

Avec le parrainage de



SCOPP

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

COMPTE-RENDU DU COLLOQUE

Jeudi 24 novembre 2022



RENCONTRE 2022

Phases Précoces en **Cancérologie**

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

Événement organisé par



OLIMPE

WWW.OLIMPE.FR



Vivons



Innovons

Professionnels de santé

Avec vous nous cherchons, développons et fabriquons des thérapies innovantes contre les maladies graves. Cancers, maladies cardiovasculaires, inflammatoires et rénales, ostéoporose, biosimilaires : depuis 30 ans, des milliers de patients français sont soignés chaque année par un médicament Amgen.

De quoi sera faite la santé de demain ? Suivez nos actualités sur www.amgen.fr

AMGEN[®]





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)

Intervenant : Thomas Borel (Leem)

TABLE RONDE



- **BILAN 2022 ET PERSPECTIVES SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE** P. 10
Débat animé par : Jean-Pierre Delord (Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole), Christophe Massard (Centre Eugène Marquis)

Intervenants : Thomas Borel (Leem), Bettina Couderc (CNCP), Anne Moulin (DGS), Franck Mouthon (France Biotech, CSIS 21), Irène de la Porte (AstraZeneca), Stéphane Vignot (ANSM)

TABLE RONDE



- **ESSAIS CLINIQUES 2030, LA RÉVOLUTION DES NOUVELLES TECHNOLOGIES !** P. 16
Débat animé par : Nicolas André (AP-HM)

Intervenants : Emmanuel Bacry (Health Data Hub), Pierre-Henri Berthoye (CNRIPH), Marco Fiorini (FIAC), Béatrice Fiquet (Amgen), Hubert Méchin (AFCROs)

REGARDS CROISÉS



- **COMMENT ACCÉLÉRER L'ARRIVÉE EN PHASE 1 DES INNOVATIONS EN CANCÉROLOGIE ?** P. 23
Modération : Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard)

Intervenants : Sébastien Amigorena (Institut Curie), Benjamin Garel (Paris Saclay Cancer Cluster)

SPEED CONFERENCING



- **PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025, QUEL ACCÈS AUX DONNÉES POUR LES CENTRES ?** P. 26
Modération : Sophie Postel-Vinay (Gustave Roussy)

Intervenantes : Anne Jouvenceau (Plan France Médecine Génomique 2025), Frédérique Nowak (Plan France Médecine Génomique 2025)

TABLE RONDE



- **ÉVALUATION MÉTHODOLOGIQUE DES ESSAIS BASKETS EN PHASE PRÉCOCE : OÙ EN SOMMES-NOUS À LA SUITE DE LA SAISINE MINISTÉRIELLE ET DES CONTRIBUTIONS DONNÉES À LA HAS ?** P. 29
Débat animé par : Christophe Le Tourneau (Institut Curie), Nicolas André (AP-HM)

Intervenants : Toufik Bendahmane (Roche), Laure Guéroult Accolas (Patients en Réseau), Sophie Kelley (HAS), Etienne Lengline (Commission de la Transparence)

TABLE RONDE



- **LE FINANCEMENT DU SCREENING MOLÉCULAIRE EN ROUTINE ET PHASES PRÉCOCES : DU NOUVEAU APRÈS LA SAISINE MINISTÉRIELLE ?** P. 34
Débat animé par : Antoine Italiano (Institut Bergonié), Frédérique Penault-Llorca (Centre Jean Perrin)

Intervenants : Ariane Galaup Paci (Leem), Dominique Stoppa Lyonnet (Institut Curie), Benoît You (HCL)

PITCHS DE START-UPS



- **INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE !** P. 38
Modération : Stéphane Loze (Angels Santé), Jean-Philippe Spano (Hôpital Universitaire de la Pitié-Salpêtrière)

Intervenants : Arnaud Bayle (KLINEO), Romain Cazavan (Medexprim)

CONCLUSION



- **TAKE HOME MESSAGES** P. 40

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 2022
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

Le développement d'essais de phases précoces est un élément clé de l'innovation et de la recherche clinique. L'association SCOPP et les « Rencontres Phases Précoces en Cancérologie » ont été mises en place en 2018 afin d'améliorer l'attractivité de la France pour la recherche clinique et les essais précoces dans le domaine de la cancérologie qui traverse une évolution sans précédent, et de positionner notre pays à un haut niveau international dans un écosystème qui devient de plus en plus compétitif.

Cette 4^e journée des « Phases Précoces en Cancérologie », qui a pu se dérouler cette année en présentiel et qui a rassemblé un grand nombre de chercheurs cliniciens en phase précoce, de chercheurs fondamentaux et de transfert, de dirigeants de *start-ups*, d'industriels et d'administratifs impliqués dans la recherche clinique en France, a été un vrai succès avec plus de 400 participants.

Les résultats d'une enquête menée par le Leem, présentés en avant-première ainsi que différents métriques évalués en 2022, sont encourageants et témoignent des progrès qui ont été accomplis depuis la création de l'association SCOPP et les premières journées en 2018. Ils rapportent des avancées significatives en termes de positionnement et de nombre d'études de phase I en France. Cependant, ces efforts doivent être poursuivis, notamment sur les délais, dans ce nouveau contexte de règlement européen et de soumission centralisée des essais cliniques. La compétition internationale est de taille, au niveau européen avec l'Espagne devenue particulièrement performante, mais aussi au niveau extra-européen avec des pays comme les États-Unis mais aussi la Chine, l'Australie et la Corée du sud qui sont devenus des compétiteurs de haut niveau.

Différentes sessions, tables rondes et regards croisés ont abordé les questions clés que sont l'accès aux médicaments, l'accès aux phases I, les métriques, notre capacité à mettre en place les analyses moléculaires qui s'imposent pour pouvoir inclure les patients dans les études précoces, l'importance des *clusters* et notamment du *cluster* PSCC, la vision des académiques qui se transforment en chefs d'entreprise avec la construction de *start-ups* basées sur leurs programmes de recherche, et un point sur le Plan France Médecine Génomique, qui fournit un service inégalé avec la possibilité d'obtenir des informations génomiques pour de nombreux patients.

À l'année prochaine, notez dans vos agendas que la 5^e rencontre « Phases Précoces en Cancérologie » se tiendra le **jeudi 30 novembre 2023**.

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



Depuis plus de 30 ans, Gilead a mis à disposition des patients des avancées thérapeutiques majeures, alors que cela semblait impossible.

Notre laboratoire pharmaceutique est à la pointe de la recherche dans des maladies potentiellement mortelles, contre lesquelles nous développons des traitements innovants.

Bien au-delà de la recherche médicale, Gilead développe des solutions pour répondre aux besoins des patients. Gilead est engagé pour agir positivement sur la santé dans le monde.





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)



→ INTERVENANT

- **Thomas Borel** (Directeur des Affaires Scientifiques et Responsabilité Sociétale des Entreprises au Leem)

ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE. RÉSULTATS SPÉCIFIQUES ET EN AVANT-PREMIÈRE DE L'ENQUÊTE DU LEEM 2022

Thomas Borel (Directeur des Affaires Scientifiques et Responsabilité Sociétale des Entreprises au Leem)



Thomas BOREL
LEEM

Les résultats de l'enquête menée par le Leem cette année, comme tous les ans depuis plus de 10 ans, sur l'attractivité de la recherche clinique et les essais cliniques initiés par les industriels en France, ont été présentés en avant-première au cours de cette journée.

Parmi les 10 000 essais cliniques initiés dans le monde en 2021, la moitié d'entre eux environ sont financés par des industriels.

En France, 627 essais cliniques ont été initiés en 2021 avec une forte participation industrielle puisque 73 % et 62 % de ces essais ont été financés et/ou promus

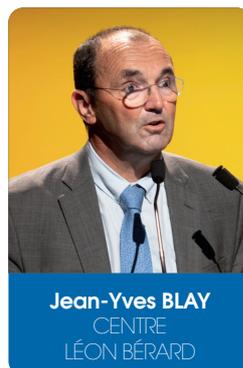
respectivement par des industriels (Figure 1). Parmi ces essais, 18 % étaient des essais de phase précoce et près de la moitié d'entre eux (45 %) concernaient le domaine de l'oncologie (Figure 1).

Au niveau européen, la France se situe dans le trio de tête des essais cliniques toutes pathologies confondues, avec une participation à 13 % aux essais internationaux (au même niveau que l'Allemagne et derrière l'Espagne).

- L'oncologie reste le domaine d'excellence de la France qui se situe au 2^e rang européen avec 170 essais initiés sur le territoire français en 2021 et une participation à 15 % des essais internationaux en oncologie.
- Au total, 78 % des essais industriels initiés en France en 2021 concernaient le domaine de l'oncologie.

En revanche, la France est moins présente dans les essais cliniques menés chez les volontaires sains.

Au niveau international, force est de constater la forte progression de l'Asie qui passe au 1^{er} rang des grandes régions en termes de participation à des essais cliniques en cancérologie, la position prédominante des États-Unis pour les phases précoces et le déclin de la région Europe (Figure 2).



Jean-Yves BLAY
CENTRE
LÉON BÉRARD

La France, avec un taux de participation de 8 % à des essais de phase précoce internationaux en cancérologie, est bien positionnée puisqu'elle se situe au 4^e rang mondial et en 2^e position ...



... au niveau européen derrière l'Espagne. Cependant, les résultats de cette enquête montrent aussi qu'un certain nombre d'essais de phase précoce sont initiés dans différents pays européens parmi lesquels la France ne figure pas.

Les efforts et actions développés en France depuis 2018, en particulier par l'ANSM et les CPP, ont permis d'améliorer les délais d'autorisation et de démarrage des essais cliniques (176 jours pour inclure un 1^{er} patient en 2021 *versus* 204 jours en 2019). Parmi les nombreuses actions en cours, la mise en place du règlement euro-



péen qui sera effectif au 31 janvier 2023, la création en France d'une plateforme nationale visant à recenser les essais cliniques, la décentralisation des essais cliniques et le recours à de nouvelles méthodes de recherche clinique, devraient permettre d'harmoniser les pratiques et faciliter la réalisation des essais cliniques en Europe et en France en particulier.

Figure 1

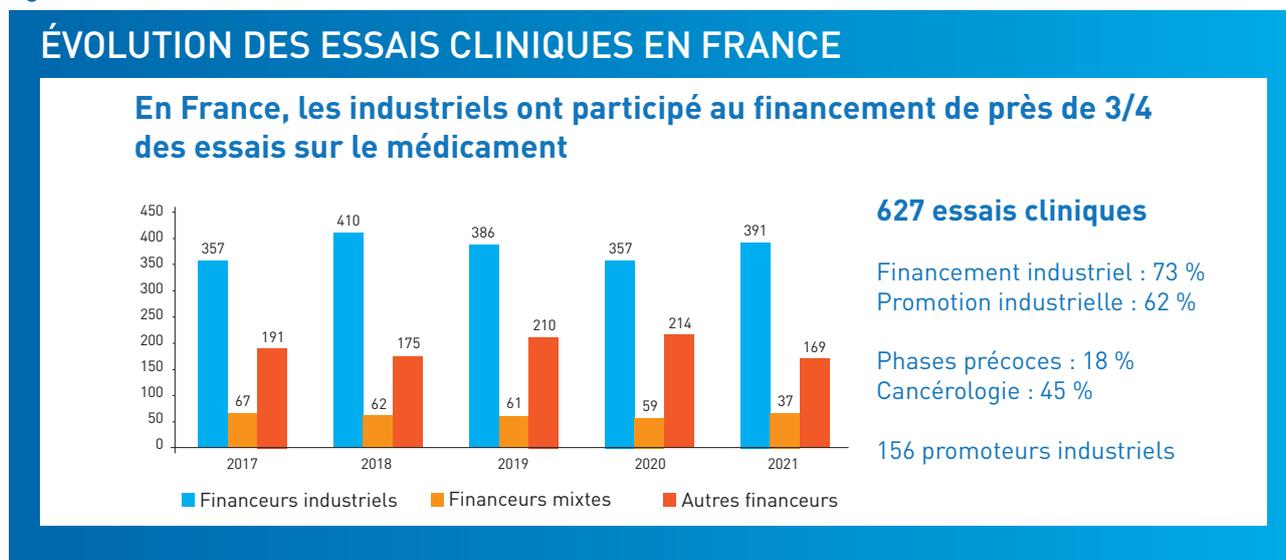
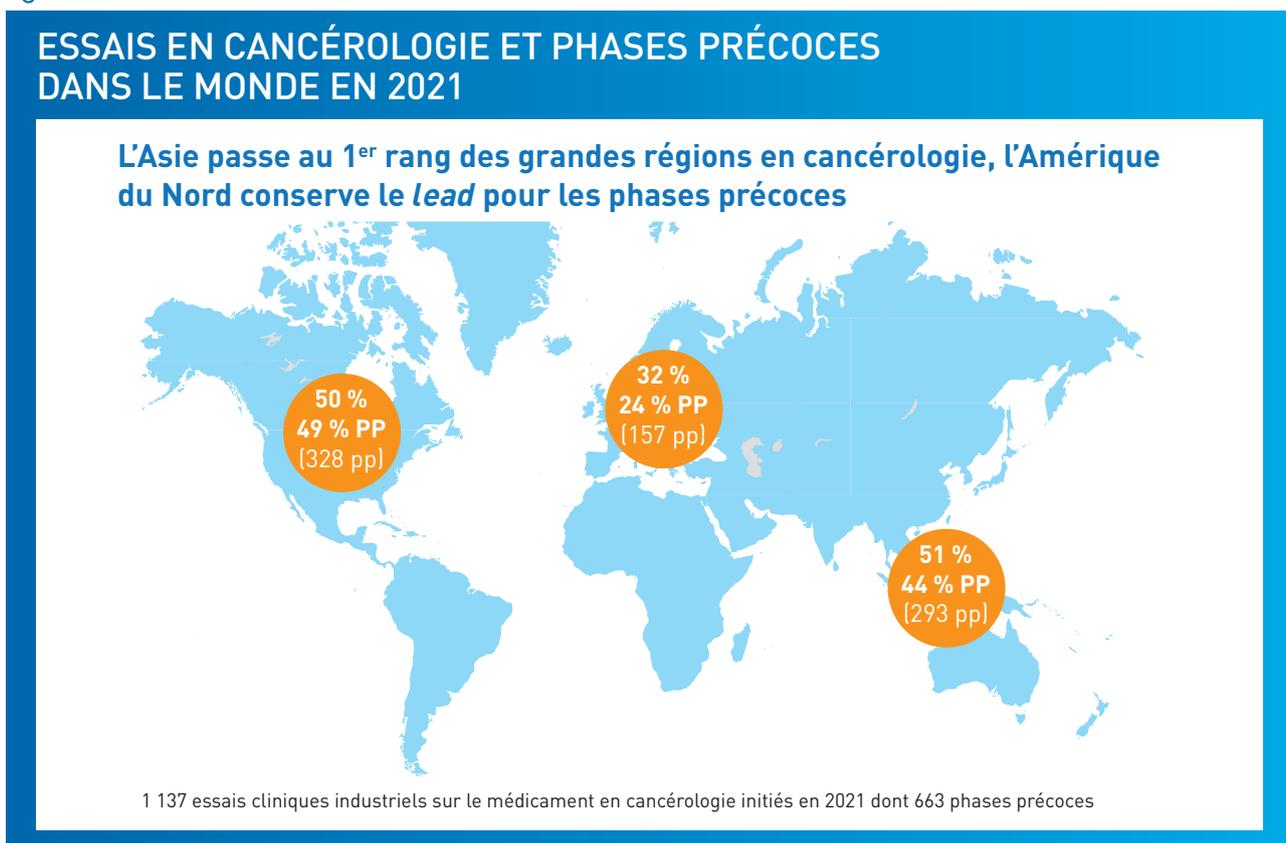


Figure 2



POUR COMBATTRE LE DANGER, IL FAUT LE CONNAÎTRE.



Environ 11 % des patients atteints de CBNPC présentent une mutation au niveau de l'EGFR. ⁽¹⁾
Délétions dans l'exon 19, insertions dans l'exon 20, autres mutations ponctuelles dans les exons 18 à 21... Une grande hétérogénéité des mutations de l'EGFR a été observée dans le CBNPC avancé, et ces différentes mutations de l'EGFR peuvent conférer une sensibilité accrue ou une résistance à certains traitements. ^(2,3)

**NE RESTONS PAS INSENSIBLES
À CES MUTATIONS CACHÉES.**



CP - 268454 - 10/2021

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules. **EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor.

1. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, *et al.* Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-1426.

2. Prabhakar C. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(2):110-118.

3. Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, *et al.* Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol*. 2010;5(10):1706-1713.

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiées au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le Siège Social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

Janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*



BILAN 2022 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) et **Christophe Massard** (Médecin oncologue au Centre Eugène Marquis - Rennes)



→ INTERVENANTS

- **Thomas Borel** (Directeur des Affaires Scientifiques et Responsabilité Sociétale des Entreprises au Leem) ;
- **Bettina Couderc** (Membre du bureau de la Conférence Nationale des Présidents de Comité de Protection des Personnes – CNCP et présidente du CPP Sud-Ouest et Outre-Mer) ;
- **Anne Moulin** (Adjointe à la sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des soins- DGS) ;
- **Franck Mouthon** (Président de France Biotech, personne qualifiée dans le suivi CSIS 21) ;
- **Irène de la Porte** (Directrice des Opérations Cliniques Oncologie, AstraZeneca) ;
- **Stéphane Vignot** (Conseiller médical, Direction Europe et Innovation, ANSM).



Stéphane VIGNOT
ANSM

patients et le respect de leurs droits, harmoniser les doctrines d'évaluation et favoriser la communication entre les comités d'éthique et les instances impliquées dans le cancer. Le nombre de patients à inclure dans les essais, le délai entre la première démarche et la première inclusion et le nombre de patients inclus ou le ratio inclus/prévus sont des indicateurs à prendre en compte pour assurer le succès du règlement européen, favoriser l'accès à l'innovation des patients et renforcer l'attractivité des promoteurs.



Thomas BOREL
LEEM

Les données de l'enquête du Leem présentées ci-dessus par Thomas Borel sur le délai entre la première démarche et la première inclusion indiquent déjà une tendance positive.

ACTUALITÉS ANSM : ESSAIS CLINIQUES PHASES PRÉCOCES

Stéphane Vignot (Conseiller médical, Direction Europe et Innovation, ANSM)

Un travail important de préparation a été/est réalisé par les autorités compétentes pour assurer la sécurité des

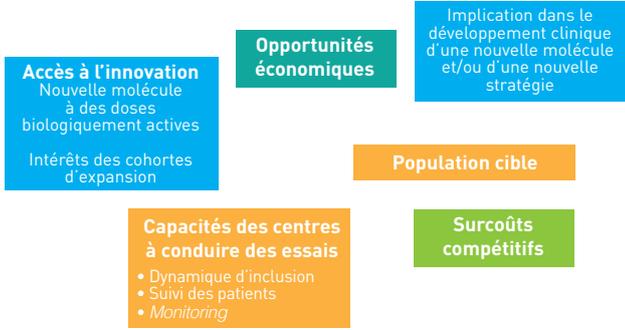
L'attractivité de la France pour les essais cliniques de phase précoce repose sur un certain nombre de critères décrits dans la **figure 3**.



Figure 3

ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE

Définition de l'attractivité



Source : ANSM



La mise en place du règlement européen est en cours avec la phase de transition qui se termine le 31 janvier prochain. Certains essais ont déjà été soumis au portail CTIS tandis que d'autres sont encore évalués avec les procédures nationales. Les données provenant du CTIS au 31 octobre 2022 montrent que la France, tous types d'essais et tous types de promoteurs confondus, est le pays d'Europe qui a soumis le plus grand nombre d'essais (n = 142) au 31 octobre 2022.

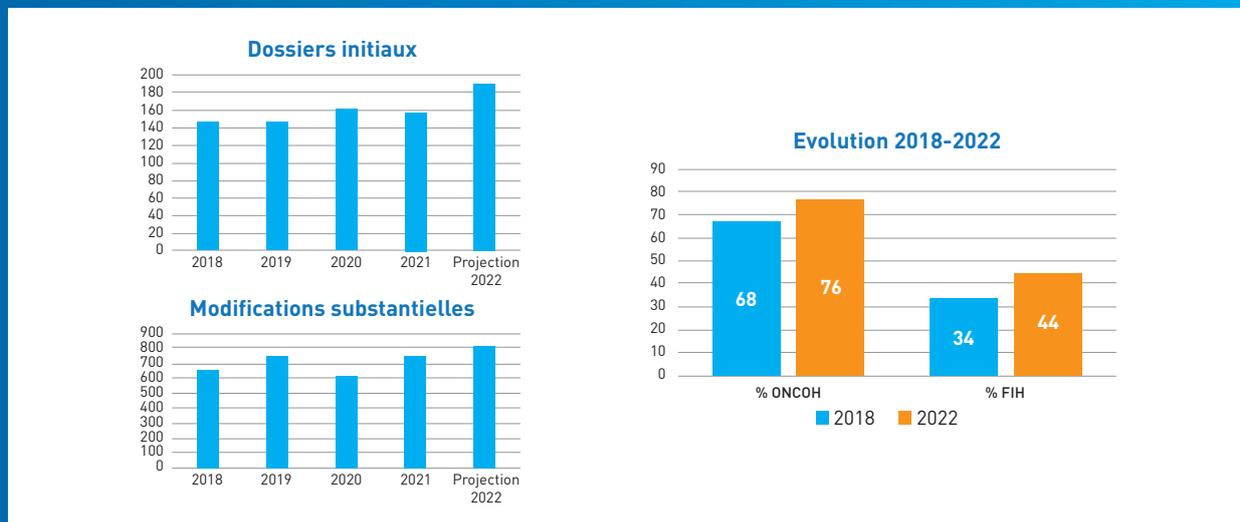
Plusieurs actualités prévues pour 2023 :

- La fin de cette période de transition au 31 janvier 2023 qui permettra d'obtenir des données plus précises et des chiffres comparables entre les différents pays européens ;
- Les recommandations européennes avec le Q/A des essais adaptatifs, issu d'un travail collaboratif des agences européennes, qui a été publié en mai 2022, et des recommandations à venir sur les essais décentralisés ;
- Une réflexion sur l'intégration des données de vie réelle en recherche clinique ;
- Et la transparence des essais cliniques avec le CTIS qui devrait permettre un accès et un partage plus simple des informations sur la recherche clinique : recherche clinique sur les médicaments, sur les dispositifs médicaux, recherche translationnelle, études de cohorte, essais autorisés, centres actifs, résultats publiés.

Les chiffres d'activité de la cellule « Essais Précoces » au sein de l'ANSM montrent une augmentation du nombre de dossiers initiaux déposés et des demandes de modifications substantielles et soulignent le travail et l'activité croissante des évaluateurs de phase précoce (Figure 4). Par ailleurs, les données du Leem rapportent que 627 essais de phase précoce ont été initiés en France en 2021 alors que 800 autorisations ont été données par l'ANSM (source des données, sous-déclaration des académiques ?). La projection sur 2022 indique une nouvelle augmentation du nombre d'essais autorisés par rapport à 2021 (Figure 4) parmi lesquels une majorité d'essais en oncologie et oncohématologie, vraie spécificité française. Une augmentation des essais de première administration chez l'homme (escalade de dose, cohortes d'expansion) est aussi observée en 2022.

Figure 4

ACTIVITÉ DE LA CELLULE ESSAIS PRÉCOCES À L'ANSM



Source : ANSM



...

PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE - RÔLE DES CPP

Bettina Couderc (Membre du bureau de la Conférence Nationale des Présidents de Comité de Protection des Personnes – CNCP et présidente du CPP Sud-Ouest et Outre-Mer)

Le bilan de l'année 2022 concernant l'évaluation des dossiers déposés sur le SIRIPH 2G ou sur le CSIS est positif.

- Côté promoteur, même si les dossiers restent hétérogènes, ils sont globalement de plus en plus soignés avec des acceptations de plus en plus fréquentes dès la première lecture.
- Côté CPP, 23 CPP se sont portés volontaires pour évaluer les projets européens et médicaments, notamment en oncologie et ils se sont engagés à deux réunions mensuelles. Le recrutement de nouveaux ARCs devrait faire progresser la qualification des responsables administratifs.
- Côté CNCP (Conférence Nationale du Comité de Protection des Personnes), de nombreux *webinars* ainsi que des formations ont été mis en place afin d'améliorer la qualité des avis rendus par les CPP. L'ensemble des actions menées permet aujourd'hui le respect des délais et une uniformisation dans les évaluations des CPP.

Concernant le CTIS, les CPP qui maîtrisent aujourd'hui l'outil et la nouvelle réglementation, avec une coordination satisfaisante avec l'ANSM, doivent réaliser deux évaluations : soumission des questions (RFI Partie 1) à l'ANSM à J22 qui les transmet au promoteur et délai ensuite de 45 jours pour envoyer le RFI Partie 2.

Certains points méritent d'être améliorés : la lenteur et le blocage parfois du CTIS, l'absence de retour de l'ANSM sur certains dossiers, la recevabilité des dossiers parfois fantaisiste et la vigilance vis-à-vis des délais.

■ POUR LE FUTUR

En ce qui concerne la méthodologie des essais précoces, le *gold standard* reste l'essai randomisé de phase III en double aveugle. Mais pour pouvoir participer à des essais européens, doit-on absolument conserver le groupe témoin alors que certains pays européens comme l'Allemagne ne l'imposent pas ?

Quelques recommandations pour que les dossiers puissent être acceptés dès la première lecture :

- Le recueil des origines ethniques et des habitudes sexuelles sans justification est illégal en France. Par ailleurs, du fait des effectifs souvent faibles dans les essais de phase I et II, les origines ethniques ne sont pas statistiquement pertinentes ;
- L'analyse des caractéristiques génétiques nécessite un consentement dédié (L1130-5 du CSP) et une procédure particulière en cas de découverte fortuite (conseil génétique) ;
- Les patients doivent être informés sur la nouvelle finalité en cas de réutilisation des échantillons biologiques ou des données, afin d'être sûr de leur non-opposition, et cette mention doit figurer dans le dossier ;
- La signature du consentement par le patient est nécessaire, la signature d'une personne de confiance n'étant pas suffisante ;
- Même en l'absence de mariage, la partenaire enceinte doit être protégée et considérée comme un ayant droit ;
- L'inclusion des mineurs de 16 à 18 ans est en principe interdite en France, sauf dérogation particulière.

En 2023, le CNPP va lancer une démarche qualité avec la mise en place de procédures et de labellisations.



Anne MOULIN
DGS

Anne Moulin (Adjointe à la sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des soins - DGS)

La compétence de la France pour mener des essais cliniques est un point clé du Plan Innovation Santé, et les constats positifs présentés par

T. Borel, S. Vignot et B. Couderc sont encourageants. Pour la DGS, l'attractivité de la France en termes de recherche clinique repose d'abord sur la mise en œuvre du règlement européen des essais cliniques. Le fait que la France arrive en première position en termes de nombre de dossiers déposés au CTIS témoigne d'une bonne adaptation des modes de fonctionnement, de l'intégration de la nouvelle réglementation et d'une mise en application satisfaisante des procédures par l'ANSM et les CPP.

■ LE PLAN CPP AMBITION

La DGS a mis en place le Plan CPP Ambition afin de renforcer les moyens des CPP avec le développement au sein du SIRIPH 2G (Système d'Information des Recherches Impliquant la Personne Humaine) de nouvelles versions et d'un module expert.

...



- D'autres équipements ont été mis en place au sein des CPP : logiciels favorisant le travail dématérialisé et le travail en anglais, renforcement RH avec une revalorisation des indemnités, augmentation de l'équipe administrative des CPP pour assurer une continuité de services, mise en place de nombreuses formations et création d'une cellule de coordination pour assurer le relais sur l'animation et le support à l'activité des CPP.
- Le projet Ambition comprend aussi une partie dédiée à l'animation et au pilotage avec un suivi spécifique des dossiers pour aider les CPP à traiter les dossiers dans les délais prévus.
- Par ailleurs, des lettres d'information et un espace communautaire avec un *chat* et un forum ont été développés pour répondre aux questions juridiques de fonctionnement.
- Les réunions d'échange et de coordination (RETEX : retour d'expérience) entre l'ANSM et les CPP organisées par la DGS en 2022 seront poursuivies tous les deux mois en 2023.

La DGS répond également aux questions des promoteurs et a organisé un webinaire dans cette optique. Pour le futur, la DGS prévoit de continuer l'ensemble de ces actions, de renforcer la coordination entre l'ANSM et les CPP *via* la CNRI PH et de poursuivre ses missions au niveau européen. Par ailleurs, la DGS a commencé à travailler sur d'autres aspects comme les essais décentralisés, les essais *design* complexes, le développement de la plateforme et la revalorisation de l'indemnisation des volontaires sains.

ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE SUR LA MISE EN PLACE DES PHASES PRÉCOCES EN ONCOLOGIE : POURQUOI CHOISIR LA FRANCE ?



Irène de la Porte [Directrice des Opérations Cliniques Oncologie, AstraZeneca]

Pour AstraZeneca, la France fait partie des pays stratégiques pour le développement de ses médicaments, et en particulier pour les phases précoces : la France se situe au 3^e rang des pays au niveau international, au même niveau que la Corée du Sud, et au 2^e rang derrière l'Espagne au niveau européen.

Pour les industriels, l'attractivité d'un pays pour la mise en place de traitements innovants repose sur plusieurs critères :

- La capacité des pays à réaliser des essais ;
- L'expertise scientifique au sein de chaque pays, qualité pour laquelle la France est reconnue au niveau international ;
- L'aptitude d'un pays à reconnaître la valeur d'une innovation thérapeutique pour la pratique de routine. En France, les conditions d'accès précoce aux thérapies innovantes jusque-là exceptionnelles risquent d'être sérieusement impactées par le PLFSS 2023 qui prévoit de sanctionner les industriels sur la valorisation accordée à ces innovations thérapeutiques. C'est un signal important qui, envoyé aux maisons-mères des grands groupes industriels, pourrait jouer un rôle négatif dans les choix d'investissements.

■ LES PHASES PRÉCOCES EN FRANCE

En termes de nombre de patients recrutés et randomisés dans les essais de phase précoce, la France est en 5^e cinquième position au niveau international (derrière les États-Unis, la Corée du Sud, l'Espagne et le Royaume-Uni) et en 3^e position au niveau européen. Avec un nombre équivalent d'études mises en place, la France qui inclut et randomise trois fois moins de patients que la Corée du Sud, pourrait améliorer sa capacité de recrutement dans les essais en optimisant certains critères :

- Le délai d'activation du premier centre et le délai d'inclusion du premier patient qui reste supérieur à 200 jours en France (*versus* 170 jours pour l'ensemble des essais de phase précoce menés par AstraZeneca) ;
- L'existence en France de modalités supplémentaires qui complexifient la gestion des protocoles au niveau national et européen. Dans les études de « première administration chez l'homme », les études de phase I, les études à *design* complexe, le fait de pouvoir donner accès aux patients à des thérapies innovantes très tôt dans la prise en charge de la maladie est un point important et compétitif entre les différents pays. Les autorisations nécessaires et la mise en place de ces essais en France restent problématiques et désavantagent la France au profit d'autres pays ;
- L'expertise scientifique de la France est reconnue au niveau international avec une participation importante des experts français dans les réunions internationales d'experts, et la labellisation CLIP2 est aussi un atout pour implémenter des essais de ...



- ... phase précoce en France. Au-delà des centres de référence, l'identification d'autres centres experts au niveau national pourrait permettre d'augmenter le nombre de sites où sont mis en place les essais et favoriser un recrutement plus important de patients ;
- La médecine de précision avec le *screening* moléculaire mis en place en pratique de routine qui permet, comme dans aucun autre pays aujourd'hui, d'identifier les patients éligibles à un traitement donné, est un autre atout très important de la France. Ce profilage moléculaire pourrait faire partie intégrante d'une réflexion de médecine prédictive comme outil d'innovation pour favoriser l'obtention des autorisations réglementaires.

L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE : POINT DE VUE DES BIOTECHS



Franck MOUTHON
FRANCE BIOTECH

Franck Mouthon (Président de France Biotech, personne qualifiée dans le suivi CSIS 21)

Environ 60 sociétés de biotech sont créées chaque année en France, dont une majorité dans le domaine de l'oncologie. Comment faire pour inciter la poursuite de leur développement en France et favoriser l'accès des patients aux

phases précoces ? Outre le fait que l'ambition du Plan 2030 a été sérieusement impactée par les arbitrages du Président de la République en juin 2021 et l'arrivée du PLFSS 2023, l'attractivité de la France pour les phases précoces s'inscrit dans un environnement très compétitif.



Christophe MASSARD
CENTRE EUGÈNE
MARQUIS - RENNES

Pour les biotechs qui sont des sociétés naissantes, l'étape « Essai clinique » est un critère déterminant pour les partenariats entre entrepreneurs et investisseurs. Les accès précoces tels qu'ils sont proposés aujourd'hui en France sont un vecteur important d'attractivité pour les investisseurs sur lequel il faut capitaliser et communiquer à large échelle, en particulier auprès des investisseurs. Dans le domaine des biotechs qui développent des médicaments de thérapie innovante, l'attractivité des pays repose aussi sur leurs capacités de bioproduction et de *bio manufacturing*, et la France doit déployer des efforts dans ce domaine pour devenir compétitive.

L'accélération des procédures administratives et réglementaires ainsi que la possibilité d'utiliser de nouvelles méthodologies pour réaliser les essais cliniques constituent des facteurs clés de succès et d'attractivité.





CLER

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



ESSAIS CLINIQUES 2030, LA RÉVOLUTION DES NOUVELLES TECHNOLOGIES !

Débat animé par : **Nicolas André** (Professeur en Oncologie Pédiatrique et Vice-Président délégué Recherche-Santé AP-HM, Marseille)



→ INTERVENANTS

- **Emmanuel Bacry** (Directeur scientifique du *Health Data Hub*) ;
- **Pierre-Henri Bertoye** (Président du CNRIPH et Coordinateur du groupe de travail France pour EMA sur les essais décentralisés et outils de dématérialisation) ;
- **Marco Fiorini** (Directeur Général de la Filière Intelligence Artificielle et Cancer, FIAC) ;
- **Béatrice Fiquet** (Directrice médicale Oncohématologie, Laboratoires Amgen) ;
- **Hubert Méchin** (Président de l'Association française des CROs-AFCROs).

QUELS ENSEIGNEMENTS CLÉS DES RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DU LEEM DE MARS 2022 SUR « LES ESSAIS CLINIQUES EN 2030 » ?

Béatrice Fiquet (Directrice médicale Oncohématologie, Laboratoires Amgen)

Cette enquête du Leem menée en mars 2022 sur les essais cliniques en 2030 a été réalisée par la société IQVIA auprès d'experts français et internationaux.



Béatrice FIQUET
AMGEN

Les résultats montrent que la pandémie de COVID-19 a favorisé en France la réalisation d'essais cliniques décentralisés (près de 50 % des essais aujourd'hui). Par ailleurs, 70 % des laboratoires pharmaceutiques considèrent que les données de vie réelle sont importantes et que des progrès doivent être réalisés pour améliorer la qualité et le partage de ces données. En revanche, aucun essai de bras virtuel n'était encore en place au moment de l'enquête. La médecine personnalisée ne cesse de progresser avec aujourd'hui près de 26 % des médicaments qui sont enregistrés avec un biomarqueur associé. En France, en 2020, une centaine de programmes de développement concernaient des médicaments de thérapie innovante (versus 1 500 aux États-Unis et 149 au Royaume-Uni).

Trois grandes catégories d'innovations pour les essais cliniques doivent être prises en compte pour renforcer l'attractivité de la recherche clinique en France :

- Les médicaments associés à un biomarqueur, à un service, à un médicament de thérapie innovante ;
- Les nouvelles méthodologies d'essais cliniques et les études en vie réelle ;
- Et les nouvelles modalités de réalisation de la recherche clinique avec la décentralisation.



... ■ IMPACT DES NOUVELLES « TECHNOLOGIES EN SANTÉ » SUR LES ESSAIS CLINIQUES

- Le développement de médicaments associés à des biomarqueurs pose la question de l'intégration renforcée du biomarqueur dans l'évaluation du médicament, de la nécessité de programmes de validation des tests utilisés et du besoin d'outils de « *screening* » pour mieux sélectionner les patients éligibles et leur permettre l'accès à ces essais.
- Les médicaments de thérapie innovante (MTI) nécessitent, côté évaluation, une expertise technique, et côté production, une standardisation des méthodes de fabrication. Pour les pathologies rares qui concernent un faible nombre de patients, le recrutement des patients doit être optimisé, et les régulateurs vont devoir travailler sur les *designs* innovants, en particulier dans ces contextes.
- Le travail est moins avancé pour les médicaments associés à des dispositifs médicaux ou à des services nécessitant une implication directe et un meilleur suivi des patients.

■ QUID DES ESSAIS CLINIQUES DE DEMAIN ?

Les données de vie réelle, couplées à l'intelligence artificielle et à des approches statistiques innovantes, devraient prendre une place croissante dans la recherche clinique. Elles nécessitent un travail sur les registres de données, une collaboration entre les parties prenantes pour promouvoir des standards, et une montée en compétence sur les métiers de la donnée et sur les nouvelles méthodologies statistiques. L'in-

tégration des bras virtuels dans les essais cliniques est encore balbutiante avec des réflexions qui doivent être menées sur différents points : l'identification des données d'intérêt, le partage des données et des outils pour aboutir à un *pool* commun, la standardisation des données, la formation des acteurs aux méthodes statistiques complexes et un dialogue avec les évaluateurs en amont.

■ LA DÉCENTRALISATION DES ESSAIS CLINIQUES : UNE ÉVOLUTION MAJEURE AMENÉE A S'INSCRIRE DANS LES PRATIQUES COURANTES

Différentes démarches, prises de position et directives ont été élaborées par les agences réglementaires sur le *e-consentement*, l'utilisation de la télé-médecine, le contrôle de la qualité à distance et l'expédition de médicaments au domicile des patients et les soins à domicile. Ces modalités de décentralisation ne sont pas applicables à tous les essais cliniques, en particulier les phases précoces. Par ailleurs, le risque de cette décentralisation est d'exclure un certain nombre de patients qui ne sont pas prêts à utiliser des outils à distance de télé-médecine. La décentralisation des essais cliniques nécessite une adaptation des modèles de service et de logistique, une réflexion spécifique sur les essais hybrides (en particulier pour les phases précoces), la formation des différentes parties prenantes et une transformation des systèmes informatiques et des plateformes afin d'assurer l'interopérabilité et la confidentialité des données.



... ■ LA DÉCENTRALISATION/DIGITALISATION DES ESSAIS CLINIQUES EST PRIORITAIRE

Parmi les actions prioritaires recueillies dans cette enquête du Leem, la décentralisation et la digitalisation des essais cliniques arrivent en première position, suivie du travail sur les médicaments (biomarqueurs, médicaments de thérapie innovante, médicaments associés à des services), et des bras virtuels et données en vie réelle (Figure 5).

■ RECOMMANDATIONS POUR FAIRE DE LA FRANCE UN PAYS COMPÉTITIF EN MATIÈRE D'ÉVOLUTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DE PRISE EN COMPTE DES INNOVATIONS

La levée des freins réglementaires liés aux innovations et à l'évolution de la recherche clinique, l'interopérabilité des infrastructures et des systèmes, la mise à disposition d'outils digitaux communs, et l'identification d'objectifs opérationnels au niveau national sont les innovations considérées comme essentielles dans cette enquête pour développer l'attractivité de la France en matière de recherche clinique innovante.

À PROPOS DU HEALTH DATA HUB

Emmanuel Bacry (Directeur scientifique du *Health Data Hub*)

Dans le cadre du plan France 2030, le gouvernement a lancé en mars 2019 un plan « Intelligence Artificielle » afin de préparer l'avenir et faire de la France



Emmanuel BACRY
HEALTH DATA HUB

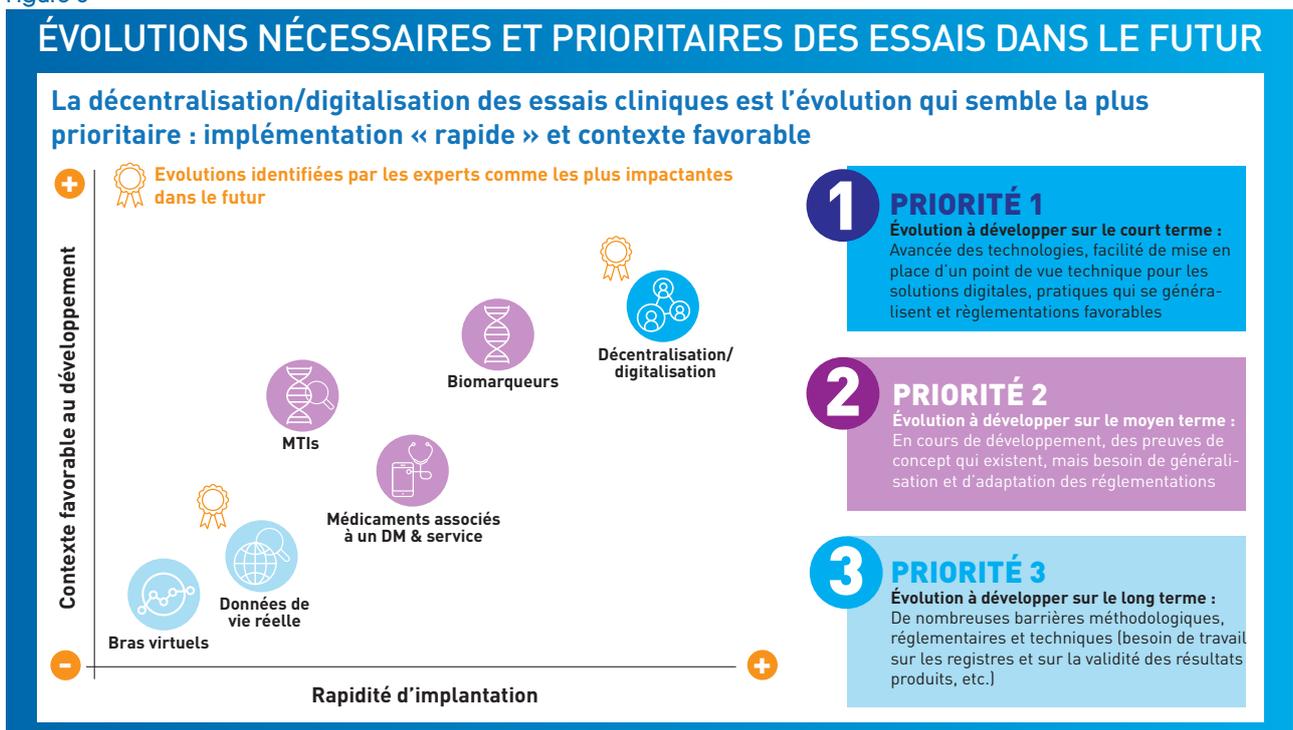
un *leader* en santé numérique, et une importance particulière a été accordée à la valorisation des données de santé par l'intelligence artificielle au bénéfice de la santé des patients.

Le *Health Data Hub* est un groupement d'intérêt public qui a été créé il y a près de 3 ans, afin de recueillir les données santé de tous les patients, assurer et proposer un accès simple, transparent et sécurisé afin de favoriser l'utilisation des données dans des travaux de recherche et développement.

Ce projet se décompose en plusieurs missions parmi lesquelles la création d'un portail d'accès aux données de santé (le *Hub*), un travail avec les producteurs de données pour rendre les bases de données de qualité et interopérables, et la mise en place d'une plateforme (opérationnelle aujourd'hui) hautement sécurisée, avec de fortes capacités computationnelles, alimentée et accessible au niveau national et international par les académiques et les industriels.

Aujourd'hui, chacun est convaincu du rôle très important des données de vie réelle tout au long du développement clinique, notamment les agences de santé (HAS, EMA, FDA). La base du SNDS (Système National des Données de Santé) constitue un atout majeur pour la France avec ses trois bases de données : ...

Figure 5



Source : IQVIA



- La base de la carte vitale qui inclut quasiment tous les Français (66 millions de personnes), qui fournit des informations sur les médicaments et examens prescrits et les remboursements, mais qui ne contient aucun résultat et aucune donnée clinique ;
- La base du PMSI avec le parcours des patients hospitalisés, les codes CIM10 et l'encodage des pathologies ;
- La base des causes médicales des décès.

Le chaînage de cette base du SNDS et d'autres bases cliniques devrait permettre d'obtenir des informations contextuelles, cliniques et médicamenteuses sur les patients qui, mises en ligne, seront directement accessibles sur la plateforme. Des discussions sont engagées avec une centaine de producteurs de données intéressés par cette démarche et des partenariats sont développés avec de nombreuses institutions (pour exemple, UNICANCER). Par ailleurs, le *Health Data Hub* est partie prenante de l'appel à projets sur les entrepôts de données de santé qui, inscrits dans le plan France 2030, concerne les données hospitalières.

Le *Health Data Hub* est aussi très actif au niveau européen, leader d'un consortium qui inclut 8 plateformes nationales (la France avec le *Health Data Hub*, l'Allemagne, la Belgique, la Finlande, le Danemark, la Norvège, la Croatie et la Hongrie) et de nombreux autres acteurs comme l'EMA, l'Agence des maladies infectieuses ECDC et des infrastructures de recherche internationales et européennes. Le premier objectif de ce projet européen est de mettre en réseau et de connecter les différentes plateformes existantes afin de pouvoir réaliser un portail qui permettra de lancer des méta requêtes et de transférer les données de façon sécurisée. Il s'agira d'un portail centralisé qui sera accessible via une demande d'accès unique, mais qui va nécessiter un travail important compte tenu des nombreuses différences de gouvernance dans les pays européens.

RÔLE DE LA FIAC DANS LA CONSTRUCTION DES FUTURS ESSAIS CLINIQUES

Marco Fiorini (Directeur Général de la Filière Intelligence Artificielle et Cancer, FIAC)

La Filière Intelligence Artificielle et Cancer est une association à but non lucratif qui réunit, grâce à un partenariat public/privé inédit, le *Health Data Hub*,



l'Institut National du Cancer (INCa), l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS), neuf industriels de la santé dans le domaine de l'oncologie (Amgen, AstraZeneca, BMS, Janssen-Cilag, MSD France, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche Diagnostics France) et

France Biotech, autant de structures différentes qui regroupent des expertises complémentaires et la vision internationale des grands industriels. La création de cette association traduit la volonté de renforcer les partenariats pouvant stimuler la recherche au bénéfice de l'ensemble de la population, pouvoir revendiquer au niveau international cet écosystème français et renforcer ainsi la compétitivité et l'attractivité de la France.

Ses objectifs visent à :

- Améliorer la connaissance sur les cancers afin de permettre une meilleure prise en charge des patients et une médecine de plus grande précision ;
- Stimuler l'innovation afin de favoriser un accès plus rapide et en plus grand nombre à celle-ci, quel que soit le champ de la cancérologie.

Suite à la saisine d'Olivier Véran, la FIAC a participé récemment avec la HAS à une réflexion sur les méthodes innovantes *Machine Learning IA* afin de pouvoir répondre à une question d'actualité avec un vrai *challenge* de réactivité et temps.

Un des axes de travail de la FIAC pour 2023 sera de réfléchir à des méthodes pour que les données soient comprises et recevables par les autorités de santé : révision des méthodologies de référence avec l'INCa et la CNIL pour accélérer les *process*, travail sur les données de vie réelle avec la base de SNDS.

La FIAC conduit actuellement des projets pilotes autour des biomarqueurs et de la médecine personnalisée, à propos des accès précoces et des parcours de santé. D'autres thématiques comme par exemple les critères d'évaluation et notamment les *surrogate endpoints*, l'utilisation de bras contrôles synthétiques, la qualité de vie, feront l'objet d'une réflexion spécifique.



DÉCENTRALISATION/DÉMATÉRIALISATION DES ESSAIS CLINIQUES : PROJETS DE RECOMMANDATIONS UE ET FRANCE

Pierre-Henri Bertoye (Président du CNRIPH et coordinateur du groupe de travail France pour EMA sur les essais décentralisés et outils de dématérialisation)

■ ESSAI DÉCENTRALISÉ, ESSAI DÉMATÉRIALISÉ, ESSAI HYBRIDE : QUELQUES DÉFINITIONS

La décentralisation signifie la réalisation d'actes à distance du centre auprès du participant (par exemple : soins, prélèvements, collecte de données). La dématérialisation se traduit par le recours à des outils numériques (par exemple : téléconsultation, recueil des données). Et l'essai hybride est un essai combinant des techniques « classiques » et des techniques « décentralisées ».

La réalisation d'essais décentralisés et/ou dématérialisés implique des transferts de matériel, des transferts d'informations et des transferts de médicaments, la mise en place de cellules de coordination et d'une logistique spécifique (Figure 6).

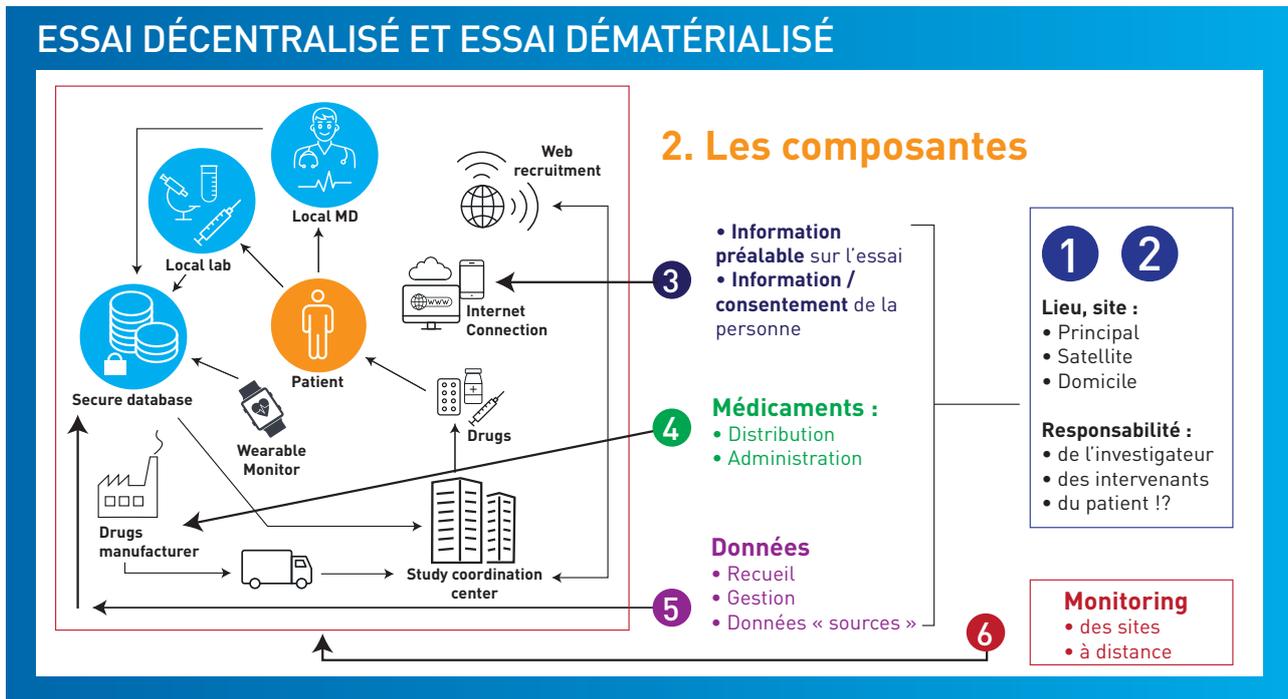
Au niveau européen, les crises sanitaires ont été riches d'enseignement pour la poursuite des essais cliniques en cours et la mise en place des essais dans des situations particulières. L'Europe a créé un



groupe de travail avec trois parties prenantes, la Commission Européenne, l'EMA et les chefs d'agence, afin de réunir les régulateurs et les évaluateurs des essais décentralisés, avec les autorités compétentes, comités d'éthique et inspecteurs, afin de travailler sur :

- L'élaboration de recommandations. Un *stakeholder meeting* a été organisé le 4 octobre à l'EMA (www.ema.europa.eu/en/events/act-eu-multi-stakeholder-meeting-decentralised-clinical-trials#video-recording-section) avec un rendu des travaux (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en) et un guide version 1 qui donne des orientations sur différentes thématiques : la conception de ces essais (faisabilité, implication des médecins, des patients et des autorités préalables), la supervision de la recherche (cartographie des lieux et des intervenants, circuit d'informations et de données, relations contractuelles à mettre en place, communication entre les différents intervenants, signaux d'alerte et de sécurité, schéma des décisions thérapeutiques), l'information et le consentement des patients, la délivrance des médicaments et leur administration à domicile, les procédures à domicile liées à l'essai, la définition et la gestion des données source et le suivi de l'essai ;

Figure 6



Source : J. Am Coll Cardiol Basic Trans Science, 2021



- Une analyse des dispositions nationales afin d'identifier, atténuer voire supprimer les points bloquants au niveau des différentes réglementations.

En France, une nouvelle réflexion est menée avec la DGS et la HAS à partir des recommandations européennes afin d'élaborer des recommandations nationales, réaliser un projet de « phase pilote » pour les essais avec des composantes décentralisées en impliquant les trois autorités compétentes, l'ANSM, la DGS et les CPP, et remplir une grille d'évaluation partagée entre le promoteur et la CRO pour les solutions de dématérialisation.

IMPACT DES NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS LA LOGISTIQUE DES ESSAIS CLINIQUES



Hubert MÉCHIN
CROS-AFCROS

Hubert Méchin (Président de l'Association française des CROs-AFCROs)

Les outils technologiques (consentement électronique, cahier de recueil des données électroniques, visioconférences sécurisées...) pour réaliser des essais décentralisés sont uti-

lisés depuis un certain temps, des recommandations sont en cours, mais un certain nombre de difficultés persistent et gênent le bon déroulement des essais décentralisés :

- Les problèmes de compatibilités entre les systèmes d'information hospitaliers ultra-sécurisés et les outils modernes utilisés par les CROs ;
- L'utilisation des données de santé du SNDS, avec des délais élevés d'environ 10 mois, entre l'obtention de l'avis de la CNIL et la réception des données du SNDS ;
- Le travail supplémentaire colossal que nécessite le remplissage des cahiers de recueil électronique alors que les données sont déjà colligées dans le dossier hospitalier informatique de chaque patient, non accessible en pratique à la recherche clinique.

Dans le futur, les objets connectés permettront sans doute de mener des essais cliniques pour lesquels la majorité des données seront renseignées par le patient lui-même.



Nicolas ANDRÉ
AP-HM, MARSEILLE





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 inimaginable une réalité.

#ScienceWillWin*

* La science gagnera





COMMENT ACCÉLÉRER L'ARRIVÉE EN PHASE 1 DES INNOVATIONS EN CANCÉROLOGIE ?

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



→ INTERVENANTS

- **Sébastien Amigorena** (Directeur d'unité INSERM à l'Institut Curie et fondateur de la biotech Mnemo) ;
- **Benjamin Garel** (Directeur Général du Paris Saclay Cancer Cluster).

LE PARIS SACLAY CANCER CLUSTER DU PLAN FRANCE INNOVATION 2030



Benjamin GAREL
PARIS SACLAY
CANCER CLUSTER

Benjamin Garel (Directeur Général du Paris Saclay Cancer Cluster)

Une étude menée en 2018 par Thomson Innovation a montré que la région parisienne était en tête en termes de nombre de publications scientifiques en oncologie, au 2^e rang parmi les différentes régions du monde, occupait le 15^e rang en termes de brevets et se situait hors classement en termes de capitalisation de *start-ups*. Or, les *start-ups* souvent initiées par des chercheurs jouent un rôle clé de plus en plus important dans le développement des nouvelles molécules, en particulier en oncologie.

Le Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC) est une association qui a été créée par cinq membres fondateurs, Gustave Roussy, Sanofi, l'Institut Polytechnique, l'Université Paris-Saclay et l'INSERM avec des partenaires clés comme l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris et l'Institut Curie. Ce projet a été soumis comme candidat à l'appel à manifestation d'intérêt de l'État et si ce projet est retenu, il pourra bénéficier d'une subvention de 100 millions d'euros sur les 10 prochaines années.

Plusieurs opportunités ont guidé la construction de ce *cluster* :

- La situation de Gustave Roussy, 1^{er} centre oncologique en Europe et 3^e au monde, qui sera, grâce au prolongement de la ligne 14 du métro et la construction de la station Gustave Roussy, directement connecté à la ville de Paris et aux hôpitaux parisiens ;
- L'existence d'un terrain de 80 hectares situé aux abords de Gustave Roussy qui pourrait permettre d'avoir une surface (laboratoires, bureaux, logements...) d'environ 100 000 mètres carrés, dédiée aux académiques, à des grandes entreprises privées et à des *start-ups*.

L'objectif du PSCC est de construire et de mettre à disposition un écosystème d'excellence ouvert et fertile, qui offrira un guichet unique de plateformes et un panel de services répondant aux besoins des ...



... projets industriels et académiques, et en particulier à ceux des petites entreprises (Figure 7). Un travail important est prévu sur l'accès aux données et aux échantillons dans les hôpitaux pour rendre les entrepôts de santé interoperables. D'autres offres seront proposées avec la mise en place de 15 plateformes techniques, un accès simplifié aux essais cliniques, un service spécifique sur les dispositifs médicaux et chirurgie du futur, un service de mise en relation avec des experts et une aide à l'accès au financement. Le PSCC devrait devenir opérationnel en 2023 et prendre toute sa dimension dès 2024.

La présentation du dossier de levée de fonds a été une des difficultés auxquelles ils ont été confrontés avec une vision des projets et des objectifs différents selon les pays : alors que le changement de concept et l'apport de nouvelles perspectives thérapeutiques constituaient des points clés du dossier aux États-Unis, une des premières questions posées par les investisseurs en France concernait le délai et l'arrivée du développement clinique.

Pour les *start-ups*, la recherche académique est déterminante car elle permet d'explorer les mécanismes physiopathologiques, les mécanismes d'action et d'obtenir des premières données d'activité de nouvelles drogues avant leur arrivée en développement clinique. Très active aux États-Unis, elle reste peu prioritaire en France et la transition entre recherche fondamentale et développement clinique est encore difficile. Néanmoins, des outils mis en place en France depuis quelques années favorisent le développement d'essais cliniques par des académiques en association avec des *start-ups*. Pour exemple, les RHU visent à dynamiser le transfert des innovations scientifiques vers la pratique des soins, en favorisant l'établissement d'un *continuum* entre recherche fondamentale et recherche clinique, en associant les secteurs académiques, hospitaliers et les entreprises. Deuxième écueil, la recherche fondamentale est en grande souffrance en France contrairement aux États-Unis. Or, la recherche translationnelle ne peut pas se développer sans recherche fondamentale en amont, véritable vivier d'innovation.

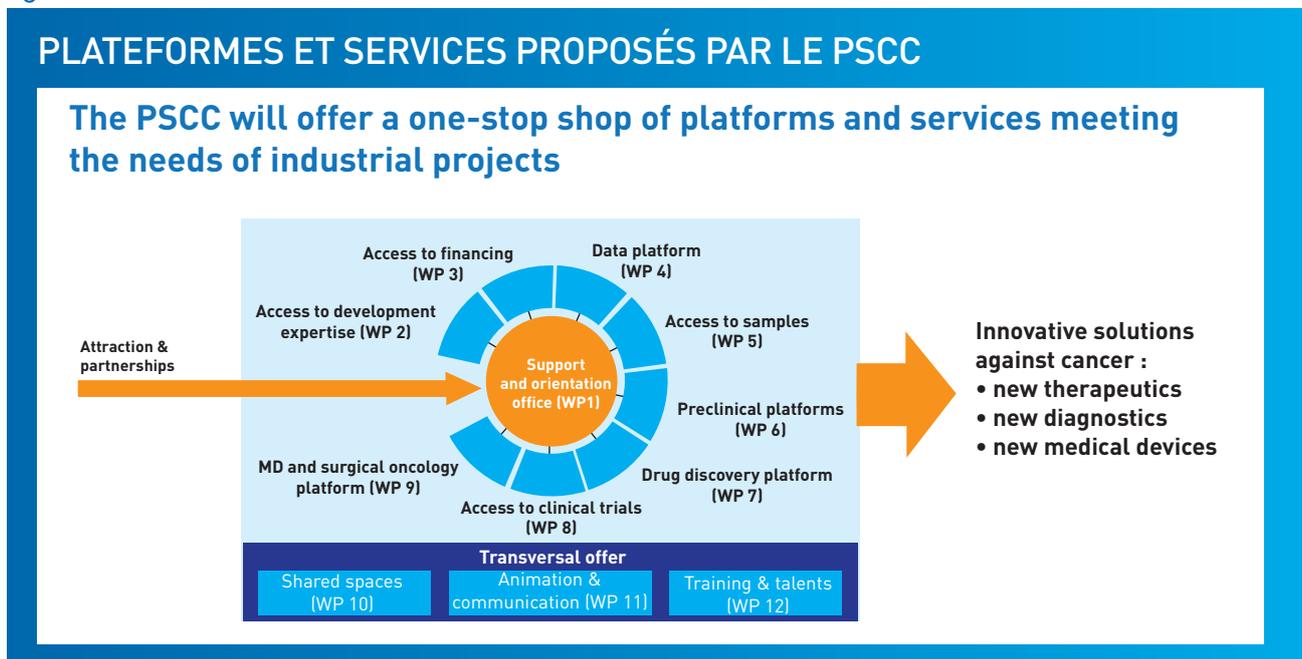
DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA CRÉATION D'UNE START-UP



Sébastien Amigorena
(Directeur d'unité INSERM à l'Institut Curie et fondateur de la biotech Mnemo)

Après avoir mené des travaux de recherche fondamentale sur le rôle de l'épigénétique des lymphocytes T dans la réponse à l'immunothérapie pendant près de 15 ans à l'Institut Curie et au *Memorial Sloan Kettering*, Sébastien Amigorena avec d'autres scientifiques et *leaders* en biotechnologie ont créé en 2019, avec l'aide d'investisseurs, la biotech Mnemo.

Figure 7



Source : PSCC



DEVENIR PLUS AGILE QUE LE CANCER

EXA/FR/INI/0001 - Novembre 2021

Nous déployons de nouvelles approches pour combattre plus efficacement le cancer.

C'est grâce à nos collaborations avec les acteurs scientifiques à travers le monde que nous développons des thérapies innovantes qui peuvent changer la vie des patients.

Pour en savoir plus, visitez le site [takedaoncology.com](https://www.takedaoncology.com)

    @TakedaOncology

©2021 Millennium Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés



ONCOLOGIE



PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025, QUEL ACCÈS AUX DONNÉES POUR LES CENTRES ?

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



→ INTERVENANTES

- **Anne Jouvenceau** (Responsable du Collecteur Analyseur de données CAD du plan France Médecine Génomique 2025) ;
- **Frédérique Nowak** (Coordinatrice Opérationnelle du Plan France Génomique 2025).

LE PLAN FRANCE GÉNOMIQUE 2025 : OÙ EN EST-ON ?

Anne Jouvenceau (Responsable du Collecteur Analyseur de données CAD du plan France Médecine Génomique 2025) et **Frédérique Nowak** (Coordinatrice Opérationnelle du Plan France Génomique 2025)

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) est une initiative nationale dont les objectifs



Anne JOUVENCEAU
PLAN FRANCE
MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

sont d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins des patients, permettre un accès équitable au séquençage du génome complet en pratique clinique dans le champ des maladies rares et dans les cancers, et développer une filière médicale, scientifique et industrielle dans cette discipline.

■ LES PRINCIPES DE FONCTIONNEMENT DU PFMG 2025



Frédérique NOWAK
PLAN FRANCE
MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025

L'accès au PFMG repose sur des pré-indications déposées par les professionnels de santé qui ont été évaluées par un groupe de travail piloté par la HAS puis validées lors de trois phases successives en 2019, 2020 et 2022. À ce jour, il est possible de prescrire un séquençage complet dans le cadre du PFMG pour 70 pré-in-

dications, 60 pré-indications dans les maladies rares, 2 pré-indications en oncogénétique et 8 pré-indications en cancérologie (**Figure 8**). Ces pré-indications seront ensuite évaluées par la HAS pour une éventuelle prise en charge par l'Assurance Maladie et des projets d'évaluation médico-économique sont en cours. Pour le moment, le plan est financé par des crédits spécifiques du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche.

Le PFMG fonctionne actuellement avec les deux laboratoires de séquençage, SEQUOIA à Paris et AURAGEN à Lyon. Le séquençage complet en cancérologie comprend le séquençage du génome complet constitutionnel, le séquençage complet tumoral (WGS et WES) et le RNAseq, avec la contrainte d'utiliser des prélèvements congelés. Une phase pilote est en ...



... cours pour évaluer la possibilité d'utiliser des prélèvements fixés en paraffine et l'ADN tumoral circulant, les résultats sont attendus en 2023.

Deux étapes clés composent le parcours de soins PFMG avec une RCP en amont au cours de laquelle est validée la pertinence clinique de la prescription pour un patient donné, et la proposition thérapeutique au vu des résultats du séquençage et des variants d'intérêt identifiés. Pour former et accompagner les prescripteurs dans cette démarche, organiser la gestion des prélèvements et interagir avec les deux laboratoires de séquençage, 51 chargés de parcours génomique ont été recrutés ou sont en cours de recrutement sur l'ensemble du territoire. L'interprétation des résultats peut être faite soit directement au niveau des plateformes, soit par des biologistes extérieurs grâce à l'établissement de conventions.

■ L'ACTIVITÉ DU PFMG EN 2022

L'activité de séquençage débutée au milieu de l'année 2020 se développe de façon continue et régulière. Toutes pré-indications confondues, plus de 14 000 prescriptions ont été effectuées dans le cadre du PFMG avec 80 % de l'activité qui concerne le domaine des maladies rares et plus de 7 000 comptes-rendus remis aux prescripteurs (75 % en oncogénétique et dans le domaine des maladies rares). Dans le domaine de la cancérologie, près de la moitié des prescriptions concernent des cancers avancés en échec thérapeutique de première ligne, cancers rares et cancers pédiatriques (Figure 9).

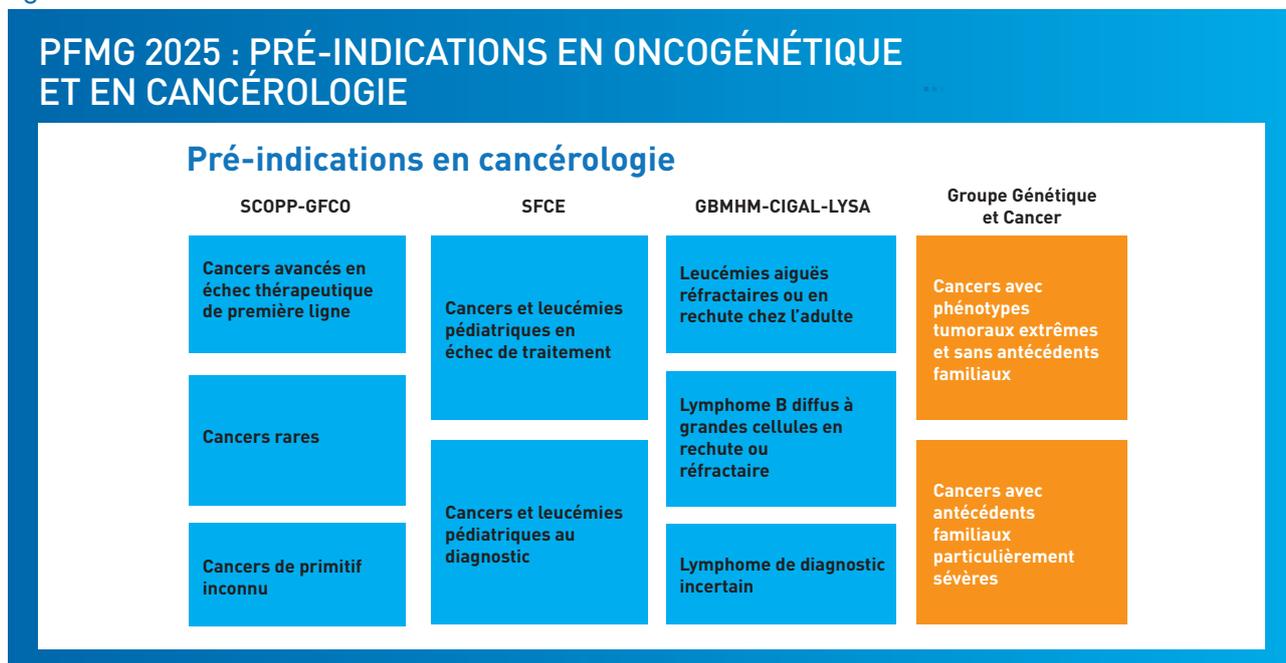
Par ailleurs, 4 projets de recherche pilotes sont en cours :

- DEFIDIAG pour comparer le pourcentage de diagnostics de déficience intellectuelle obtenu par séquençage à très haut débit et avec la stratégie de référence ;
- POPGEN afin de fournir, en France et dans la population générale, une référence sur les fréquences des variants génétiques ;
- GLUCOGEN, en préparation, dans les formes atypiques du diabète pour évaluer l'apport du séquençage à très haut débit et d'une prise en charge multidisciplinaire sur le diagnostic et la prise en charge ;
- Et dans le domaine de l'oncologie, le projet MULTIPLI mené chez 326 patients atteints d'un sarcome des tissus mous afin d'analyser la faisabilité du séquençage à très haut débit et d'évaluer l'impact sur la survie de 10 traitements guidés par le séquençage.

■ PFMG 2025. LES COLLECTEURS ANALYSEURS DE DONNÉES (CAD)

Côté soin, le CAD permettra la mise à disposition d'outils d'aide à l'analyse et à l'interprétation des résultats avec un accès aux bases de données. Un collecteur analyseur de données basé à Montpellier au Centre d'informatique national de l'enseignement supérieur (CINES) sera développé pour l'aide aux praticiens dans le cadre du soin et une autre infrastructure, localisée au CEA en région Île-de-France, sera dédiée principalement à la recherche française, européenne ou internationale, industrielle ou académique. Ces ...

Figure 8



Source : AVIESAN



...



Sophie POSTEL-VINAY
GUSTAVE ROUSSY,
VILLEJUIF

deux infrastructures seront alimentées par les données génomiques des deux plateformes SEQUOIA et AURAGEN et des données génomiques issues des quatre projets pilotes, avec un principe d'accès aux données dans des bulles sécurisées (Figure 10).

Plusieurs services et modalités d'accès aux données du CAD pour des projets de recherche ont été développés avec la création d'un guichet d'accompagnement pour aider les porteurs de projets qui souhaitent accéder aux données génomiques issues du PFMG, l'élaboration d'un dossier de demande d'accès, la mise en place d'un comité scientifique et éthique multidisciplinaire, la création d'une

procédure d'évaluation, la publication sur un site web dédié des résumés des projets de recherche et l'organisation d'un colloque public annuel de bilan des projets réalisés.

À ce jour, 7 projets ont été déposés au guichet d'accompagnement (5 projets dans les maladies rares et 2 en cancérologie). Parmi ces 7 projets, 5 ont été évalués par le Comité scientifique et éthique et 3/5 qui concernaient les maladies rares ont reçu un avis favorable et devraient démarrer dans les mois à venir.

Figure 9

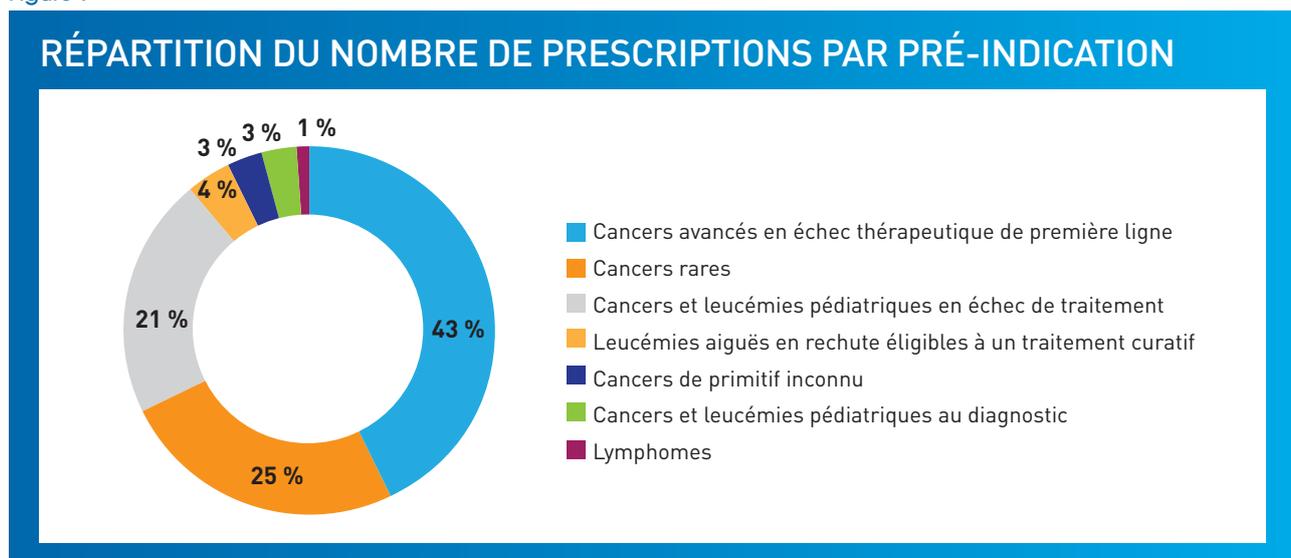


Figure 10

SERVICES DES COLLECTEURS ANALYSEURS DE DONNÉES

CAD SOINS

- Service d'annotation et d'interprétation : mise à disposition des biologistes d'outils d'annotation et d'aide à l'interprétation, accès à des bdd
- Service de réannotation : mise en place d'une procédure de réannotation systématique des cas non conclusifs en lien avec les LBM-FMG
- Service d'archivage
- Constitution d'une base de données nationale « FMG-kb » :
 - ✓ regroupant pour un variant donné toutes les annotations effectuées dans le cadre du PFMG2025
 - ✓ mise à jour au fil de l'eau

CAD RECHERCHE

- Mise à disposition dans des bulles sécurisées :
 - ✓ de jeux de données PFMG2025
 - ✓ d'une capacité de calcul
 - ✓ d'outils d'analyse
- Capacité à importer dans les bulles sécurisées :
 - ✓ des données
 - ✓ des outils d'analyse
- Service d'accompagnement après soumission au **Comité scientifique et éthique**
- Utilisation de « FMG-kb » pour la recherche



ÉVALUATION MÉTHODOLOGIQUE DES ESSAIS *BASKETS* EN PHASE PRÉCOCE : OÙ EN SOMMES-NOUS À LA SUITE DE LA SAISINE MINISTÉRIELLE ET DES CONTRIBUTIONS DONNÉES À LA HAS ?

Christophe Le Tourneau (Chef du Département d'Essais Cliniques de Phases Précoces à l'Institut Curie)
et **Nicolas André** (Professeur en Oncologie Pédiatrique et Vice-Président délégué Recherche-Santé AP-HM, Marseille)



→ INTERVENANTS

- **Toufik Bendahmane** (Directeur médical oncologie, Laboratoires Roche) ;
- **Laure Guérout Accolas** (Patiente et fondatrice de Patients en Réseau) ;
- **Sophie Kelley** (Cheffe du service évaluation des médicaments, HAS) ;
- **Étienne Lengline** (Vice-Président de la Commission de la Transparence).

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les différents cancers ont induit le développement de nouvelles approches thérapeutiques, et en particulier des médicaments sur la base d'une altération moléculaire. Le contexte évolue aujourd'hui avec l'identification d'altérations moléculaires pertinentes, mais souvent rares, qui, présentes dans différents types de cancers, concernent un faible nombre de patients et pour lesquels il n'existe pas de standard de traitement. De ce fait, la faisabilité d'essais randomisés dans ces contextes est difficile, et la HAS a lancé en

2021 un appel à contributions dans le cadre de la saisine d'Olivier Véran afin de mener une réflexion sur ce nouveau paradigme. Dans ces situations où la randomisation n'est pas réalisable, le recours à de nouvelles méthodologies validées s'avère nécessaire (par exemple, le patient comme son propre témoin, autres critères de jugement qui ont une signification pour la communauté scientifique mais aussi pour les patients). L'association SCOPP et beaucoup d'autres partenaires ont participé à cet appel à contributions lancé par la HAS sur les nouvelles méthodologies de recherche clinique et sont en attente de réponses.



Toufik BENDAHMANE
ROCHE

Toufik Bendahmane

(Directeur médical oncologie, Laboratoires Roche)

Le développement des essais menés avec des thérapies ciblées basées sur des biomarqueurs et des effectifs réduits, sans bras contrôle et parfois pas ou peu de données historiques, est un vrai *challenge*.

Raison pour laquelle il est impératif que les industriels et les régulateurs mènent une réflexion pour ...



- ... trouver des solutions alternatives et que les patients, parfois en impasse thérapeutique ou pour lesquels il existe un besoin médical, puissent avoir accès à ces thérapies innovantes.

À ce jour, en 2022, des indications agnostiques ont été données pour 7 molécules et il devrait y en avoir 15 à l'horizon 2025. Dans ces contextes, les essais de phase III pourront être poursuivis dans les cancers les plus fréquents comme les cancers du sein et les cancers bronchiques. En revanche, pour les molécules associées à des biomarqueurs dont les mutations/fusions/réarrangements sont très rares, le développement de plus en plus complexe va nécessiter :

- Le recours à des essais internationaux pour obtenir des données auprès d'un échantillon suffisant de patients dans un délai raisonnable ;
- Une bonne identification des tumeurs rares avec la recherche de biomarqueurs ;
- Une réflexion pour optimiser la méthodologie des essais cliniques dans ce domaine des traitements agnostiques qui, concernant des tumeurs multiples, hétérogènes, avec des traitements standard différents, ne permet pas la mise en place d'un bras contrôle.

Dans ces situations de tumeurs très rares (prévalence inférieure à 1 %), les essais de phase III ne sont pas réalisables ni en termes d'effectifs ni en termes de délais, et les études monobras/phase I sont le seul moyen pour évaluer les effets des molécules en développement (Lozano-Ortega, *et al.* ; PPMA tumour specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers : asking the impossible? *Value Health* 2019 ; 22 (3) : S838-9).

L'hétérogénéité des réponses des régulateurs dans les différents pays, et en particulier au sein de l'Europe, constitue une inégalité d'accès aux patients à certains traitements : pour exemple, parmi les 32 pays ayant soumis des dossiers entre juillet 2019 et mars 2022 sur les inhibiteurs de NTRK, 8 d'entre eux dont la France, n'ont pas donné leur accord pour le remboursement de ces traitements alors que 16 pays ont rendu des avis positifs. Certains pays comme l'Italie sont à la recherche de solutions et ont organisé, pour les inhibiteurs de NTRK, des experts *Tumour Boards* pour rechercher et identifier l'anomalie moléculaire et discuter ensuite de la décision de traitement. Les données de vraie vie pourraient apporter une aide complémentaire à l'évaluation du rapport bénéfice risque par les régulateurs des nouveaux traitements dans les tumeurs rares, mais :

- Toutes les parties prenantes et en particulier les régulateurs sont-ils d'accord pour reconnaître que les essais de phase III ne sont pas toujours réalisables dans certains contextes spécifiques non conventionnels ?
- Les données de vraie vie sont-elles recevables et considérées comme une solution pour éclairer/réduire cette incertitude et dans quel cadre recommander leur utilisation et leur acceptation ?
- Comment capitaliser sur des approches multi-pays pour ces évaluations particulières ? Des réseaux comme l'EUnetHTA pourraient participer à ce type de missions.

ÉVALUATION MÉTHODOLOGIQUE DES ESSAIS BASKETS EN PHASE PRÉCOCE : OÙ EN SOMMES-NOUS À LA SUITE DE LA SAISINE MINISTÉRIELLE ET DES CONTRIBUTIONS DONNÉES À LA HAS ?



Sophie KELLEY
HAS

Sophie Kelley (Cheffe du service évaluation des médicaments, HAS)

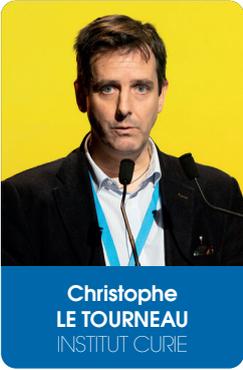
Cette communication a été l'occasion de faire le point sur la saisine d'Olivier Véran adressée à la présidente de la HAS sur l'évaluation méthodologique des différents types d'essais. L'objectif au final de cette saisine est de permettre la mise à disposition de médicaments innovants le plus rapidement possible tout en garantissant une évaluation reposant sur la démonstration d'un bon niveau de preuve et des résultats valides. Plusieurs aspects méthodologiques, comme les études non comparatives menées sur petits effectifs, la place des méthodologies peu ou non conventionnelles ou encore la gestion de la levée des incertitudes en post-inscription, ont été discutés afin de fournir des points de repères pratiques aux acteurs industriels pour être le plus en accord possible avec les attentes des autorités de santé, notamment les régulateurs et la Commission de la Transparence.

La réponse à cette saisine a été organisée par la HAS avec la mise en place d'un groupe de travail constitué d'experts, le lancement d'un appel à contributions écrites, la réalisation d'auditions individuelles et communes des différentes parties prenantes.

...



... Dans les contributions reçues, l'oncologie a été le domaine médical le plus souvent discuté avec les classifications en sous-types moléculaires, les cancers rares et « ultra-rares » de plus en plus souvent diagnostiqués et les maladies pédiatriques rares parmi lesquelles les maladies métaboliques.



Christophe
LE TOURNEAU
INSTITUT CURIE

La principale tension exprimée par différentes parties prenantes (académiques, patients, associations de patients) concernait la crainte que l'accélération du développement de nouvelles molécules entraîne une dégradation du niveau de preuve et qu'il se fasse au détriment du rapport bénéfice risque escompté pour les

patients, les essais de phase III randomisés et comparatifs demeurant le *gold standard* pour l'obtention d'un niveau de preuve de qualité. D'autres retours exprimaient le fait que les patients accepteraient volontiers de recevoir un nouveau traitement avec des premiers résultats de faible niveau de preuve (résultats issus d'essais monobras par exemple) dans certaines situations particulières, maladies rares, randomisation « impossible » ou « non éthique », premiers résultats particulièrement prometteurs, situations d'impasse thérapeutique, rationnel physiopathologique ou moléculaire novateur.

D'autres questions méthodologiques spécifiques ont fait l'objet de débats :

- En cas d'évaluation sur une base de données précoces (essais monobras), quelles garanties méthodologiques demander pour obtenir le meilleur niveau de preuve possible malgré la prise de risque supplémentaire ? Quelle place donner et quelle qualité méthodologique attendre des comparaisons externes, de l'utilisation de bras synthétiques, de la place des méthodes d'inférence causale et des essais ciblés émulsés ?
- Les discussions ont aussi concerné les différents types d'essais randomisés contrôlés qui pourraient bénéficier d'adaptations méthodologiques tout en garantissant un bon niveau de preuve : simplification des protocoles de recherche, essais plateformes (*master protocols*), utilisation d'informations pré-existantes pour collecter les données utiles à la recherche clinique, essais *seamless* et essais adaptatifs et *cross-over*.

L'ensemble des informations recueillies au cours de cette première phase de travail ont fait l'objet d'un article HAS, de type « Position Paper », rédigé avec l'aide d'experts méthodologiques et d'oncologues, en cours de soumission dans une revue internationale.

Cette publication aborde et discute :

- Le contexte et la problématique de la mise à disposition la plus rapide possible de médicaments « innovants » avec la mise en place par la FDA et l'EMA de procédures accélérées *fast-tracks* et d'AMM basées sur des études non comparatives (essai monobras) dans les domaines particuliers de l'oncologie et des maladies rares. L'absence de comparaison dans les situations où une randomisation est supposée infaisable ou non éthique ou l'existence d'un rationnel physiopathologique supposé fort en termes de démonstration de l'efficacité, est aussi évoqué ;
- La difficulté pour la Commission de la Transparence d'évaluer le SMR ou l'ASMR dans les dossiers où il existe de fortes incertitudes en termes d'évaluation du bénéfice thérapeutique ;
- Trois aspects principaux sont ensuite développés. L'essai de phase III reste le *gold standard* pour disposer d'estimations non biaisées de l'efficacité des nouvelles molécules. Dans les situations où un essai randomisé classique est difficilement réalisable, l'article encourage l'utilisation d'adaptations moins conventionnelles pouvant accélérer les temps de développement mais qui fournissent le même niveau de preuve, et détaille les points forts et les points de vigilance méthodologiques qui concernent les essais adaptatifs, les essais *seamless*, les essais pragmatiques, les plateformes et le *cross-over*. Dans certaines situations où l'essai randomisé ne semble pas réalisable, des propositions ont été rédigées pour réduire le niveau d'incertitude au moment de l'évaluation : accompagner l'essai monobras d'une comparaison avec une/des sources de données externes et proposer une grille des qualités attendues de cette comparaison externe.



Nicolas ANDRÉ
AP-HM,
MARSEILLE

La Commission de la Transparence va maintenant faire évoluer sa doctrine avec un séminaire organisé autour de ce sujet et l'objectif d'aboutir à une doctrine actualisée au cours du premier trimestre 2023.

...



...



Laure GUÉROULT ACCOLAS
PATIENTS EN RÉSEAU

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

Les accès précoces aux thérapies innovantes constituent en théorie une vraie opportunité pour les patients, mais restent complexes en pratique, raison pour laquelle l'association Patients en Réseaux s'est forte-

ment mobilisée sur cette question et en particulier sur la doctrine lancée par Olivier Véran et les nouvelles approches méthodologiques. Tous les progrès réalisés en biologie moléculaire qui permettent aujourd'hui d'individualiser différents sous-types de cancers et d'envisager des thérapies ciblées innovantes et la mise en place du circuit « Accès précoces » sont une belle avancée mais avec des limites dans la vraie vie : alors que certains patients peuvent bénéficier de thérapies innovantes *via* la filière « Accès précoces », d'autres ne peuvent pas recevoir ces traitements, les essais ayant déjà inclus le nombre prévu de patients dans le protocole.

En pratique, les patients atteints de cancer et notamment d'une forme avancée de cancer, sont généralement motivés pour recevoir un nouveau traitement et participer à un essai clinique. Sauf qu'aujourd'hui et en particulier quand il s'agit de cancers rares, l'accès précoce à un médicament prometteur n'est pas ouvert à tous les patients et ces situations posent la question déjà discutée précédemment de la diversité des caractéristiques cliniques, de l'accès au *screening* moléculaire, des données comparatives et de la situation d'inéquité d'accès sur le territoire et à l'échelle internationale avec certains patients qui partent acheter leur médicament à l'étranger dans un autre pays européen.

Aucun traitement n'est efficace à 100 % en cancérologie et il existe toujours une incertitude quant à l'efficacité d'un traitement chez un patient donné. Les données obtenues *via* un essai clinique randomisé *versus* un essai monobras permettent de réduire en partie ce niveau d'incertitude. Que faire avec un traitement innovant qui a donné des taux de réponse et/ou des durées de réponse élevés dans un essai de phase II monobras et auquel les patients ne peuvent avoir accès ? Quid de la qualité de vie, du mieux vivre sa maladie ? Ces critères objectifs et subjectifs devraient peut-être être plus souvent et mieux pris en compte par les autorités de santé.



Étienne LENGLINE
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Étienne Lengline
(Vice-Président de la Commission de la Transparence)

La mission de la Commission de la Transparence est d'évaluer les données à propos d'un médicament et de rendre un avis scientifique qui positionne cette nouvelle drogue vis-à-vis

des traitements existants et des progrès réalisés. Une fois cet avis rendu, c'est le décideur qui prend la responsabilité d'engager le système de protection sociale solidaire pour rembourser ou non le médicament.

Outre l'avis scientifique rendu au décideur, il y a un enjeu d'information important pour le malade, à savoir que le clinicien puisse lui dire ce qu'il peut attendre d'un médicament qui lui est proposé. L'information des patients devrait inclure des résultats sur la qualité de vie et la durée de vie sous traitement sauf que ces données restent encore trop souvent absentes ou peu utilisables dans les essais cliniques, y compris les essais de phase III. Il existe une mauvaise corrélation entre les critères intermédiaires comme la réponse, la survie sans progression, et la qualité de vie des malades. Il est donc nécessaire d'avoir dans les critères de jugement des données qui intéressent aussi directement les patients : vont-ils vivre plus longtemps ? Et vont-ils mieux vivre ?

Les décisions des différentes agences de santé peuvent apparaître parfois discordantes mais les missions de la Commission de la Transparence ne sont pas les mêmes que celles de l'ANSM. Alors que l'ANSM évalue un bénéfice-risque absolu sans tenir compte de la place que pourrait prendre un médicament dans la prise en charge du malade qui peut aboutir à une mise sur le marché, la HAS et la Commission de la Transparence analysent et recherchent la place que ce nouveau médicament pourrait avoir dans la prise en charge d'une pathologie donnée et par rapport aux traitements existants.

Dans l'article qui sera bientôt publié, les contributions apportées à la doctrine ont été prises en compte et vont apporter un certain nombre de repères permettant de clarifier les attentes de la Commission de la Transparence et lever certaines réticences.

...



Chaque jour
nous agissons
pour **changer
demain.**

Chaque jour, nous nous consacrons à répondre aux besoins médicaux insuffisamment couverts des patients, en nous appuyant sur notre expertise dans les domaines de l'oncologie, l'urologie et la transplantation.

A la pointe de l'innovation, nous appliquons les résultats de nos recherches à d'autres domaines thérapeutiques notamment les neurosciences, l'ophtalmologie, la néphrologie, la santé des femmes, l'immunologie et les maladies musculaires.

Nous nous consacrons sans répit à notre mission qui est de transformer la science innovante en valeur pour les patients.

Pour en savoir plus sur nous :
[astellas.com/fr](https://www.astellas.com/fr)

 **astellas**
Changing tomorrow



LE FINANCEMENT DU SCREENING MOLÉCULAIRE EN ROUTINE ET PHASES PRÉCOCES : DU NOUVEAU APRÈS LA SAISINE MINISTÉRIELLE ?

Débat animé par : **Antoine Italiano** (Chef des Unités Études phases précoces et sarcome à l'Institut Bergonié [Bordeaux] et Responsable du nouveau programme de Médecine de Précision à Gustave Roussy [Villejuif]) et **Frédérique Penault-Llorca** (Directrice Générale du Centre de Lutte contre le Cancer Jean Perrin de la Région Auvergne, Clermont-Ferrand)



→ INTERVENANTS

- **Ariane Galaup Paci** (Directrice de la recherche clinique, Direction Recherche Innovation Santé Publique et Engagement Sociétal Leem) ;
- **Dominique Stoppa Lyonnet** (Cheffe 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) ;
- **Benoit You** (Responsable du Centre pour l'Innovation en Cancérologie de Lyon CiCLY - Hospices Civils de Lyon).

LES BESOINS EN TESTS MOLÉCULAIRES POUR LES PATIENTS FRANÇAIS ATTEINTS D'UN CANCER

Ariane Galaup Paci (Directrice de la recherche clinique, Direction Recherche Innovation Santé Publique et Engagement Sociétal Leem)

Ariane Galaup Paci a présenté en avant-première les résultats de cette nouvelle enquête du Leem dont l'objectif était de définir les besoins en tests moléculaires nécessaires à la prise en charge des patients atteints de cancer. La méthodologie utilisée dans ce

travail comprenait plusieurs étapes :

- L'élaboration d'une liste des traitements disponibles en France associés à la recherche de biomarqueurs (thérapies ciblées et immunothérapie) et des biomarqueurs associés à rechercher ;
- La répartition de ces biomarqueurs en deux groupes : les biomarqueurs pris en charge de manière pérenne (inscrits dans une nomenclature) et les biomarqueurs pris en charge de manière transitoire (RIHN et actes reliquats de la liste complémentaire, le dispositif de soutien à l'innovation et exceptionnellement quelques actes dans le cadre du Plan France Génomique 2025) ;
- L'identification de la population éligible à la recherche de biomarqueurs ;
- Le calcul du besoin en fonction de ces trois volets de données.

Au moment de l'enquête, parmi les 380 thérapies associées à des biomarqueurs pour une indication, 111 bénéficiaient d'une prise en charge en France, 224 n'avaient pas encore reçu d'évaluation de la HAS, ...



Ariane GALAUP PACI
LEEM



... 37 avaient eu un SMR (Service Médical Rendu) insuffisant, 2 étaient en attente de publication au *JO (Journal Officiel)* et 6 étaient des doublons.

Les résultats indiquent que la majorité des traitements associés à des biomarqueurs concernent des hémopathies malignes, des cancers du poumon, des GIST et des cancers du sein et que la plupart des biomarqueurs sont associés à plusieurs traitements (Figures 11 et 12).

En termes d'activité, HER2 (plus de 70 000 recherches par an) et PD-L1 (plus de 40 000 recherches par an) correspondent aux biomarqueurs le plus souvent recherchés et les cancers les plus concernés sont les cancers du sein (27 % des cas) et les cancers du poumon (44 % des cas).

La mise en regard des molécules, des biomarqueurs et du volume d'activité a permis de déterminer que chaque année, 205 000 patients sont concernés par

cette recherche dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique en France.

Concernant la prise en charge de ces recherches de biomarqueurs, seuls 40 % des actes associés à une thérapie ciblée ou une immunothérapie bénéficient d'une prise en charge de droit commun, alors que 60 % sont pris en charge transitoirement (RIHN, liste complémentaire, forfait Innovation, Plan France Médecine Génomique 2025) (Figure 13). Dans le cancer du poumon, plus de 80 % des recherches de biomarqueurs sont prises en charge transitoirement (Figure 13). En revanche, pour le cancer du sein, 90 % des actes sont aujourd'hui financés de manière pérenne (Figure 13).

Le nombre de thérapies ciblées et de traitements d'immunothérapie disponibles en France et les biomarqueurs associés sont en forte augmentation depuis 2008, et au vu des recommandations euro- ...

Figure 11

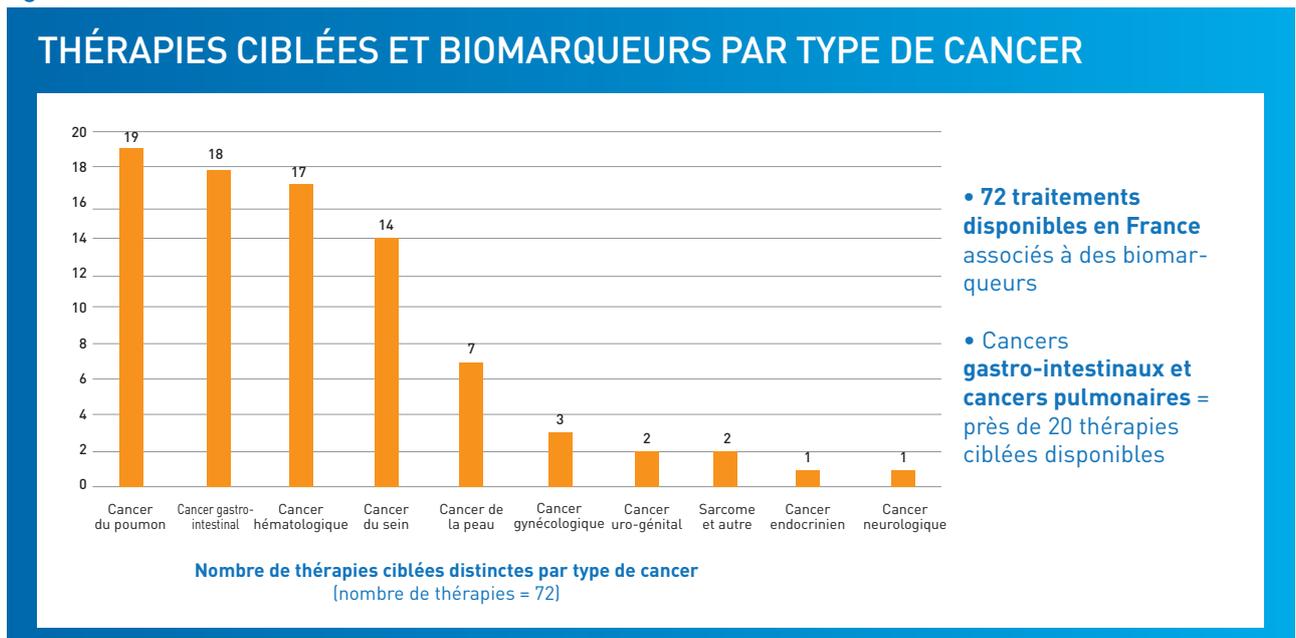
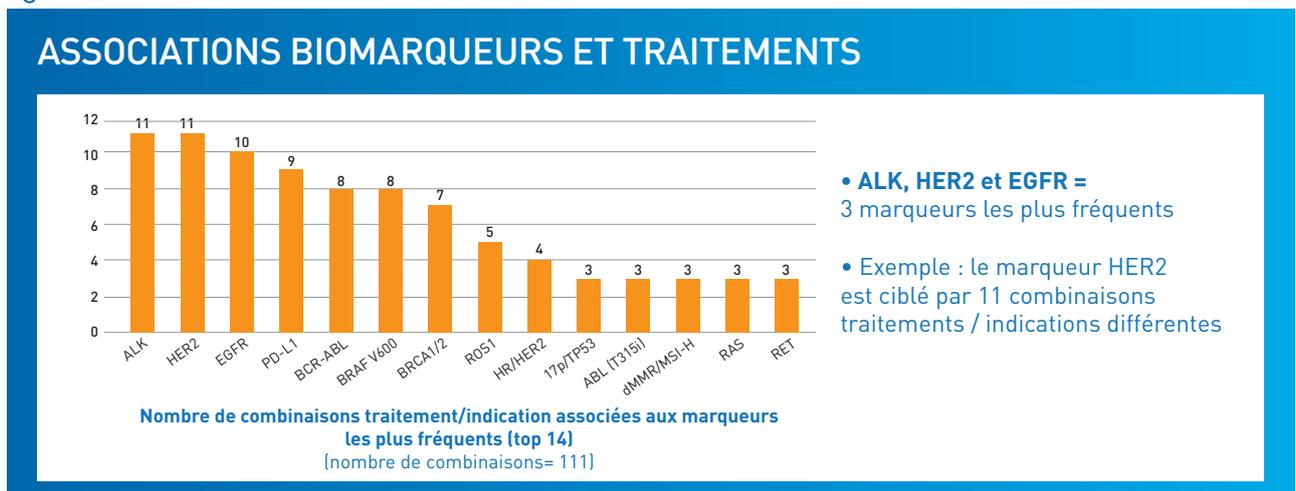


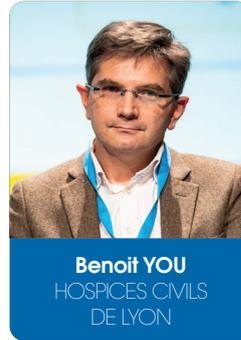
Figure 12





... péennes et américaines, cette dynamique devrait se poursuivre dans les prochaines années.

Les données de cette enquête confirment le besoin croissant de recherches de biomarqueurs associés à des traitements (thérapies ciblées et immunothérapie) avec 60 % des actes qui, en 2022, ne sont pas pris en charge dans le droit commun. Les réflexions menées et les propositions effectuées feront l'objet d'un



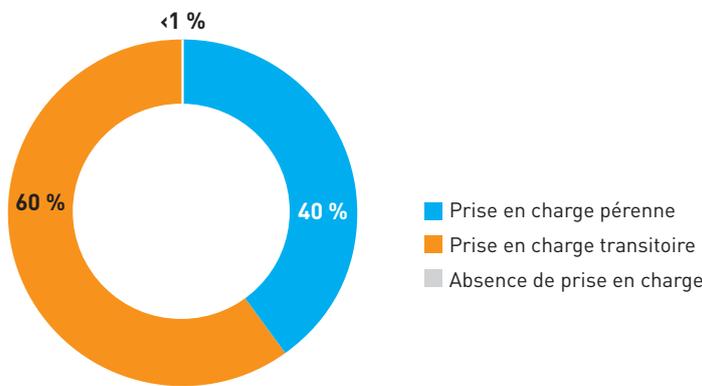
« Position Paper » qui abordera l'évaluation, le financement, le suivi de l'activité et le recueil de données.

...

Figure 13

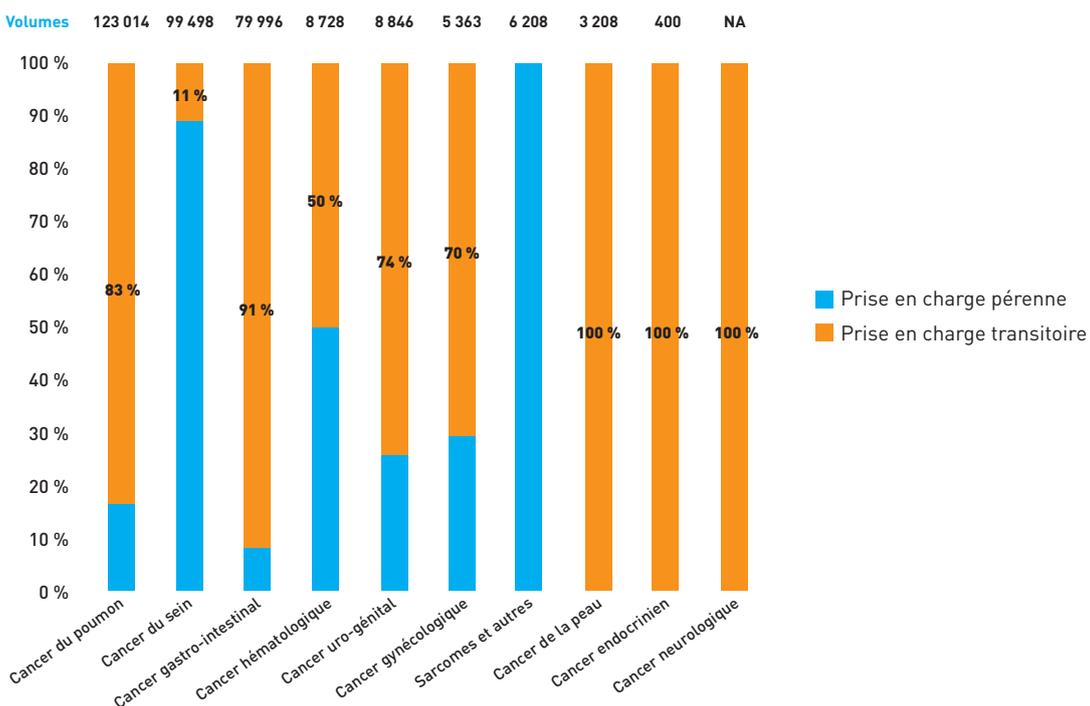
PRISE EN CHARGE DE LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS ASSOCIÉS À DES TRAITEMENTS

Seuls 40 % des actes associés à une thérapie ciblée ou une immunothérapie bénéficient d'une prise en charge de droit commun



Répartition des marqueurs à rechercher selon la prise en charge

- 60 % des actes sont pris en charge transitoirement
- Alors que les besoins en tests dans le **cancer du poumon** sont importants, **plus de 80 % sont pris en charge transitoirement**
- Pour le **cancer du sein** environ **90 % des actes** sont aujourd'hui financés de manière pérenne.



Répartition des niveaux de prise en charge par cancer



A PROPOS DU COLLECTIF UNICANCER LIGUE NATIONALE



Dominique STOPPA LYONNET
INSTITUT CURIE

Dominique Stoppa Lyonnet
(Cheffe 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)



Antoine ITALIANO
INSTITUT BERGONIÉ (BORDEAUX)

Le groupe Unicancer Ligue Nationale a été créé en juillet 2020, à la demande d'Axel Kahn, président de la Ligue nationale Contre le Cancer. Ce groupe a rédigé un plaidoyer pour faire face aux difficultés de financement des tests génomiques en France avec le soutien d'un certain nombre de sociétés savantes et de structures hospitalières. Ce rapport a été adressé à Olivier Véran en avril 2021 qui a demandé à la HAS d'évaluer le service rendu du séquençage très haut débit (tous les actes RIHN de génomique constitutionnelle ou tumorale). La HAS a envoyé un questionnaire « État des lieux de l'usage en soins courants du séquençage à haut débit d'un panel de gènes en génétique somatique des cancers » qui a suscité un travail important et de multiples échanges dans un délai court entre les différents acteurs concernés. Les réponses à ce questionnaire ont porté sur une vingtaine de localisations tumorales en

incluant les cibles envisagées pour les aspects diagnostiques, pronostiques et théranostiques. D'autres aspects ont été évoqués parmi lesquels :

- Les modalités pratiques et les réponses apportées par le NGS ;
- Le financement des recherches de biomarqueurs associés à des traitements au cours des phases précoces (solidarité nationale, industriels, académiques...) ;
- La prise en charge des panels larges qui permettent l'accès à l'innovation thérapeutique.



Frédérique PENAULT-LLORCA
JEAN-PERRIN (CLERMONT-FERRAND)

Le séquençage très haut débit permet, en intégrant des marqueurs différents dont certains sont des marqueurs diagnostiques, théranostiques et d'autres encore du domaine de la recherche, d'obtenir une vision globale de la pathologie chez un patient donné. Dans cette optique, une réflexion doit être menée sur une nouvelle nomenclature qui permette d'individualiser les biomarqueurs et leur finalité (diagnostique, recherche).

La recherche de biomarqueurs était initialement réalisée dans un but exclusivement théranostique, mais aujourd'hui la biologie moléculaire fait partie intégrante du diagnostic dans certains contextes comme les hémopathies malignes, les sarcomes, les tumeurs indifférenciées, les tumeurs avec primitif inconnu, et cette dimension doit aussi être intégrée dans la prise en charge.





INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE !

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

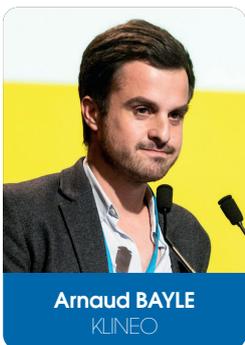


→ INTERVENANTS

- **Arnaud Bayle** (CEO de KLINEO) ;
- **Romain Cazavan** (CEO de Medexprim).

KLINEO POUR ACCÉDER À L'INFORMATION SUR LES ESSAIS CLINIQUES DISPONIBLES EN FRANCE

Arnaud Bayle (CEO de KLINEO)



Arnaud BAYLE
KLINEO

KLINEO a été créé par Arnaud Bayle (oncologue médical), Thomas Peyresblanques et Nicolas Drizard, à partir du constat qu'un grand nombre de patients en échec thérapeutique n'ont pas accès aux essais cliniques existants. Moins de 5 % des patients en oncologie sont inclus dans un

essai clinique alors que plus de 70 % seraient prêts à y participer et que 20 % des essais cliniques échouent faute de recrutement. En pratique, la recherche d'es-

sais cliniques est complexe et chronophage et elle entraîne des retards et des coûts pour les *sponsors* d'essais cliniques. KLINEO est la première solution qui permet aux patients d'accéder facilement et rapidement à tous les essais cliniques grâce à :

- Des données fiables et exhaustives avec une mise à jour en temps réel des essais et une extraction automatique des données ;
- Une recherche intuitive et intelligente avec des interfaces simples, ergonomiques pour les médecins et pour les patients et des algorithmes de *matching* entre les caractéristiques des patients et celles des essais ;
- La mise en relation directe avec les investigateurs via une messagerie sécurisée intégrée.

KLINEO est accessible à tous et permet de trouver et de candidater à un essai adapté aux caractéristiques des patients avec une interface dédiée aux patients et une interface pour les médecins. La recherche sur KLINEO permet dans un premier temps l'accès à une liste restreinte des essais en cours de recrutement et la création d'une fiche-patient par le médecin référent envoyée aux médecins investigateurs. Si le patient est éligible à un des essais cliniques, l'oncologue référent est informé de l'inclusion potentielle et peut ...



... alors communiquer directement avec l'investigateur. La plateforme KLINEO est en cours d'expérimentation dans le cadre de deux projets pilotes, un dans le département DITEP (phases précoces) à Gustave Roussy et l'autre avec les Triplettes Roses (cancer du sein triple négatif). Le projet KLINEO a reçu le 14 novembre dernier le prix Unicancer de l'innovation.

MEDEXPRIM, REAL-WORLD EVIDENCE FOR BETTER CARE

Romain Cazavan (CEO de Medexprim)



Romain CAZAVAN
MEDEXPRIM

La *start-up* Medexprim créée en 2015 s'est spécialisée dans la construction de plateformes et de bases de données, en particulier en oncologie, réalisées à partir de données réelles de soins courants, provenant d'un réseau composé d'une trentaine d'hôpitaux en Europe et dédiées à la recherche clinique. Il s'agit d'une approche qui rassemble les données cliniques, biologiques, pharmacologiques et d'imagerie de différents patients sur une plateforme avec un même niveau de qualité et un nombre significatif de patients, pour qu'elles puissent être analysées et interprétées dans le cadre de projets

académiques ou initiés par des industriels. Positionné à l'international avec la stratégie R-WiDE (*From Real-World Imaging Data to Evidence*), Medexprim vise à améliorer l'efficacité des essais cliniques pour les entreprises biopharmaceutiques en leur fournissant la possibilité de recourir à des bras de contrôles synthétiques.

Des bases de données ont déjà été constituées pour plusieurs indications, notamment le cancer du poumon, le carcinome hépatocellulaire, le cancer de la prostate, le cancer du sein et le cancer du rein, et des *consortiums* ont déjà été créés autour de ces bases de données, par exemple, les projets PRIMAGE (deux cancers pédiatriques, une dizaine d'hôpitaux européens), CHAIMELEON (4 types de cancer) et EUCAIM (pan cancers).

Pour développer des bras de contrôle synthétiques, la stratégie consiste à adresser les indications et l'ensemble des données qui s'y rapportent avec la possibilité de réaliser des études verticales (par exemple, tous les patients porteurs d'une anomalie moléculaire particulière comme par exemple, une mutation de *NTRK*). L'enjeu majeur est la longitudinalité et la mise à jour des données dont le financement sera assuré par les projets académiques ou industriels. L'analyse et l'interprétation des données sont réalisées avec l'aide de sociétés partenaires spécialisées (par exemple en génomique ou en pathologie digitale).





TAKE HOME MESSAGES

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



Cette 4^e édition du SCOPP, qui a accueilli cette année en présentiel environ 400 participants, a permis de nombreuses discussions entre les différentes parties impliquées dans les phases précoces en oncologie, autorités de santé, régulateurs, chercheurs, industriels, *start-ups*, experts, ingénieurs, académiques, patients, autour des moyens à mettre en œuvre pour faciliter l'accès des patients à de nouveaux médicaments et renforcer l'attractivité de la France sur le champ de l'innovation thérapeutique en oncologie.

Les tables rondes et regards croisés organisés pendant cette 4^e journée du SCOPP ont permis de souligner plusieurs points marquants :

- Les efforts significatifs, objectivés dans l'enquête menée par le Leem, réalisés par les différentes agences, ANSM et CPP, pour s'adapter au règlement européen et aux délais imposés et le signal fort donné avec l'instauration du Plan France Innovation Santé 2030 ;
- 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 toujours réalisable dans un essai classique randomisé de phase III. Des alternatives doivent être envisagées avec de nouveaux essais et de nouvelles méthodologies garantissant une évaluation de qualité du rapport bénéfice-risque des nouveaux médicaments. Plusieurs présentations ont discuté des données de vie réelle et des bras synthétiques ;
- L'accès aux innovations thérapeutiques et en particulier aux thérapies ciblées et aux traitements d'immunothérapie est tributaire de la capacité en France de faire du *screening* moléculaire et assurer son financement.

SAVE
THE DATE

Rendez-vous pour la 5^{ème} édition
« Rencontre 2023 Phases Précoces
en Cancérologie »

Le jeudi 30 novembre 2023
Palais des Congrès d'Issy-Les-Moulineaux

WWW.PHASES-PRECOCES.FR

Un remerciement à nos sponsors platinum et gold pour leur soutien lors de la 4^{ème} édition et à la parution du compte-rendu du colloque

AMGEN[®]

AstraZeneca 

Roche

 **astellas**

 **Boehringer
Ingelheim**

 **GILEAD**

 **Kite**

janssen  **Oncology**

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE

 **Pfizer**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Merci également à : Bayer, Bristol Myers Squibb, Chugai, Daiichi-Sankyo, GSK, Incyte, Ipsen, Lilly, Merck, Ose Immuno Therapeutics, Pierre Fabre, Seagen, Takeda

Appartient au groupe  **PEGASE** HEALTHCARE Contact : d.verza@pegase-healthcare.com
Accompagnateur du changement

 **OLIMPE**
CRÉATEUR DE VALEUR EN IMMUNOLOGIE

 **KEPHREN** Penser l'Oncologie et l'Hématologie autrement !

 **KEPHREN** Penser l'Oncologie et l'Hématologie autrement !

 **GÉRIAMED**