAY
CENTRE LÉON
BÉRARD

d'inclusion du premier patient sont un autre aspect important de l'attractivité d'un pays en matière de recherche clinique. La comparaison de ces délais dans les différents pays européens montre que la France est particulièrement bien placée pour l'approbation des essais cliniques et que l'Espagne est très performante pour l'inclusion du premier patient, témoignant de sa rapidité et de ses capacités de recrutement. Plus de 50 % des essais cliniques inclus dans cette base de données espagnole ont recruté le premier patient dans les 30 jours qui ont suivi la signature du contrat et le nombre de patients recrutés par centre, de 7,5, est élevé. L'Espagne poursuit l'objectif d'ouvrir le maximum de centres pour pouvoir recruter un plus grand nombre moyen de patients. **L'implication de l'AEMPS dans l'attractivité de l'Espagne pour le développement clinique** doit aussi être soulignée. L'Espagne a été le premier pays de l'Union Européenne à avoir mis en œuvre la nouvelle réglementation sur les essais cliniques avec un dialogue établi entre les industriels et les agences règlementaires. Par ailleurs, les démarches ont été facilitées avec la possibilité d'avancer en parallèle sur les contrats et sur les soumissions d'avis auprès des comités d'éthique.

Les médecins et la population espagnole, bien informés, ont compris l'importance de la recherche cli-

Figure 1

RECHERCHE CLINIQUE EN ESPAGNE : INVESTISSEMENT PAR DOMAINE THÉRAPEUTIQUE



Répartition des 3 856 EECC par domaine thérapeutique

Pourcentage et nombre des EECC par domaine thérapeutique

nique et la qualité des soins qui y est associée et sont motivés pour participer à des essais cliniques, atout supplémentaire pour le recrutement des patients.

1 milliard d'euros sera consacré à la recherche et 500 millions d'euros seront destinés à la recherche clinique et à la maturation des technologies.

VISION ET RECOMMANDATIONS DU COMITÉ STRATÉGIQUE DES INDUSTRIES DE SANTÉ (CSIS) POUR AUGMENTER L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR L'INNOVATION ET LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE



Muriel DAHAN
PERSONNALITÉ
QUALIFIÉE
DU CSIS 2021

Muriel Dahan (Personnalité Qualifiée du CSIS 2021)

Au cours de cette présentation, Muriel Dahan a rappelé les grandes lignes du projet CSIS 21 dont l'objectif est que la France devienne un pays pionnier en innovation santé d'ici 2030, et dans lequel elle a été impliquée avec Pr Jean-Charles Soria, Pr José Sahel, Agnès Audier, Lyse

Santoro. Ce plan a été élaboré en intégrant l'intérêt des patients, la qualité des pratiques, la meilleure utilisation possible des innovations et l'opportunité pour l'industrie pharmaceutique de mener des essais de phase précoce en France (Figure 2).

Le plan Innovation Santé 2030 va bénéficier d'un budget conséquent, de 7 milliards d'euros, au sein duquel

RECHERCHE

Ce budget important consacré à la recherche, axe majeur du plan Innovation Santé 2030, vise à renforcer notre capacité de recherche biomédicale en :

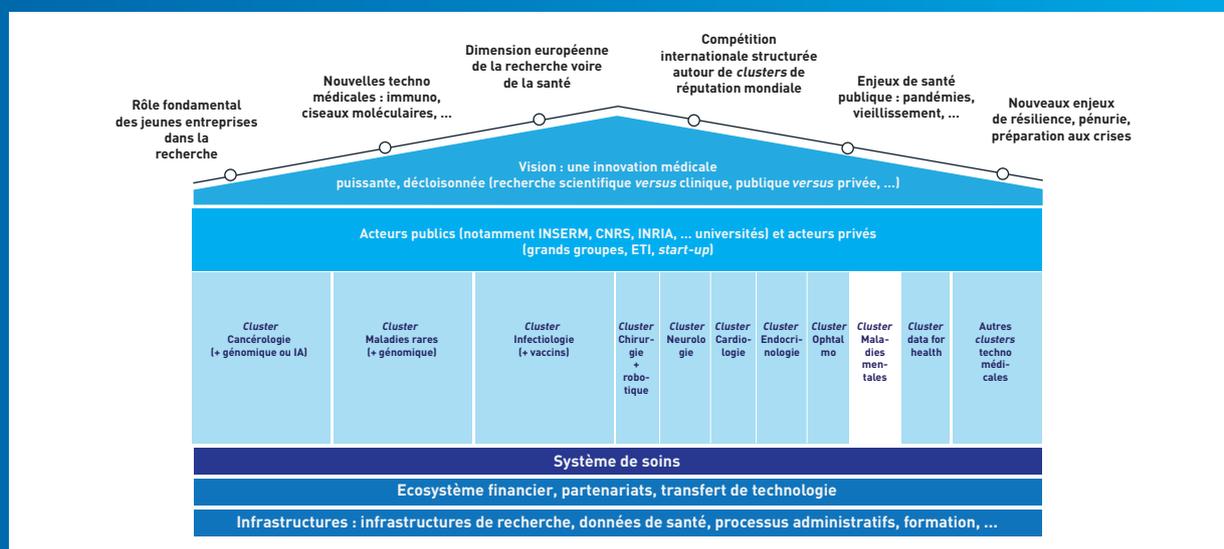
- relançant et consolidant la politique de sites de recherche biomédicale avec le soutien de la création de centres d'excellences (IHU) et de *clusters* de dimension mondiale ;
- soutenant des projets de recherche intégrée en santé avec le développement, d'infrastructures de recherche biomédicale, de cohortes et de biobanques ;
- assurant la souveraineté de la France en recherche préclinique ;
- attirant et maintenant en France les chercheurs de très haut niveau ;
- et en mettant en place de nouvelles formations pour accompagner les mutations de la recherche et des industries de santé.

Des investissements spécifiques sont aussi prévus dans trois domaines d'avenir : les biothérapies et la bioproduction de thérapies innovantes, la santé numérique et les maladies infectieuses émergentes (suite de la COVID-19) et menaces toxiques.

...

Figure 2

LA VISION DE LA STRUCTURATION DE L'INNOVATION MÉDICALE EN 2030 ANCRÉE SUR DES THÉMATIQUES STRATÉGIQUES PRIORITAIRES





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.



... ■ RECHERCHE CLINIQUE

- La priorité donnée aux délais de mise en place des essais cliniques et d'inclusion des premiers patients et l'arrivée du règlement européen impliquent une adaptation du fonctionnement des services de l'ANSM et des comités de protection des personnes, et une articulation adéquate entre ces deux structures.
 - La création de centres d'essais précoces est soutenue, en particulier dans les grandes aires thérapeutiques comme la cancérologie avec les programmes CLIP INCa.
 - Une augmentation de l'enveloppe budgétaire des CIC et PHRC est prévue pour pouvoir mettre en place des essais de stratégie thérapeutique et des essais pragmatiques.
 - Une réflexion est envisagée pour permettre que de nouvelles générations d'essais cliniques avec des méthodologies spécifiques bien définies, comme les essais cliniques ambulatoires, les essais adaptatifs, les essais de stratégie thérapeutique à promotion non industrielle, les études en vie réelle, les études *in silico* et la constitution de nouvelles bases de données (biobanques), soient reconnues sur le plan scientifique au même titre que les essais classiques randomisés en double aveugle.
 - Le plan prévoit aussi une amélioration de l'évaluation des thérapies innovantes afin de favoriser un accès précoce dès leur valeur thérapeutique reconnue, indépendamment du niveau d'ASMR et de l'étape de négociation de prix.
- Parmi les nombreux autres projets envisagés dans ce plan, il faut souligner la création de l'agence d'innovation en santé dont les missions seront de :
 - définir une stratégie nationale d'innovation en santé et d'assurer sa mise en œuvre ;
 - de simplifier et de clarifier les processus existants ;
 - et d'être l'interlocuteur privilégié et connu des acteurs de l'innovation en santé ainsi que de garantir la mise en œuvre du plan Innovation 2030. ▲





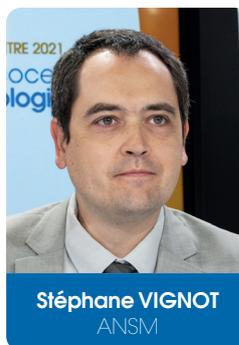
BILAN 2021 ET PERSPECTIVES SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

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



→ INTERVENANTS

- **Muriel Dahan** (Personnalité Qualifiée du CSIS 2021) ;
- **Laetitia Gambotti** (Responsable du Département Recherche Clinique, INCa) ;
- **Virginie Rage Andrieu** (Présidente de la Conférence Nationale des Présidents des Comités de Protection des Personnes - CNCP) ;
- **Julien Romanetto** (Manager des affaires Réglementaires Transgene et membre du groupe de travail essais cliniques de France Biotech) ;
- **Nathalie Varoqueaux** (Directrice Médicale des laboratoires Amgen France) ;
- **Stéphane Vignot** (Conseiller Médical Innovation à l'ANSM).



Stéphane VIGNOT
ANSM

thologies avec la particularité de l'année 2020 et de la pandémie COVID-19. Les délais réglementaires d'évaluation et de réponse de l'ANSM, en moyenne de 55 jours en 2020, reste une limite au développement des essais cliniques en France.

Il est intéressant de noter la dynamique et la forte représentation des essais précoces en oncohématologie (78 % de l'ensemble des phases précoces) menés en France avec des délais d'évaluation infra-réglementaire de 43 jours.

ESSAIS CLINIQUES : ACTUALITÉS ANSM

Stéphane Vignot (Conseiller Médical Innovation à l'ANSM)

■ LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE EN FRANCE

La figure 3 indique l'activité en France des « Essais cliniques RIPH entre 2018 et 2020 » qui concerne l'ensemble des essais de phase I, II et III, et des pa-

■ LE FUTUR

L'année 2022 va être dominée par deux grandes actualités : la présidence française de l'Union Européenne avec des thématiques santé déjà prévues et le lancement du règlement européen des essais cliniques avec la mise en place du portail de soumission des essais cliniques le 31 janvier 2022. Après une période de transition qui autorisera la soumission des essais cliniques au niveau européen ou national, le règle-

ment européen distinguera une **partie 1**, commune des dossiers (protocole, brochures investigateurs, médicament(s) expérimental(aux)) qui sera évaluée au niveau européen et une **partie 2** qui comprendra les lettres d'information et les consentements, intégrera l'avis des CPP, et qui sera évaluée au niveau national. Ainsi, après l'évaluation de la partie 1 au niveau européen, la décision finale sera rendue par l'ANSM après avis du CPP. La prédictibilité des délais d'échanges entre les autorités et les promoteurs est prévue dans le règlement européen.

Les dispositifs *fast track* resteront actifs mais uniquement pour les essais franco-français, dans la mesure où ils ne seront soumis qu'en France.

La **figure 4** suggère les indicateurs pertinents à définir pour améliorer les capacités d'accès à l'innovation et renforcer l'attractivité de la France vis-à-vis des promoteurs industriels. La transparence des décisions et des résultats d'essais cliniques, la réactivité dans l'évaluation des essais cliniques des différentes parties, ANSM et CPP, avec un tour unique de questions, et les réponses des promoteurs à apporter dans un délai maximal de 12 jours sont d'autres défis à anticiper. Des autorisations sous conditions seront possibles en cas de données non disponibles lors de la soumission initiale (exemple : partie 2 d'un essai conditionnée par les résultats de la partie 1).

Cette logique de délais courts et de tour unique de questions implique la soumission d'un dossier le plus mature possible.

Le Guichet Innovation et Orientation mis en place au sein de l'ANSM a reçu cette année plus de 400 demandes d'avis sur le développement d'un projet particulier adressées en majorité par des PME, des *start-ups* et des très petites entreprises.

LES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP) : ÉVOLUTIONS 2020-2021

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



■ QUELQUES CHIFFRES CLÉS

Les chiffres obtenus en 2020 rapportent une activité importante des CPP avec près de 4 000 recherches (augmentation de 8 et 7 % respectivement en 2019 et 2020) et une répartition équivalente entre les trois catégories d'essais : ...

Figure 3

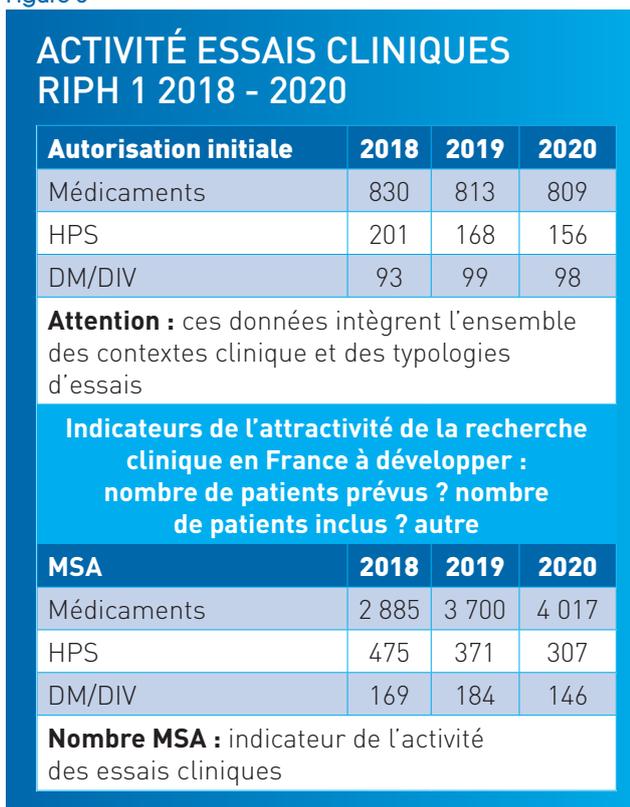
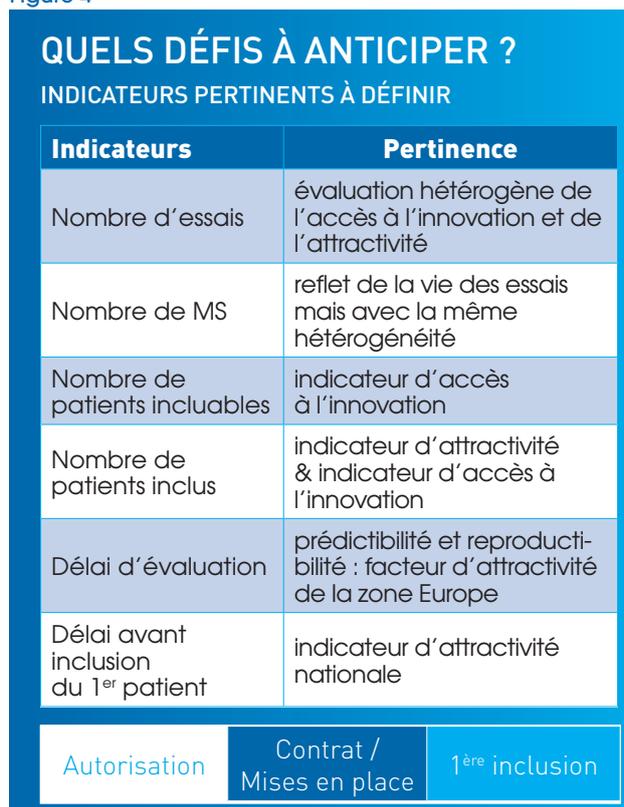


Figure 4





- ... • catégorie 1 (recherches interventionnelles) ;
- catégorie 2 (recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales) ;
- et catégorie 3 (recherches non interventionnelles).

La variation du nombre de dossiers soumis tous les mois ou toutes les semaines implique une organisation adaptée des 39 CPP pour permettre une évaluation tout au long de l'année. Les recherches portent dans 60 % des cas sur des soins ou des produits (hors domaine de la santé), dans 26 % des cas sur des produits de santé et dans environ 12 % des cas sur des dispositifs médicaux, et l'oncologie représente 14 % des dossiers. Les modifications substantielles représentent une part importante de l'activité des CPP avec environ 700 dossiers tous les mois de juin à octobre 2021.

■ DES ÉVOLUTIONS JURIDIQUES ET ORGANISATIONNELLES

- La suppression de l'obligation d'avoir recours à des spécialistes pédiatriques, pour évaluer les recherches sur mineurs, et spécialistes de la pathologie pour évaluer les recherches sur les personnes vulnérables, devrait apporter une flexibilité supplémentaire pour l'évaluation des dossiers.
- La suppression de la notion de titulaire et de suppléant va permettre d'augmenter les capacités d'évaluation des CPP avec 28 membres en activité au lieu de 14 membres auparavant (14 titulaires et 14 suppléants). L'élargissement des qualifications requises favorisent le renouvellement des membres des CPP avec l'obligation d'avoir, au-delà des infirmiers, des auxiliaires médicaux (par exemple, kinésithérapeutes...), des psychologues et des travailleurs sociaux, des personnes qualifiées en raison de leurs compétences en sciences humaines et sociales ou des personnes qui ont une expérience dans le domaine de l'action sociale. Le renouvellement des CPP avec ces nouvelles directives a été effectué avec succès au mois de novembre puisqu'actuellement, plus de 20 membres travaillent dans chaque CPP avec peu de postes vacants.
- Le recrutement de 20 responsables administratifs est finalisé et 10 personnes supplémentaires devraient être recrutées dans les mois à venir. Le rôle des responsables administratifs se renforce avec la multiplication des procédures parfois complexes, notamment dans le cadre du règlement concernant les essais cliniques.
- L'École des Hautes Études de Santé Publique (EHESP) à Rennes va assurer la formation à l'application du règlement européen des essais cliniques

et la formation des nouveaux membres des CPP.

- Plusieurs mesures déjà décrites précédemment vont permettre des allègements dans la procédure, notamment le délai de réponse des promoteurs en 12 jours, le tour unique de questions et les décisions d'avis favorable conditionnel avec validation par les présidents.

■ LA PRÉPARATION A L'ENTRÉE EN APPLICATION DU RÈGLEMENT EUROPÉEN ESSAIS CLINIQUES

Les CPP travailleront en collaboration avec l'ANSM et sous la direction de la DGS pour l'évaluation de la partie 1 des dossiers (éthique du protocole d'essai clinique) et de façon autonome sur la partie 2. Dans cette optique, 15 CPP ont été sélectionnés pour l'évaluation des essais cliniques concernant les médicaments. Depuis juin 2021, les CPP et l'ANSM travaillent ensemble pour préparer l'année 2022 et la mise en place du règlement européen. Des formations spécifiques sur l'utilisation du CTIS (*Clinical Trial Information System* : portail et base de données centralisés pour les essais cliniques) créé par l'ANSM, sont proposées aux CPP et aux promoteurs.

Parmi les autres projets pour préparer le futur, on retiendra l'augmentation du nombre de membres des CPP qui devrait passer de 28 à 36, l'externalisation des RIPH 3 qui est en cours et de nouveaux allègements de la procédure.

IMPACT DE LA STRATÉGIE DÉCENNALE 2021-2030 SUR LES ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE EN FRANCE

Laetitia Gambotti (Responsable du Département Recherche Clinique, INCa)

La stratégie décennale 2021-2030 comprend quatre grands objectifs : améliorer la prévention, limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous. La mission de l'INCa dans ce contexte concerne la mise en œuvre de cette stratégie et la coordination de l'ensemble des acteurs impliqués (professionnels de santé, industriels, partenaires institutionnels, fédérations, patients et citoyens).

■ LA LUTTE CONTRE LES CANCERS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Parmi les moyens envisagés pour lutter contre les cancers de mauvais pronostic, la fiche **action 3.5** vise à assurer l'accès des patients à des thérapeutiques

innovantes dans le cadre d'essais cliniques avec :

- la **mesure 3.5.1** qui consiste à encourager les industriels à investir le champ des cancers de mauvais pronostic ;
- la **mesure 3.5.2** recommande d'offrir à tous les patients la possibilité de participer à des essais et d'augmenter le nombre de centres investigateurs, y compris en outre-mer. La possibilité qu'un patient concerné par un cancer de mauvais pronostic puisse participer à un essai clinique doit être systématiquement étudiée en réunion de concertation multidisciplinaire et envisagée précocement, sans attendre le développement de nouvelles mutations ou l'apparition de résistances.
- la **mesure 3.5.3** qui vise à améliorer la visibilité de l'offre d'essais cliniques grâce à un portail mis à jour et accessible. Un travail important de refonte du registre des essais cliniques a été réalisé dans cette optique par l'INCa.



Laetitia GAMBOTTI
INCa

Pour s'assurer que les progrès bénéficient à tous, les mesures décrites dans la fiche **action 4.3** visent à lutter contre les inégalités par une approche pragmatique et adaptée aux différentes populations. La **mesure 4.3.7** recommande notamment de veiller à inclure les populations vulnérables

dans la conduite d'essai clinique. Des recherches en sociologie seront réalisées pour aider à identifier les freins et les leviers à leur inclusion. Par ailleurs, les essais cliniques devront pouvoir inclure des patients de 75 ans et plus atteints de cancer.

A côté des mesures qui s'inscrivent dans cette stratégie décennale, les actions et en particulier, la labellisation des CLIPs, en partenariat avec la Ligue Contre le Cancer et l'appel à projets de molécules innovantes en partenariat avec l'ARC se poursuivent. Les 16 centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²) et le LEEM ont publié en septembre 2021 des recommandations qui portent sur l'ensemble du déroulé d'un essai clinique. Ces recommandations devraient contribuer à recentrer l'activité des centres sur la prise en charge des patients participant à la recherche, améliorer la qualité des données et renforcer l'attractivité de la France pour les essais de phase précoce en oncologie. Un travail avec les CLIPS est en cours afin de développer ou consolider des réseaux d'adressage de patients.

QUELS ARGUMENTS POUR MENER DES ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE EN FRANCE ?

Julien Romanetto (Manager des affaires Réglementaires Transgene et membre du groupe de travail essais cliniques de France Biotech)



Julien ROMANETTO
FRANCE BIOTECH

Le contexte dans lequel les *biotechs* et les grands groupes pharmaceutiques évoluent peut impacter le choix du pays pour conduire des essais de phase précoce en oncologie. Ces entreprises ont des structures différentes, avec un site souvent unique pour les *biotechs* et des filiales localisées dans

différents pays pour les grands groupes pharmaceutiques. Les *biotechs* françaises qui émanent souvent de structures de recherche publique française et/ou qui baignent dans l'écosystème local, favorisent la conduite des essais cliniques en France.

Dans les *biotechs*, le nombre d'essais cliniques et de pays et sites qui y participent est en général limité en raison du portefeuille de produits en développement plus modeste, de quelques molécules. Le choix des centres les plus adaptés à chacun des essais cliniques est donc crucial pour les *biotechs*.

Par ailleurs, les *biotechs* qui ne disposent généralement pas de produits déjà sur le marché, susceptibles de générer des profits, ont souvent des structures de financement particulières qui les lient à d'autres acteurs financiers, fonds d'investissement, investisseurs, actionnaires.

→ DISCUSSION

Les études de phase précoce se multiplient ; l'ANSM pourra-t-elle absorber cette augmentation d'activité ?

Stéphane Vignot. « L'augmentation des essais de phase précoce et la mise en place du règlement européen conduit l'ANSM à renforcer l'ensemble de ses équipes travaillant sur ce domaine de façon à pouvoir réaliser un suivi de proximité avec chaque essai clinique, en tenant compte des calendriers contraints. »



GESER

**combattre
simultanément
plus de 30 cancers**

Parce que la santé a besoin d'audace.

Les chercheurs de MSD développent des traitements contre plus de 30 cancers. Leurs travaux, combinés à l'excellence de la recherche clinique française, ont permis à plus de 4 000 patients en France de participer à nos essais cliniques et accéder ainsi plus rapidement aux innovations thérapeutiques telles que l'immunothérapie.

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE



- ... Pour les *biotechs* en particulier, deux critères importants favorisent l'attractivité d'un pays pour réaliser des essais cliniques de phase précoce :
 - les délais de mise en place des essais cliniques. Ils constituent le critère de choix majeur du pays avec, en France, une étape de contractualisation qui reste encore trop longue. Pour la partie 1 des dossiers, le règlement européen avec l'évaluation coordonnée devrait permettre d'harmoniser les délais de réponse. En revanche, l'évaluation de la partie 2 par les CPP restera du domaine de chaque pays. Pendant la phase transitoire où les deux types de soumission pourront être réalisés, les deux procédures devront fonctionner de manière équivalente et avec la même efficacité ;
 - l'expérience vécue avec les centres d'essais cliniques en France. C'est un autre critère déterminant intégrant la qualité de la conduite d'un essai clinique, la réactivité des équipes, la qualité du *monitoring*, la gestion de la logistique ou encore le coût patient.

LES ENJEUX DES GRANDS GROUPES PHARMACEUTIQUES

Nathalie Varoqueaux (Directrice Médicale des laboratoires Amgen France)



Nathalie
VAROQUEAUX
AMGEN FRANCE

Le travail considérable réalisé depuis plusieurs années a permis de renforcer l'attractivité de la France pour les essais cliniques de phase précoce. La France est aujourd'hui bien positionnée dans les essais de phase précoce en oncohématologie puisqu'elle occupe le 2^{ème} rang des pays européens et elle est impliquée dans la grande majorité des essais précoces. Le dialogue instauré entre les différents acteurs impliqués dans la mise en place de ces essais, en particulier l'ANSM et les CPP, a permis de grandes avancées sur différents points de blocage mais des efforts sur les délais et leur prédictibilité doivent être poursuivis. A côté de cette problématique, les industriels se heurtent à une difficulté supplémentaire : la procédure nécessaire en France pour obtenir une licence d'importation d'échantillons biologiques auprès du ministère de la Recherche avec des délais de réponse difficilement prévisibles. Cette autorisation spécifique requise pour les essais cliniques nécessitant un test

moléculaire pour l'inclusion des patients est une situation fréquente en oncohématologie. Or, les délais et le nombre de patients incluables dans les essais cliniques sont des éléments clés de l'attractivité d'un pays et de l'accès à l'innovation.

Le Plan Innovation Santé 2030, le règlement européen, la digitalisation et l'intelligence artificielle avec entre autres, le projet FIAC (Filière Intelligence Artificielle et Cancer) mis en place en août 2021 par l'INCa, constituent de nouvelles opportunités pour la France. Le projet FIAC regroupe ainsi les autorités sanitaires, représentées par l'INCa et le *Health Data Hub*, et 10 membres de l'industrie de santé (Amgen, AstraZeneca, Janssen-Cilag, MSD France, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche Diagnostics France, l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS), et France Biotech). L'objectif de cette association est d'améliorer la connaissance sur les cancers afin de permettre une meilleure prise en charge des patients et une médecine de plus grande précision, et de stimuler l'innovation pour favoriser un accès plus rapide et en plus grand nombre à celle-ci, quel que soit le champ de la cancérologie. ▲



MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE : QUELLE ORGANISATION METTRE EN PLACE DANS UN CENTRE POUR LES PHASES PRÉCOCES ET COMMENT INTÉGRER LES CONTRAINTES ORGANISATIONNELLES ET RÉGLEMENTAIRES ?

Débat animé virtuellement par : **Fabrice Barlesi** (Directeur Général de Gustave Roussy, Villejuif)



Fabrice BARLESI
GUSTAVE ROUSSY

→ INTERVENANTS

- **Pascale Dielenseger** (Cadre Infirmier Unité Phases Précoces Gustave Roussy, Villejuif) ;
- **Carlos Gomez Roca** (Responsable de l'Unité Phases Précoces IUCT Oncopole, Toulouse) ;
- **François-Xavier Mahon** (Directeur de l'Institut Bergonié, Bordeaux) ;
- **Miryam Mebarki** (Service de Biothérapie Cellulaire et Tissulaire, Hôpital Saint-Louis, Paris) ;
- **Vincent Ribrag** (Chef du Département d'Hématologie et du Département Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces à Gustave Roussy, Villejuif) ;
- **Dan Tovar** (Directeur Médical Oncologie et Thérapie Cellulaire des laboratoires Kite/Gilead France).

QUELLE ORGANISATION METTRE EN PLACE DANS UN CENTRE POUR LES PHASES PRÉCOCES ET COMMENT INTÉGRER LES CONTRAINTES ORGANISATIONNELLES ET RÉGLEMENTAIRES ?



**François-Xavier
MAHON**
INSTITUT BERGONIÉ

Le point de vue du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de la région Nouvelle-Aquitaine

François-Xavier Mahon

(Directeur de l'Institut Bergonié, Bordeaux)

Au-delà de la prise en charge des hémopathies malignes, notre centre qui a aujourd'hui une certaine expérience dans les thérapies cellulaires mène

une réflexion sur la prise en charge pluridisciplinaire des patients traités par *CAR-T cells*.

La collaboration et le travail en synergie avec les différents acteurs concernés par ces thérapies ont été une priorité quand nous avons débuté ce type de traitement en oncohématologie et ce fonctionnement nous a permis de développer et d'acquérir notre expertise dans ce domaine. A ce jour, les indications et la validation des *CAR-T cells* sont plus avancées en hématologie qu'en oncologie solide. Mais de nombreux essais sont en cours dans les cancers solides et une réflexion est actuellement menée dans notre centre pour envisager, comme nous l'avons fait avec les *CAR-T cells* dans les hémopathies malignes, une prise en charge coordonnée des patients recevant des thérapies innovantes, qu'il s'agisse de thérapies cellulaires ou d'anticorps bispécifiques, avec la mise en place d'une organisation spécifique avec les différents acteurs impliqués.

Le point de vue de l'industriel

Dan Tovar (Directeur Médical Oncologie et Thérapie Cellulaire des laboratoires Kite/Gilead France)



Dan TOVAR
KITE/GILEAD FRANCE

Le développement des *CAR-T cells* en oncologie solide, et notamment les phases précoces, va pouvoir bénéficier de l'expérience des centres qui ont déjà une expertise reconnue dans le traitement par *CAR-T cells*. En pratique, les grands groupes pharmaceutiques ont souvent tendance à privilégier, au moins dans un premier temps, les centres américains, et dans ce contexte compétitif entre les Etats-Unis et les autres pays notamment

européens, nous devons valoriser l'expertise et l'expérience des centres français. C'est aux filiales françaises des grands groupes industriels de valoriser l'ensemble des centres compétents pour des essais de phase précoce. La notoriété scientifique des centres, la mise en place d'une structuration adéquate des centres garantissant par exemple, la gestion technique pharmaceutique et/ou la prise en charge des effets indésirables, et l'existence d'une première expérience positive d'essai clinique, essai de phase précoce en particulier, sont des facteurs qui peuvent favoriser l'implantation d'essais de phase précoce dans des centres en France.

Le point de vue d'un service de biothérapie cellulaire et tissulaire

Miryam Mebarki (Service de Biothérapie Cellulaire et Tissulaire, Hôpital Saint-Louis, Paris)



Miryam MEBARKI
HÔPITAL SAINT-LOUIS

Les *CAR-T cells* représentent des médicaments de thérapie innovante à composante cellulaire et les centres qui ont été pionniers dans ce domaine ont dû faire évoluer rapidement les aspects techniques, organisationnels et réglementaires. Le cadre réglementaire a été adapté au fur et à mesure des expériences des uns et des autres.

En pratique, la qualification des centres, qu'il s'agisse de centres d'hématologie ou de centres experts dans d'autres pathologies, est réalisée par les industriels. Parallèlement, une autorisation doit être demandée par les centres auprès des ARS qui implique l'ensemble



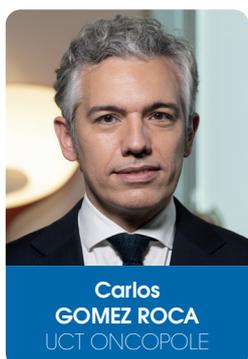


... des services sollicités au sein de l'hôpital ou même en dehors de l'hôpital (département clinique d'hématologie ou d'oncologie, unités d'aphérèse, unités de thérapies cellulaires, unités impliquées dans l'envoi des cellules et dans le stockage des *CAR-T cells*). Par ailleurs, les centres doivent bénéficier de l'accréditation internationale JACIE (*Joint Accreditation Committee ISTC EBMT*) qui développe des procédures et un système d'accréditation destinés à assurer la meilleure qualité de soins aux patients et à améliorer les performances des laboratoires et centres spécialisés dans la collecte, la gestion et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. La majorité des centres d'hématologie ont déjà cette accréditation, ce qui n'est pas le cas des centres d'oncologie solide. Les organisations sont différentes d'un centre à un autre et dépendent aussi des types de MTI (médicament de thérapie innovante) qui présentent chacune des spécificités (thérapies cellulaires, thérapies ciblées, anticorps bispécifiques...). Pour les centres académiques, la multiplication des MTI, des essais cliniques, des indications, des partenaires industriels, rend de plus en plus complexe les organisations à mettre en place et représente une charge de travail supplémentaire importante. La mise en place d'un cadre réglementaire et/ou d'un système d'accréditation pourrait permettre de standardiser et d'homogénéiser un certain nombre de pratiques. Les MTI nécessitent une organisation pluridisciplinaire bien définie et des échanges entre les services cliniques et les services « support » qui jouent un rôle très important dans la prise en charge des patients souvent fragiles recevant ces traitements.

Le point de vue de deux centres impliqués dans les phases précoces

Carlos Gomez Roca (Responsable de l'Unité Phases Précoces IUCT Oncopole, Toulouse) et **Vincent Ribrag** (Chef du Département d'Hématologie et du Département Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces à Gustave Roussy, Villejuif)

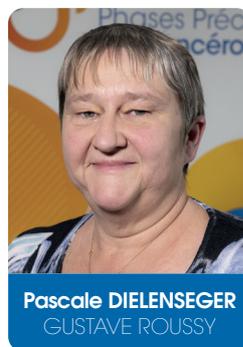
L'expérience des services d'oncohématologie avec les thérapies innovantes développées dans le traitement des hémopathies malignes a induit le développement d'organisations spécifiques notamment pour la délivrance de ces médicaments et la prise en charge des toxicités. Ces traitements vont être maintenant développés dans les tumeurs solides, les oncolo-



gues vont pouvoir bénéficier de notre expérience mais vont aussi découvrir un nouvel univers de traitements. La multidisciplinarité avec des échanges quotidiens entre les différentes spécialités sur la prise en charge des patients est probablement un des éléments clés à développer avec ces nouveaux traitements dans le contexte d'essais cliniques mais aussi en pratique de routine. La standardisation des *process* et l'élaboration de qualifications homogènes pourraient faciliter le parcours des centres qui débutent ce type de traitements en oncohématologie et surtout en oncologie pour le traitement des tumeurs solides.

Le point de vue d'un cadre infirmier

Pascale Dielenseger (Cadre Infirmier Unité Phases Précoces Gustave Roussy, Villejuif)



Pour les infirmiers et les paramédicaux et en particulier dans le domaine des phases précoces, la charge de travail et les organisations différentes d'un service à un autre, rendent complexes la transversalité et la communication. Le partage des expériences est essentiel avec la possibilité de formations sur d'autres sites plus expérimentés et/ou à l'aide de supports pédagogiques dédiés.

COMMENT LA FRANCE S'EST-ELLE POSITIONNÉE DANS LE DÉVELOPPEMENT DES PHASES PRÉCOCES AVEC LES MTI ?

Vincent Ribrag (Chef du Département d'Hématologie et du Département Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces à Gustave Roussy, Villejuif)



A côté des allogreffes de manipulation relativement simple pour lesquelles les services d'hématologie étaient bien rodés, l'arrivée des traitements par *CAR-T cells* a nécessité un investissement considérable des équipes lié à de nouvelles procédures, à la nécessité de qualifications particulières, à la production des cellules dans un système industriel. Du fait de la production hors Europe des *CAR-T cells*, la France a connu un certain retard dans les phases précoces menées avec ces nouveaux traitements. Le contexte du développement des thérapies cellulaires

dans les tumeurs solides sera différent de celui des hémopathies malignes, avec différentes cibles antigéniques spécifiques et des sous-types tumoraux relativement rares.

Carlos Gomez Roca (Responsable de l'Unité Phases Précoces IUCT Oncopole, Toulouse)

Le développement des MTI, et en particulier des *CAR-T cells* en oncologie solide, va nécessiter la mise en place de nouvelles procédures et des moyens supplémentaires sont à prévoir en termes d'organisation (durées longues d'hospitalisation, procédures d'aphérèse, suivi des patients...) même si c'est pour un faible nombre de patients au départ. Une fois constituée, cette base de travail pourra faciliter le développement de thérapies innovantes visant de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le point de vue de l'industriel

Dan Tovar (Directeur Médical Oncologie et Thérapie Cellulaire des laboratoires Kite/Gilead France).

Au-delà des phases précoces, les *CAR-T cells* sont des traitements très consommateurs de temps qui nécessitent des locaux et du personnel supplémentaires et les centres d'oncologie solide vont devoir faire face à ces nouvelles contraintes avec des indications multiples à venir dans les tumeurs solides.

COMMENT SE PRÉPARER À L'ARRIVÉE DE CES MTI ? QUELLE FORMATION, QUELLE ÉDUCATION ?

Le point de vue d'un cadre infirmier

Pascale Dielenseger (Cadre Infirmier Unité Phases Précoces Gustave Roussy, Villejuif)

Au niveau paramédical, les échanges et partages d'expérience moins fréquents et plus compliqués à mettre en œuvre doivent être développés. Il existe déjà des sociétés savantes infirmières comme l'Association Française des Infirmières de Cancérologie qui pourrait inclure les paramédicaux et permettre des formations spécifiques *via* leurs réseaux. La communication et la diffusion des informations et des expériences sont un point clé.

Le point de vue d'un responsable de l'Unité Phases Précoces

Carlos Gomez Roca (Responsable de l'Unité Phases Précoces IUCT Oncopole, Toulouse)

Pour le futur, trois grands types d'actions pourraient permettre de développer ou renforcer la performance des centres délivrant des MTI type *CAR-T cells* :

- l'élaboration par les CLIPs d'un cahier des charges et de règles d'approbation communes de façon à constituer un cadre et une base de travail homogènes et validés ;
- la formation des personnes impliquées dans ces traitements, notamment dans des centres experts ;
- et la communication avec le partage d'expériences.

Les données de vraie vie pourront constituer une base supplémentaire d'informations sur ces traitements administrés en pratique de routine.

Le point de vue du CLCC de la région Nouvelle-Aquitaine

François-Xavier Mahon (Directeur de l'Institut Bergonié, Bordeaux)

La mise à disposition des *CAR-T cells* dans le traitement des hémopathies malignes en France a été assujettie à la création d'un registre européen piloté par l'EBMT et un registre français des données de vraie vie a été mis en place à la demande des autorités françaises. Ce registre français promu par le LYSARC (groupe de recherche académique (*The Lymphoma Academic Research Organisation*)) avec le soutien des industriels impliqués dans ces traitements, a inclus aujourd'hui plus de 1 000 patients. Les données de ce registre font l'objet d'analyses multiples et de communications scientifiques à l'échelle nationale et internationale et permettent aux industriels de fournir chaque année des informations complémentaires à la Commission de la Transparence. Il s'agit d'un bel exemple de partenariat public-privé de collecte et de valorisation de l'expérience française en vraie vie au niveau national. Un projet de ce type pourrait être envisagé avec l'arrivée des *CAR-T cells* dans les tumeurs solides.

Le point de vue d'un service de biothérapie cellulaire et tissulaire

Miryam Mebarki (Service de Biothérapie Cellulaire et Tissulaire, Hôpital Saint-Louis, Paris)

Le partage d'expérience et les échanges entre les différents centres et notamment les centres qui ont déjà une certaine expertise de ces traitements est important. Pour exemple, des journées de visite et des journées de formation sur le terrain sont organisées à l'hôpital Saint-Louis et accueillent des équipes d'autres centres français ou européens. Parallèlement, des formations théoriques, universitaires ou autres (DU spécialisés dans les MTI) sont dispensées ou en cours de mises en place sur tout le territoire en France. ▲



PHASES PRÉCOCES ET RADIOTHÉRAPIE

Modération : **Sophie Postel-Vinay** (Médecin-Chercheur à l'INSERM, Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces à Gustave Roussy, Villejuif)



→ INTERVENANT

- **Eric Deutsch** (Chef du Département de Radiothérapie à Gustave Roussy, Villejuif)

VISION GLOBALE DES ENJEUX CONCERNANT LES PHASES PRÉCOCES MENÉES AVEC DES COMBINAISONS ASSOCIANT UNE RADIOTHÉRAPIE ET DES NOUVEAUX AGENTS THÉRAPEUTIQUES

Eric Deutsch (Chef du Département de Radiothérapie à Gustave Roussy, Villejuif)



Eric DEUTSCH
GUSTAVE ROUSSY

Les 20 dernières années ont été caractérisées par l'arrivée de nouvelles drogues, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement des cancers, mais avec des résultats décevants lorsque ces nouveaux traitements étaient associés à la radiothérapie. Les premiers

résultats significatifs obtenus avec les inhibiteurs de

checkpoint immunitaires, anti-PD-1/L1 administrés après une radiochimiothérapie dans les cancers du poumon ont induit un regain d'intérêt pour ces combinaisons et le développement de nouveaux essais cliniques. Des résultats divergents ont été rapportés ensuite dans les cancers ORL avec l'administration concomitante d'un anti-PD-1/L1 et d'une radiothérapie.

Une meilleure compréhension des différents mécanismes impliqués avec ces associations permet de proposer de nouvelles pistes de traitement.

- La radiothérapie induit une réponse inflammatoire avec une réponse interféron étroitement liée à la dose d'irradiation, qui est un facteur clé pour induire une réponse aux anti-PD-1/L1.
- La radiothérapie est une thérapie ciblée dans l'espace, avec de fortes doses dirigées vers la tumeur et des doses moins élevées vers les tissus péri-tumoraux. Des mécanismes immunologiques différents sont activés en fonction de la dose délivrée localement.
- L'irradiation induit des mécanismes pro immunologiques mais aussi une lymphopénie, c'est-à-dire des effets contre productifs, ce qui pourrait expliquer la négativité des essais cliniques observée en ORL.
- La radiothérapie pouvant induire une mort immunogénique des cellules tumorales, des résultats prometteurs ont été obtenus dans un essai de phase I avec un inhibiteur d'IAP (protéine inhibitrice de



l'apoptose). Le bénéfice clinique de cette approche a été ensuite confirmé dans un essai de phase II et une étude de phase III internationale est en cours.

- Au-delà des anti-PD-1/L1, la radiothérapie pouvant induire l'expression d'autres points de contrôle de l'immunité, d'autres inhibiteurs de *checkpoint* immunitaires pourraient présenter une activité en association à la radiothérapie.

Plusieurs essais cliniques sont en cours au sein du DITEP à Gustave Roussy afin d'évaluer chez des patients métastatiques ou oligométastatiques l'impact de la radiothérapie associée à un traitement d'immunothérapie.

- La réalisation de biopsies tumorales, d'imageries répétées et de prélèvements tumoraux séquentiels permettra de caractériser et de comparer les mécanismes en jeu dans une lésion irradiée et dans une lésion non irradiée.
- Des travaux sont aussi en cours avec l'intelligence artificielle pour modéliser la dose d'irradiation et son impact sur le sang et en particulier, sur les lymphocytes et les lymphopénies.

- Les indices radiomiques définis en imagerie pourraient permettre d'identifier les lésions tumorales associées à un cancer chez un même patient à irradier pour obtenir un effet abscopal.
- Une autre piste consiste à transformer une tumeur froide en tumeur chaude, en utilisant la radiothérapie pour mobiliser les lymphocytes et augmenter l'infiltration lymphocytaire tumorale. Pour exemple, les inhibiteurs d'ATR et les inhibiteurs de TGF- β semblent capables de stimuler l'infiltration CD8 dans une tumeur après irradiation et d'augmenter la réponse à l'immunothérapie.

Toutes ces pistes sont prometteuses et des essais de phase précoce sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des différentes approches mais aussi identifier leur profil de toxicités. ▲

→ DISCUSSION

Dans les essais de phase précoce menés avec des associations radiothérapie – médicament, quelle est la stratégie concernant les doses qui sont évaluées tant pour la radiothérapie que pour les médicaments associés ?

[Eric Deutsch](#). « Le schéma classique consiste à administrer une dose fixe de radiothérapie et à augmenter la dose de l'agent thérapeutique expérimental, mais il existe aussi des essais dans lesquels l'agent médicamenteux est donné à une dose fixe avec des doses croissantes d'irradiation. »

La séquence thérapeutique impacte-t-elle les effets immunomodulateurs de la radiothérapie ?

[Eric Deutsch](#). « A ce jour, le schéma qui semble le plus synergique est l'administration séquentielle d'un traitement d'immunothérapie après la radiothérapie. D'autres approches sont aussi envisagées, par exemple, administrer un nouveau médicament et utiliser la radiothérapie comme moyen supplémentaire pour éradiquer les cellules tumorales. »

Dans les essais cliniques évaluant les effets de la radiothérapie, existe-t-il des recommandations particulières en termes de méthodologie ?

[Eric Deutsch](#). « C'est une question importante dans la mesure où la radiothérapie induit des toxicités aiguës et des toxicités tardives qui peuvent survenir des mois voire des années après l'irradiation. Dans la plupart des essais menés avec la radiothérapie, la période de DLT post-radiothérapie est prolongée de plusieurs semaines afin de capturer au moins les effets secondaires aigus. Pour les toxicités tardives, il faudrait des suivis de plusieurs dizaines d'années pour vérifier qu'il n'y a pas de surcroît de toxicité. Le bénéfice-risque de ces approches doit être adapté à la situation des patients, en particulier selon qu'ils sont atteints d'une maladie curable ou d'une maladie plus avancée voire métastatique. »

Utilisez-vous des marqueurs de sensibilité à la radiothérapie pour anticiper les toxicités ?

[Eric Deutsch](#). « Il n'existe actuellement pas de marqueur permettant d'évaluer à priori le risque de toxicité liée à la radiothérapie seule ou associée à un autre traitement et les informations décrites dans les modèles précliniques ne sont pas transposables chez l'homme. »



LE SCREENING MOLÉCULAIRE : ACCÈS AU SÉQUENÇAGE EN ROUTINE UN ACCÉLÉRATEUR POUR LES PHASES PRÉCOCES !

Débat animé par : **Frédérique Penault-Llorca** (Directrice Générale du Centre de Lutte contre le Cancer Jean Perrin de la Région Auvergne, Clermont-Ferrand) et **Christophe Le Tourneau** (Chef du Département d'Essais Cliniques de Phases Précoces à l'Institut Curie)



→ INTERVENANTS

- **Cédric Carbonneil** (Chef de service d'Évaluation des Actes Professionnels, HAS) ;
- **Sophie Le Ricousse** (Responsable Département Biologie Transfert et Innovation, INCa) ;
- **Frédérique Nowak** (Responsable adjointe de la coordination du Plan France Médecine Génomique 2025) ;
- **Nicolas Ozan** (Directeur Médical Oncologie et Hématologie AstraZeneca France) ;
- **Dominique Stoppa Lyonnet** (Chef de service de Génétique de l'Institut Curie et Coordinatrice du groupe de travail en charge du rapport sur les difficultés du financement des tests génomiques en France) ;
- **Marion Vandromme** (Association de patientes BRCA France).



Frédérique NOWAK
PLAN FRANCE
MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

tive nationale qui a été lancée en 2016 et qui a vocation à développer la médecine génomique. Ce plan a été développé pour les maladies rares essentiellement à visée diagnostique et pour les cancers à visée thérapeutique. Les applications de ce plan dans le domaine du cancer concernent 10 pré-indications (2 indications d'oncogénétique et 8 indications de génétique somatique tumorale), les adultes et les enfants, les tumeurs solides et l'oncohématologie avec une évaluation des dossiers en RCP.

L'activité de séquençage dans le cadre de ce plan a démarré en 2020 et 600 à 700 prescriptions ont été réalisées en 2021.

Le lien entre *screening* moléculaire et essais précoces est de plus en plus évident avec un nombre croissant d'essais cliniques basés sur la présence d'une altération moléculaire.

LE PLAN FRANCE GÉNOMIQUE

Frédérique Nowak (Responsable adjointe de la coordination du Plan France Médecine Génomique 2025)
Le Plan France Médecine Génomique est une initia-

Ce Plan France Génomique avec le séquençage financé au niveau national est une opportunité unique pour les essais cliniques de phase précoce. La principale limite actuellement de ce plan est un frein logistique lié à la nécessité d'utiliser des tissus congelés, ce qui n'est pas la pratique dans toutes les institutions. Une phase pilote visant à évaluer les tissus FFPE *versus* tissus congelés est en cours de mise en place. Il est prévu que l'ensemble des données cliniques des patients inclus dans ce plan soient disponibles pour

la recherche et une réflexion sur ce sujet avec l'INCa est en cours. Ces données pourront aussi être interfacées avec des bases de données spécifiques plus complètes, ce qui est particulièrement intéressant pour les cancers rares.

LE TESTING EN FRANCE



**Dominique
STOPPA LYONNET**
INSTITUT CURIE

Dominique Stoppa Lyonnet (Chef de service de Génétique de l'Institut Curie et Coordinatrice du groupe de travail en charge du rapport sur les difficultés de financement des tests génomiques en France)

Suite à un appel d'Axel Khan en juin 2020, un groupe de travail a été mis en place afin de mener une réflexion pour faciliter l'accès aux tests génétiques en oncologie et un rapport a été finalisé et adressé au ministre de la Solidarité et de la Santé.

Le RIHN ou Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature est un dispositif d'accès à l'innovation pour les actes de biologie et d'anatomo-cytopathologie, qu'il s'agisse de cancers ou de maladies rares, avec une dotation de 380 millions d'euros par an. Mais aujourd'hui, cette enveloppe fixe n'est plus suffisante et les actes sont facturés aux prescripteurs par les laboratoires académiques, publiques ou privés, avec des remboursements par la DGOS retardés et de l'ordre de 50 % seulement. Il en résulte des difficultés de prescription pour les établissements et des situations d'iniquité d'accès aux tests sur l'ensemble du territoire avec un risque de perte de chance pour les patients atteints de cancer.

Des propositions ont été formulées pour améliorer cette situation : sortir les actes qui ne sont plus dans l'innovation de ce référentiel, revoir le financement des tests qui sont des marqueurs-compagnon pour la prescription d'une molécule, définir la juste prescription d'un marqueur ou d'une combinaison de marqueurs, privilégier le séquençage à haut débit qui permet d'analyser le génome entier mais aussi d'analyser des panels spécifiques de gènes et d'obtenir un véritable portrait moléculaire de la tumeur, et réfléchir à un système de cotation différent.

Une même recherche de biomarqueurs pourrait avoir un volet « diagnostique » pris en charge par l'assurance

maladie et un volet « recherche » pour la recherche de nouvelles cibles dans les essais de phase précoce.

SCREENING MOLÉCULAIRE



Sophie Le RICOUSSE
INCa

La vision de l'INCa

Sophie Le Ricousse

(Responsable Département Biologie Transfert et Innovation, INCa)

Les difficultés de remboursement des tests ont conduit l'INCa à envisager en partenariat avec l'HAS et la DGOS, une enquête en 2022 destinée

à analyser de façon la plus exhaustive possible, tous les actes réalisés et remboursés et les contextes dans lesquels ils sont prescrits. Une analyse complémentaire des modèles utilisés dans les autres pays européens pourrait être utile pour proposer des nouvelles modalités. Par rapport à ces problématiques, l'INCa réfléchit à des actions visant à soutenir, sur le plan technologique et organisationnel, les plateformes de génétique moléculaire et souhaiterait engager une concertation nationale pour finaliser un plan d'action en 2023.

La vision de l'HAS

Cédric Carboneil (Chef de service d'Evaluation des Actes Professionnels, HAS)

La mission de l'HAS qui est d'évaluer les technologies de santé en vue de leur remboursement pérenne par l'assurance maladie, se situe en aval du RIHN, dispositif d'aide à l'innovation et la production de données obtenues au cours de la période de RIHN permet à l'HAS de faire une évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'utilité clinique du test.

Deux types de procédures sont possibles :

- une procédure avec la possibilité de déposer dans le même temps une demande d'évaluation du médicament et du test-compagnon qui y est associé. Cette procédure reste peu utilisée ;
- l'autre canal, indépendant d'un médicament, est la demande d'évaluation conventionnelle d'un acte et donc l'évaluation des différents tests. C'est par ce système que le ministère de la Santé a souhaité que les actes de séquençage en cancérologie, dans les maladies rares et en microbiologie soient évalués. Dans cette optique, l'HAS va solliciter les professionnels de santé afin de recenser précisément les différentes techniques et panels utilisés, les indications concernées et les données obtenues. Cette ...



Des avancées qui changent la vie des patients

La science ne se contente pas de changer nos vies, elle révolutionne aussi la santé humaine. La combinaison de nos avancées technologiques et de nos expertises scientifiques a permis à Pfizer d'être pionnier en matière d'innovations biopharmaceutiques pour traiter des maladies graves et/ou chroniques, mais aussi de les guérir ou de les prévenir.

Chaque jour, Pfizer s'emploie à découvrir des avancées qui changent la vie des patients et à ouvrir de nouvelles voies. Nous y consacrons toute notre énergie et notre passion pour mettre à disposition des solutions innovantes en oncologie, dans les vaccins, la médecine interne, l'inflammation et immunologie ou encore dans les maladies rares. Pfizer amplifie le pouvoir de la science et de la technologie en redoublant d'audace et de curiosité pour faire de ce qu'on pensait jusqu'alors unimaginable une réalité.

#ScienceWillWin*

* La science gagnera





- ... démarche devrait permettre d'avancer sur une première évaluation et d'identifier les indications avec des données suffisantes pour envisager un remboursement par l'assurance maladie et celles en attente de données complémentaires qui pourraient rester dans le périmètre du RIHN.

Les phases précoces en cancérologie nous semblent une étape essentielle pour envisager dès le départ le développement du médicament et du biomarqueur et obtenir des informations sur les effets du médicament en fonction des résultats du test-compagnon.

Le point de vue de l'industriel

Nicolas Ozan (Directeur Médical Oncologie et Hématologie AstraZeneca France)



Nicolas OZAN
ASTRAZENECA
FRANCE

Le développement d'une thérapie ciblée implique aussi celui du test-compagnon avec une évaluation généralement centralisée, réalisée le plus souvent aux Etats-Unis. Pour la recherche clinique en France, les industriels travaillent généralement avec les centres qui font du séquençage, démarche qui permet

un pré-screening pour chaque patient et d'identifier une mutation permettant de l'inclure dans un essai

spécifique. Ce parcours est important pour les patients (mise en place rapide d'un traitement), pour les industriels (inclusion rapide des patients dans les essais), pour les cliniciens et dans le contexte de compétition internationale des essais cliniques.

Le point de vue des patients

Marion Vandromme

(Association de patientes BRCA France)



Marion VANDROMME
BRCA FRANCE

C'est une réalité, l'accès aux tests en France est difficile, les critères d'admissibilité sont très stricts et les délais souvent trop longs (décision, liste d'attente, disponibilité du médecin, réalisation du test, résultats) pouvant atteindre parfois 2 ans avec la problématique du coût des dépistages génétiques. De ce

fait, un certain nombre de femmes font du dépistage génétique sauvage en achetant et en réalisant les tests sur internet. Une fois les résultats reçus, ces femmes sont isolées et dans une situation d'errance médicale. C'est une vraie question en France qui va se poser concrètement avec l'arrivée des inhibiteurs de PARP dans les cancers des ovaires qui vont induire une augmentation d'environ 40 % des dépistages génétiques dans les 2 ans à venir. Le séquençage de nouvelle génération représente un espoir dans ce domaine. ▲

→ DISCUSSION

A ce jour, l'intérêt du séquençage est de réaliser un pré-screening et de rechercher un ensemble de biomarqueurs plutôt qu'un seul biomarqueur. Par ailleurs, il est envisageable que le séquençage comme l'imagerie devienne un examen de routine, informatif à plusieurs moments de la maladie du patient pour préciser l'évolution tumorale et identifier l'émergence de résistances, mais la démonstration de l'utilité clinique du séquençage dans les différentes situations cliniques n'est pas réaliste.

Cédric Cabonneil. « Cette démonstration sera demandée car, pour tout test diagnostique, le remboursement est conditionné par la démonstration de son utilité clinique, au moins dans une première indication et dans des circonstances identiques. Une réflexion est en cours au sein de l'HAS pour

envisager l'inscription « générique » d'un test associé à un médicament afin que le test devienne automatiquement remboursable quand de nouvelles indications sont développées avec ce médicament. »

Frédérique Penault-Llorca. « L'identification du profil moléculaire d'une tumeur peut être utile au moment du diagnostic, en amont du médicament, pour caractériser précisément la maladie et envisager un traitement adapté. A l'heure du séquençage à haut débit et alors que plusieurs cibles moléculaires sont identifiées dans la plupart des cancers, la notion de test-compagnon attaché à une drogue précise est devenue obsolète. Des discussions au niveau international sur cette question sont en cours, en particulier avec la FDA. »



UNE NOUVELLE AVANCÉE DANS L'INHIBITION DES MUTATIONS **BRAF**

— NOUVEAU —

BRAFTOVI® + cétuximab



BRAFTOVI® est indiqué en association avec le **cétuximab** chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteurs d'une mutation **BRAF^{V600E}** et ayant reçu un traitement systémique antérieur¹.

L'association encorafenib - cétuximab est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation **BRAF^{V600E}**.

- En l'absence de données disponibles chez les patients ayant un score ECOG de 2 ou plus, il est recommandé que la décision d'instauration du traitement chez ces patients soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Une surveillance dermatologique régulière au cours du traitement est nécessaire.²

▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.*

BIENTÔT DISPONIBLE



Pour une information complète sur le produit, veuillez consulter les mentions légales du produit.

1. Résumé des caractéristiques produits BRAFTOVI®, Pierre Fabre Médicament 2020.

2. Avis de la commission de la transparence - Association BRAFTOVI (encorafenib) et cétuximab - 16 décembre 2020


Pierre Fabre
Oncologie



PHASES PRÉCOCES ET LES THÉRAPIES « TUMEURS AGNOSTIQUES »

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

- **Carine Bellera** (Biostatisticienne Institut Bergonié, Bordeaux) ;
- **Christophe Le Tourneau** (Chef du département d'Essais Cliniques de Phases Précoces à l'Institut Curie).

LES THÉRAPIES « TUMEURS AGNOSTIQUES » ET NOUVEAUX *DESIGNS* DES ÉTUDES PHASES PRÉCOCES



**Christophe
Le TOURNEAU**
INSTITUT CURIE

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

Jusque-là, la majorité des développements de traitements anticancéreux ont été menés dans un type ou plusieurs types de cancers spécifiques avec des autorisations de mise

sur le marché délivrées pour certaines indications. Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont per-

mis ensuite d'identifier des cibles thérapeutiques dans certains types de cancer, et le même modèle de développement a été poursuivi, avec des études menées avec un médicament dans un type de cancer sur la base d'une altération tumorale.

Aujourd'hui, de nouveaux sous-types moléculaires tumoraux sont découverts avec une incidence variable, parfois faible voire extrêmement faible. Le développement de médicaments basé sur un biomarqueur moléculaire dont la prévalence est basse représente un véritable défi. Pour certains sous-groupes de cancers rares, les délais d'inclusion d'un nombre suffisant de patients ne permettent pas d'envisager, même au niveau international, un essai randomisé comparatif de phase III. Du fait de la rareté de certaines tumeurs et de l'existence de certaines anomalies moléculaires ciblées dans plusieurs types de cancers, différentes modalités peu ou non conventionnelles de recherche clinique, comme les essais *Basket*, les essais parallèles de phase I ou II, sont envisagées aujourd'hui pour évaluer les effets des thérapies ciblées. Afin de diminuer les biais possibles de ces études sans bras comparateur, de nouvelles approches méthodologiques sont proposées ...

CIBLER LE CANCER TRANSFORMER LES THÉRAPIES

UNE ATTENTION CONSTANTE À L'ONCOLOGIE DEPUIS PLUS DE 23 ANS

Seagen a été fondée en 1998 à Seattle par le scientifique, Dr Clay Siegall. Seagen a pour mission de découvrir, développer et commercialiser des thérapies ciblées innovantes à fort potentiel de changer le pronostic et la prise en charge des patients atteints de cancer.

Aujourd'hui, Seagen est présente dans plus de 10 pays et compte plus de 2 000 employés, dont la majorité sont des chercheurs et des scientifiques.

Seagen a été élue Biotech de l'Année par BioPharma Dive en 2020.

DÉDIÉE À L'AMÉLIORATION DE LA VIE DES PERSONNES ATTEINTES D'UN CANCER

Trois produits issus de la R&D de Seagen sont déjà commercialisés au niveau international et l'entreprise poursuit ses efforts pour répondre aux besoins non-satisfaits de patients atteints de cancers à un stade avancé. Seagen a conclu des partenariats avec des sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques de premier plan, pour accélérer la mise à disposition de ces innovations aux patients

Le lancement de son premier médicament en nom propre en Europe démontre l'engagement continu de Seagen envers les professionnels de la santé et les patients.

LEADER INDUSTRIEL DE TECHNOLOGIES DE POINTE

La croissance de Seagen est basée sur son agilité et sa science de pointe. Seagen est propriétaire et leader industriel de la technologie ADC (anticorps conjugués), qui a permis le développement de plusieurs anticancéreux innovants ciblés.

Seagen est aussi propriétaire de la technologie des anticorps non fucosylés (SEA) qui améliorent la réponse immunitaire contre le cancer.

UNE ENTREPRISE AXÉE SUR LA RECHERCHE & LE DÉVELOPPEMENT

Seagen est une entreprise axée sur la recherche, qui investit lourdement en R&D.

En 2020, nous avons réinvesti plus de 80 % des revenus issus de ses produits dans la R&D.

La recherche clinique en cours comprend 18 programmes, avec près de 40 essais cliniques allant de la phase 1 à la phase 3 à travers plus de 18 pays.



- ... pour créer de la comparaison et diminuer les biais et incertitudes, comme par exemple, l'utilisation du patient comme son propre témoin et l'obtention de données de vie réelle de qualité.

Utiliser le patient comme son propre témoin : cette approche consiste à utiliser chaque patient comme son propre contrôle en comparant l'efficacité d'un médicament innovant à celle d'un traitement antérieurement reçu. Cette méthodologie a été appliquée avec succès dans différentes études réalisées en particulier avec les inhibiteurs de NTRK (entrectinib, larotrectinib) et d'un point de vue clinique, le temps sous traitement a du sens pour les patients.

Il existe d'autres situations caractérisées par l'existence de plusieurs cibles thérapeutiques et l'absence d'un *driver* oncogénique bien identifié. Le défi consiste alors à tenir compte de l'ensemble de ces informations pour définir le meilleur traitement. Dans ces situations, il faudrait pouvoir déterminer la valeur fonctionnelle de chaque altération et des outils utilisant l'intelligence artificielle sont en cours de développement.

LES THÉRAPIES « TUMEURS AGNOSTIQUES » ET STATISTIQUES DES ÉTUDES PHASES PRÉCOCES

Carine Bellera (Biostatisticienne Institut Bergonié, Bordeaux)



Carine BELLERA
INSTITUT BERGONIÉ

La classification moléculaire des tumeurs montre l'existence d'une hétérogénéité tumorale au sein d'une même tumeur avec la coexistence possible de plusieurs sous-groupes moléculaires et l'existence d'un ou de plusieurs traitements disponibles pour chaque cible identifiée. Cette situation rend

l'évaluation des traitements particulièrement complexe et nécessite une adaptation de la méthodologie. Pour exemple, l'indication agnostique des anti-PD-1/L1 délivrée par la *Food and Drug Administration* (FDA) sur la base du statut dMMR/MSI indépendamment du type de tumeur, représente une révolution dans les décisions prises par les autorités de santé.

Dans ce contexte caractérisé par l'émergence de nombreux biomarqueurs, les essais *Basket* et *Umbrella* et les essais adaptatifs constituent de nou-

veaux types d'essais cliniques destinés à accélérer le développement clinique et la mise à disposition des traitements innovants auprès des patients.

Les essais *Basket* évaluent les effets d'une molécule chez des patients atteints de différents types de tumeurs caractérisées par l'existence d'une altération moléculaire particulière ; pour exemple, les programmes ACSé mis en place par l'INCa. Ces essais présentent un certain nombre d'avantages : l'accès à des thérapies ciblées quel que soit le type histologique de tumeur, particulièrement intéressant pour les formes de faible prévalence, la mise en place de cohortes avec des effectifs limités qui permet d'obtenir des résultats dans des délais raisonnables avec une évaluation standardisée en population globale et dans les différents sous-groupes. Dans ces essais, l'efficacité est évaluée principalement sur le taux de réponse ou la survie sans progression. La difficulté des essais *Basket* est de pouvoir dissocier l'effet pronostique de l'effet prédictif de la réponse au traitement. La comparaison des résultats avec des données historiques quand elles existent et la randomisation quand elle est possible peuvent permettre d'apporter une réponse à cette question.

Les essais *Umbrella* consistent à administrer chez des patients porteurs du même type histologique de tumeur, différentes options thérapeutiques en fonction des caractéristiques moléculaires identifiées. Cette modalité d'essai augmente les chances des patients de recevoir un traitement ciblé, permet d'obtenir des données, notamment d'efficacité, spécifiques à une histologie et plus facilement attribuables au traitement. Ces essais *Umbrella*, comme par exemple, les essais SHIVA ou MULTISARC, peuvent permettre d'évaluer des algorithmes de traitement. En revanche, cette méthodologie complexe en termes d'organisation est moins bien adaptée que les essais *Basket* pour évaluer les effets des traitements dans les sous-types moléculaires à faible prévalence. ▲



MÉDICAMENTS ET MUTATIONS RARES : QUEL ACCÈS AUX MÉDICAMENTS CIBLES SUR LES MUTATIONS RARES ?

Débat animé par : **Jean-Yves Blay** (Président d'UNICANCER, Président de l'association SCOPP et Directeur Général du Centre Léon Bérard) et **Nicolas André** (Professeur en Oncologie Pédiatrique et Vice-Président délégué Recherche-Santé AP-HM, Marseille)



→ INTERVENANTS

- **Toufik Bendahmane** (Directeur Médical Oncologie Roche France) ;
- **Laure Guéroult Accolas** (Patiente et fondatrice de Patients en Réseau) ;
- **Etienne Lengliné** (Vice-Président de la Commission de la Transparence) ;
- **Alexandre Moreau** (French delegate Committee for Medicinal Products for Human use - CHMP) ;
- **Nicolas Penel** (Chef du département de Cancérologie Générale du Centre Oscar Lambret, Lille).

La vision de l'industriel

Toufik Bendahmane (Directeur Médical Oncologie Roche France)

Les progrès réalisés en oncologie avec le développement de la médecine personnalisée ont induit un changement de paradigme avec de nouvelles modalités d'essais thérapeutiques et en particulier, une nette



Toufik BENDAHMANE
ROCHE FRANCE

augmentation des essais *Basket* et *Umbrella* au cours des dix dernières années avec une tendance qui s'accélère (Figure 5).

Les mutations rares comme les anomalies de *NTRK* sont identifiées dans différents types de cancers mais leur très faible prévalence ne permet pas d'envisager des essais cliniques standard de phase III. Pour exemple, l'étude de Demetri *et al.* qui a analysé le profil moléculaire de plus de 58 000 cancers a identifié seulement 28 patients avec une fusion du gène *NTRK* (Demetri G, *et al.* ; *Ann Oncol* 2021). Les positions divergentes des pays pour certaines situations provoquent des décalages avec des médicaments mis à la disposition des patients dans certains pays et des médicaments approuvés par des agences d'enregistrement mais qui ne sont pas remboursés dans d'autres pays.

Le point de vue de l'investigateur

Nicolas Penel (Chef du département de Cancérologie Générale du Centre Oscar Lambret, Lille)



Nicolas PENEL
OSCAR LAMBRET

Avec l'essor du profilage moléculaire, trois grands types de situations cliniques sont observées aujourd'hui en oncologie avec l'existence de mutations rares dans des tumeurs fréquentes (anomalies du gène *NTRK* dans les cancers bronchiques), de cibles moléculaires actionnables fréquentes

dans des tumeurs rares et de mutations rares dans des tumeurs rares.

Dans ces contextes, l'accès et le financement du test, l'accès du patient à une thérapie innovante en développement dans un essai de phase précoce et l'évaluation des effets des nouvelles molécules sont parfois problématiques.

- Alors que la recherche de certaines cibles moléculaires et le financement de ces actes peuvent être envisagés dans certaines grandes structures, cette démarche est compliquée pour les hôpitaux périphériques et les structures privées.

- La mise en évidence d'une altération actionnable nécessite de pouvoir repérer les centres qui peuvent donner accès aux médicaments en développement clinique. Le *listing* des essais cliniques élaboré par l'INCa avec la mise en place d'un portail interrogeable à l'aide de mots clés devrait permettre de faciliter cette recherche.
- L'évaluation des nouvelles molécules dans les situations rares, en présence de mutations rares et/ou de tumeurs rares, est complexe du fait de l'impossibilité parfois d'envisager un essai de phase III comparatif et randomisé (situations rares, recrutement/inclusions difficiles dans un délai acceptable) et du niveau de preuve demandé différent selon les pays (type d'essai clinique, critère principal d'évaluation).



Alexandre MOREAU
CHMP

La vision européenne

Alexandre Moreau

(French elegate Committee for Medicinal Products for Human use - CHMP)

L'agence européenne des médicaments (EMA) coordonne l'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM)

Figure 5

EVOLUTION DES NOUVELLES MODALITÉS D'ESSAIS CLINIQUES

Trends of master protocols

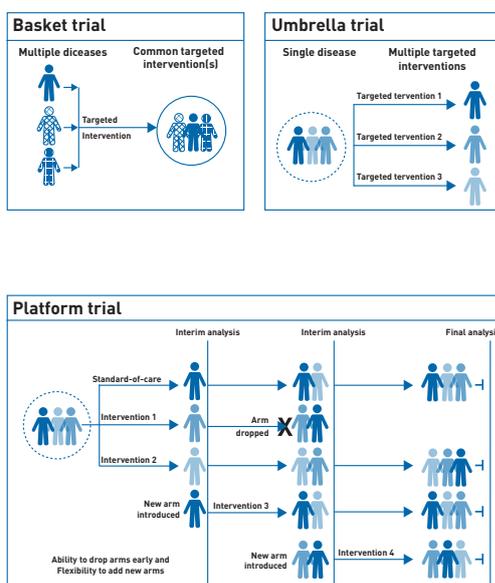


Fig. 1 Graphical representation of basket trials, umbrella trials, and platform trials. This figure illustrates a simple graphical representation of basket, umbrella, and platform trials. There may be other forms of master protocols. The clip art in the figure was generated by the authors.

Number of Master Protocols over Time: Basket Trials, Umbrella Trials, and Platform Trials

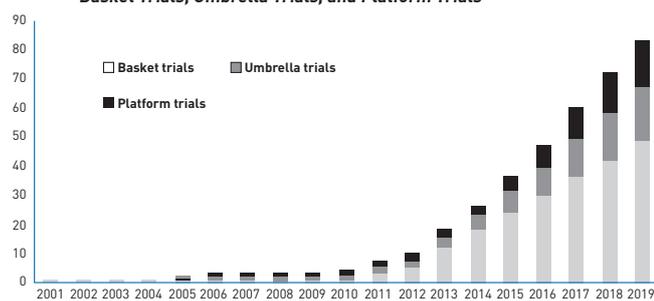


Fig. 2 Trends of master protocols over time. This figure illustrates the accumulating number of basket (white), umbrella (gray) and platform (black) trials over time. The clip art in the figure was generated by the authors.

"The number of master protocols will continue to increase at a rapid pace over the upcoming decades"

Park et al. *Trials* (2019) 20:572 <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1>



... européennes mais ce sont les agences nationales, au niveau de chaque pays, qui évaluent les demandes d'AMM. L'EMA, qui reçoit les demandes d'AMM européenne, est chargée tous les mois de sélectionner, pour chaque dossier, deux agences pour l'évaluation d'un médicament. L'oncologie représente 40 à 50 % des dossiers de demande d'AMM soumis chaque année à l'EMA. Certaines agences favorisent certaines spécialités, comme l'oncologie en France qui est un domaine prioritaire. En 2020, la France était parmi les 3 pays qui ont été le plus souvent impliqués dans l'évaluation de médicaments en oncologie.

L'EMA a mis en place le système PRIME, qui est un programme destiné à renforcer le soutien au développement de médicaments qui concernent un besoin médical non satisfait. Ce système propose un dialogue précoce entre l'EMA et les industriels et un accompagnement spécifique pour optimiser les plans de développement et accélérer l'accès aux médica-

ments. Par ailleurs, certaines situations conduisent l'EMA à envisager des réductions de calendrier pour l'évaluation d'un dossier afin d'aboutir à un possible accès plus rapide au marché.

L'évaluation d'un dossier de demande d'AMM européenne fait ensuite l'objet d'un rapport public d'évaluation européen, qui détaille l'ensemble des informations et qui est disponible en ligne sur le site de l'EMA. Les mentions légales du médicament sont aussi consultables sur le site de l'EMA.

En cas de refus de l'EMA pour une AMM européenne, les industriels ont la possibilité de faire appel avec une nouvelle procédure spécifique assez rapide et deux nouveaux pays rapporteurs sélectionnés.

→ DISCUSSION

[Jean-Yves Blay](#). « Aujourd'hui, les tumeurs rares représentent 20 % des cancers et ce pourcentage augmente, et elles sont responsables de 30 % des décès. Il est donc urgent d'intensifier les recherches dans ce domaine, d'adapter les méthodologies et d'homogénéiser l'évaluation de ces dossiers afin d'éviter les décalages entre différents pays et de garantir une égalité d'accès à tous les patients. »

[Nicolas Penel](#). « A propos de la méthodologie du patient, son propre témoin, Von Hoff *et al.* avaient fixé dans les années 1980 le seuil de Gross modulation index à 1,33 (comparaison des durées sous traitement). Ce seuil n'a jamais été validé et un travail de standardisation, de consensus et de définition des biais est nécessaire. »

[Nicolas André](#). « L'évaluation d'un médicament repose sur la notion d'efficacité et de sécurité et cette méthodologie du patient, son propre témoin, ne prend pas en compte le risque. »

[Alexandre Moreau](#). « Un des instruments pour pouvoir mettre sur le marché ces produits est de considérer, à partir d'éléments objectifs, que le bénéfice risque peut être positif et de proposer des AMM conditionnelles qui pourront être confirmées plus

tard avec des données complémentaires d'efficacité et de sécurité. »

[Toufik Bendahmane](#). « Des taux de réponse de 60-70 % inégalés jusque-là et un profil de tolérance qui semble acceptable sont observés dans certaines phases précoces. Comment réduire le risque d'incertitude, à quel niveau fixer le curseur ? Les comparaisons intra-patients et les bras de comparaison externes avec des données de vraie vie pourraient être utiles dans ces situations complexes. »

[Alexandre Moreau](#). « Un dialogue est ouvert entre la FDA et l'EMA pour définir des plans de développement et des critères d'évaluation communs et aboutir à des décisions communes. En pratique, plusieurs agences participent à l'avis sur le bénéfice risque et des agences payeuses sont invitées à participer à l'avis scientifique et à la discussion. »

[Nicolas André](#). « Une procédure particulière existe pour les maladies hyper rares (moins d'1 million de patients) et permet d'aboutir à des autorisations de mise sur le marché et à des remboursements *via* des études avec un très faible nombre de patients. Ne pourrait-on pas envisager ce type de procédure pour chaque type de cancer rare ? »

Etienne Lengliné (Vice-Président de la Commission de la Transparence)



Etienne LENGLINÉ
COMMISSION DE LA
TRANSPARENCE

La mission de la Commission de la Transparence est d'émettre un avis scientifique (méthodologistes, cliniciens, représentants d'usagers de patients) après l'évaluation faite par l'EMA et l'ANSM, pour déterminer si les données justifient qu'un médicament soit pris en charge par la solidarité nationale. Deux avis sont rendus, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui traduit le bénéfice pour la santé d'un nouveau médicament dans une indication spécifique par rapport aux traitements utilisés jusque-là dans cette situation. Dans cette démarche, le niveau de preuves est un critère important avec l'objectif de réduire au maximum le risque d'incertitude, et dans cette optique, les essais randomisés et comparatifs de phase III restent le *gold standard*. L'évaluation de thérapies ciblées en présence d'une anomalie moléculaire dans différents types histologiques, surtout quand il s'agit de mutations fréquentes

ou rares dans des cancers rares ou de mutations rares dans des cancers fréquents est complexe. Ces situations ont conduit l'HAS à lancer un appel à contribution en octobre dernier afin d'adapter les exigences méthodologiques à ces nouveaux contextes de tumeurs rares tout en garantissant au mieux les bénéfices escomptés pour les patients concernés.

Laure Guéroult Accolas (Patiente et fondatrice de Patients en Réseau)



Laure GUÉROULT ACCOLAS
PATIENTS EN RÉSEAU

Cette situation est difficile pour ces patients atteints de tumeurs rares qui sont en urgence de vie, en impasse thérapeutique, qui vivent au quotidien l'incertitude et qui souhaiteraient avoir accès à ces traitements innovants (pour exemple, l'appel lancé par les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif). Comment faire pour que les maladies soient caractérisées de façon suffisamment large pour pouvoir accéder à des essais cliniques, à des phases précoces et tout simplement à des traitements ? ▲

● LIVE



RENCONTRE 2021
Phases Précoces
en Cancérologie





TAKE HOME MESSAGES

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



Cette 3^{ème} édition du SCOPP, 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.

Cette journée a mis à nouveau en évidence le besoin de stimuler l'innovation en rassemblant toutes les parties prenantes, chercheurs, médecins, industriels, administratifs, afin de discuter des moyens à mettre en œuvre pour faciliter l'accès des patients à de nouveaux médicaments et positionner la France comme un pays attractif sur le champ de l'innovation thérapeutique en oncologie.

Les tables rondes et regards croisés organisés pendant cette 3^{ème} journée de SCOPP ont permis de souligner plusieurs points marquants :

- les efforts déjà réalisés avec succès en France par les différentes agences, ANSM et CPP, nécessitent d'être poursuivis et le signal fort donné par le CSIS avec l'instauration du Plan Innovation Santé 2030 ;
- l'identification des enjeux clés pour la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment les thérapies cellulaires modifiées, commencent à être développées dans les tumeurs solides et pour lesquelles des organisations particulières et des programmes de formation vont devoir être mis en place ;
- l'accès aux innovations thérapeutiques est tributaire de la capacité en France de faire du *screening* moléculaire avec la question du remboursement de ces analyses moléculaires au centre du débat ;
- la subdivision de plus en plus fine des cancers aboutit à une explosion de tumeurs rares pour lesquelles l'analyse des effets des médicaments n'est pas réalisable dans un essai classique randomisé de phase III. Des alternatives doivent être envisagées avec de nouveaux essais et de nouvelles méthodologies permettant une évaluation adéquate de l'efficacité et de la sécurité de ces nouveaux médicaments. ▲

SAVE THE DATE

Rendez-vous pour la 4^{ème} édition
« Rencontre 2022 Phases Précoces
en Cancérologie »

Le vendredi 25 novembre 2022

WWW.PHASES-PRECOCES.FR

Un remerciement à nos sponsors pour leur soutien lors de la 3^{ème} édition
et à la parution du compte-rendu du colloque

AstraZeneca 



 Bristol Myers Squibb™

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

 Pfizer

 Roche

 AMGEN®

 **Boehringer
Ingelheim**

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE

 Pierre Fabre

 **Seagen**®

Merci également à Abbvie, Chugai, Gilead-Kite, GSK, Incyte, IPSEN, Janssen,
Lilly, Merck, Takeda

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 !

 **GÉRIAMED**