

Avec le parrainage de



SCOPP

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

COMPTE-RENDU DU COLLOQUE

jeudi 30 novembre 2023



RENCONTRE 2023

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

Nous faisons preuve d'un engagement continu pour éliminer, un jour, le cancer comme cause de décès

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, dans certains cas, augmenter leur chance de guérison.



AstraZeneca,
partenaire de Rencontre 2023 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 rédigé par Nathalie Charbonnier, médecin rédactrice indépendante.

ÉDITORIAL

P. 4



SESSION INAUGURALE



● ÉCLAIRAGES SUR LES SOLUTIONS MISES EN PLACE POUR LEVER LES BARRIÈRES ET AUGMENTER L'ATTRACTIVITÉ ! P. 5

Modération : Christophe Massard (Centre Eugène Marquis), Jean-Philippe Spano (Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière)

Intervenants : Ahmad Hussein Awada (Institut Jules Bordet, Bruxelles), David Shao-Peng Tan (Institut National Cancer Center, Singapour)

TABLE RONDE



● BILAN 2023 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 : Lise Alter (Agence de l'innovation en santé), Claire Bahans (Conférence nationale des comités de protection des personnes), Pierre-Henri Bertoye (DGS), Stanislas Cviklinski (Roche), Valérie Denux (ANSM), Gwennaëlle Even (ANSM)

PLÉNIÈRE



● MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES : VERS UNE OPTIMISATION DE LA RECHERCHE DE DOSE, COMMENT LES PHASES PRÉCOCES S'ADAPTENT AUX NOUVELLES RÉGLEMENTATIONS ? P. 17

Débat animé par : Fabrice Barlesi (Gustave Roussy), David Pérol (Centre Léon Bérard)

Intervenants : Olivier Mir (Amgen), Xavier Paoletti (Institut Curie), Sophie Postel-Vinay (Gustave Roussy)

REGARDS CROISÉS



● COMMENT OPTIMISER « L'EXPÉRIENCE PATIENT » LIÉE A LA RECHERCHE CLINIQUE ? P. 21

Débat animé par : Sophie Postel-Vinay (Gustave Roussy)

Intervenants : Claude Coutier (Collectif Triplettes Roses), Guillemette Jacob (Seintinelles, « WeShare »)

SPEED CONFERENCING



● COMMENT LES PHASES PRÉCOCES S'ADAPTENT AUX NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES ? ... P. 24

Modération : Antoine Italiano (Institut Bergonié)

Intervenants : Anne-Laure Giraudet (Centre Léon Bérard), André Baruchel (Hôpital Robert Debré)

TABLE RONDE



● OMICS ET BIG DATA : COMMENT L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE IMPACTE LA RECHERCHE CLINIQUE ET LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ? P. 27

Débat animé par : Marco Fiorini (FIAC), Christophe Le Tourneau (Institut Curie)

Intervenants : Mohamed Amine Bani (Gustave Roussy), Lionel Cordesses (Institut de recherche technologique pour l'aérospatial), Loïc Verlingue (Centre Léon Bérard), Sarah Watson (Institut Curie)

SPEED CONFERENCING



● PHASES PRÉCOCES EN PÉRI-OPÉATOIRE ET POST-OPÉATOIRE P. 31

Modération : Santiago Ponce-Aix (Gustave Roussy)

Intervenants : Monica Arnedos (Institut Bergonié), Jean-Pierre Delord (Institut Claudius Regaud, Institut universitaire du cancer Toulouse – Oncopole)

TABLE RONDE



● L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE : PARADOXE DE L'ACCÈS A L'INNOVATION EN FRANCE P. 34

Débat animé par : Nicolas André (AP-HM), Fabrice Barlesi (Gustave Roussy)

Intervenants : Clémentine Body (Agence de l'innovation en santé), Auriane Cano-Chancel (AstraZeneca), Pierre Cochat (HAS), Laure Guérault-Accolas (Patients en réseau), Benjamin Kowalski (BMS), Michel Lauzzana (Assemblée nationale), Bruno Quesnel (INCa)

PITCHS DE START-UPS



● INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ! P. 40

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

Intervenants : Matthieu Chauveau (Berlioz), Jordi Guitart (Science4Tech)

CONCLUSION



● TAKE HOME MESSAGES P. 42



COMPTE-RENDU « PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE »

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 5^e journée des « Phases Précoces en Cancérologie », qui a rassemblé à nouveau 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 500 participants.

Les résultats 2023 de l'enquête annuelle menée par le LEEM sur l'attractivité de la France dans la recherche clinique de phases précoces, présentés en avant-première, ainsi que différentes métriques évaluées en 2023 sont encourageants et confirment les progrès 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 la Chine et les Etats-Unis.

Différentes sessions, tables rondes et regards croisés ont abordé les questions clés que sont la réflexion sur la méthodologie des essais cliniques et les possibles alternatives aux essais randomisés comparatifs, l'optimisation de l'expérience-patient liée à la recherche clinique, l'adaptation des phases précoces à de nouvelles approches thérapeutiques (radiothérapie internalisée vectorisée et thérapies cellulaires), la façon dont l'intelligence artificielle impacte la recherche clinique et les phases précoces en cancérologie, les phases précoces en situation péri-opératoire, et toujours la question du paradoxe de l'accès à l'innovation en France. Comme chaque année, deux *pitches* qui concernaient la recherche clinique ont été présentés en fin de journée.

Bonne lecture et à l'année prochaine ! Notez dans vos agendas que la 6^e rencontre « Phases Précoces en Cancérologie » se tiendra le **jeudi 21 novembre 2024**.

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 le *best of* vidéos de la journée



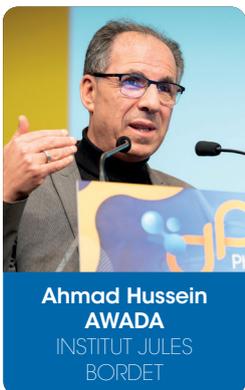
ÉCLAIRAGES SUR LES SOLUTIONS MISES EN PLACE POUR LEVER LES BARRIÈRES ET AUGMENTER L'ATTRACTIVITÉ !

Modération : **Christophe Massard** (Médecin oncologue au Centre Eugène Marquis, Rennes)
et **Jean-Philippe Spano** (Chef du service d'oncologie médicale de l'Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière, Paris)



> INTERVENANTS

- **Ahmad Hussein Awada** (Chef du département d'oncologie et chef du *Clinical Trials Conduct Unit* (CTCU) à l'Institut Jules Bordet, Bruxelles) ;
- **David Shao-Peng Tan** (Directeur du département *Early Clinical Trials* au National Cancer Center, Singapour).



**Ahmad Hussein
AWADA**
INSTITUT JULES
BORDET

Ahmad Hussein Awada (Chef du département d'oncologie et chef du *Clinical Trials Conduct Unit* (CTCU) à l'Institut Jules Bordet, Bruxelles)

Au cours de cette session inaugurale, Ahmad Hussein Awada a présenté un panorama de la recherche clinique en cancérologie en Belgique où coexistent un seul centre anticancéreux et de nombreux services d'oncologie au sein d'établissements de santé.

Les progrès réalisés dans la recherche en cancérologie ont transformé les approches diagnostiques des différents cancers avec un nombre de plus en plus impor-

tant de cancers rares identifiés grâce à la biologie moléculaire et de nouvelles entités cliniques comme les maladies oligométastatiques et la présence de métastases cérébrales. Sur le plan thérapeutique, à côté de la chimiothérapie, les innovations se sont multipliées au cours des 30 dernières années avec le développement des thérapies moléculaires ciblées et de différentes approches d'immunothérapies. Par ailleurs, l'identification de biomarqueurs prédictifs de sensibilité ou associés à des résistances au traitement est un autre axe important de la recherche en cancérologie. Tous ces progrès nécessitent que l'ensemble des acteurs concernés, autorités de santé, professionnels de santé, adaptent au fil du temps leurs *process* et leurs organisations.

Le développement des médicaments, et en particulier les phases précoces, a aussi beaucoup évolué au cours de ces dernières années. L'objectif des traditionnels essais de phase I était de définir la dose d'un médicament à partir de la toxicité dose limitante afin de pouvoir ensuite envisager une étude de phase II monobras, puis une étude de phase III randomisée et comparative. Aujourd'hui, les études de phase I sont souvent suivies d'une phase d'expansion, elles incluent des populations sélectionnées, et évaluent d'emblée différentes doses ...



... mais aussi l'efficacité et la tolérance des nouveaux médicaments, en monothérapie ou en association. Quand les résultats sont concluants et que cela est possible, des essais de phase II et de phase III sont ensuite mis en place. Cette nouvelle démarche présente un certain nombre d'avantages : accélération du développement des médicaments, multitude de données cliniques, radiologiques, biologiques, moléculaires dès le début du développement qui permettent de comparer les résultats dans différents types de tumeurs et d'identifier rapidement de nouvelles indications, meilleure interprétation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, informations sur les profils de réponse. En revanche, cette accélération du développement clinique en phase précoce limite le contrôle et les possibilités d'interventions des investigateurs, augmente l'impact en cas d'essai négatif pour les patients - en termes de temps passé et de coût financier -, implique une logistique plus lourde et une organisation adéquate.

Même si les essais de phase III randomisés et comparatifs restent la référence, de nouveaux *designs* sont utilisés, comme les essais *Basket* ou *Umbrellas*, pour évaluer les effets de nouveaux médicaments dans des populations plus sélectionnées et plus rares.

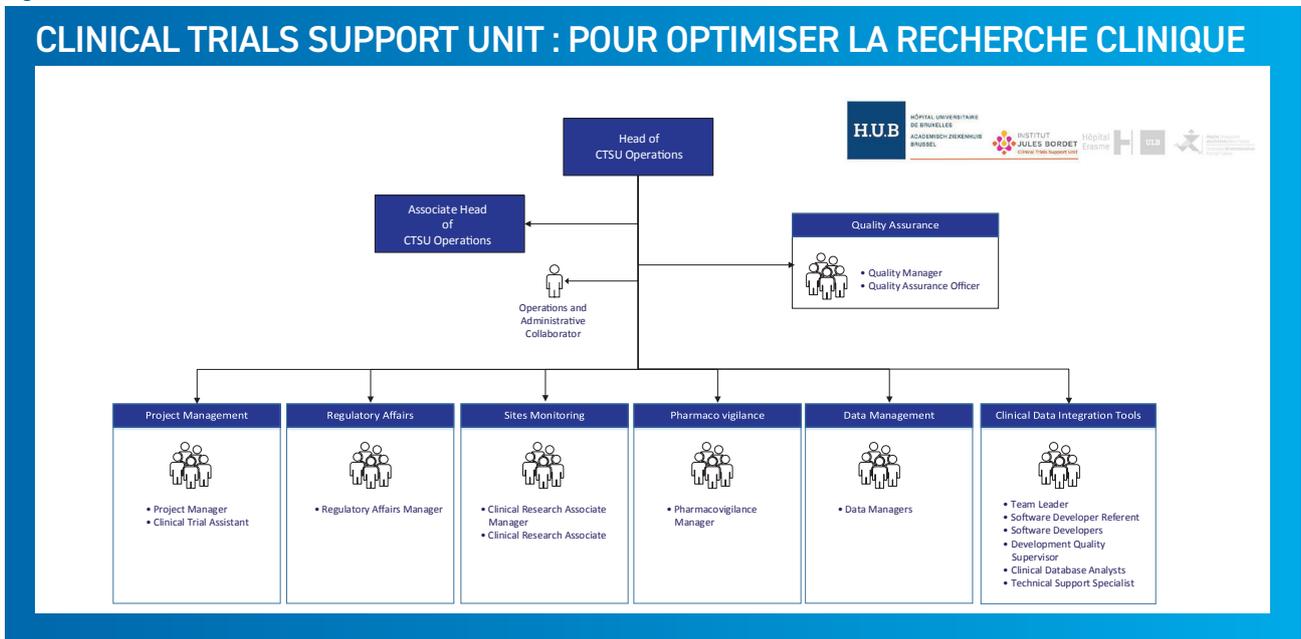
Plusieurs propositions ont été évoquées par Ahmad Hussein Awada pour optimiser le développement clinique dans les meilleures conditions : définir précisément les besoins médicaux non satisfaits, individualiser la recherche clinique (mécanisme d'action, formulation d'un médicament), renforcer la collaboration entre les

différents acteurs concernés (pharmaciens, CRO, investigateurs), créer de nouveaux modèles de collaboration (réseaux académiques par exemple) et des approches innovantes en termes de *designs* d'essais cliniques, d'organisation et d'efficacité des molécules étudiées.

QUELQUES INITIATIVES MENÉES À L'HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BRUXELLES POUR OPTIMISER LA RECHERCHE CLINIQUE, ET EN PARTICULIER LES PHASES PRÉCOCES

- Un protocole *Review Committee* se réunit toutes les semaines pour échanger sur les essais cliniques proposés par les industriels (rationnel, essais comparables déjà mis en place, patients éligibles) et décider d'y participer ou non.
- Les études académiques sont discutées par un *Clinical Trial Promoting* qui se réunit tous les mois (contexte et rationnel, schéma de l'étude, objectifs, plan statistique, autres centres impliqués).
- Une organisation adéquate dédiée aux essais cliniques est mise en place (Figure 1).
- Un réseau européen, *Oncodistinct*, a été mis en place afin d'assurer une collaboration efficace entre l'ensemble des acteurs impliqués (centres experts en recherche clinique, académiques et non académiques, cliniciens, biologistes (Figure 2, Tableau 1). Une réflexion est en cours au sein de ce réseau pour développer un nouveau modèle d'organisation des essais cliniques évaluant les

Figure 1





... thérapies moléculaires ciblées, appelé *Spiderweb model*. Cette démarche vise à soutenir le développement d'essais initiés par les investigateurs, encourager les partenariats avec les industriels et favoriser l'accès des patients du réseau à des essais cliniques innovants, grâce à une base de données partagée sur les altéra-

tions moléculaires et les essais cliniques. Ce modèle, qui s'apparente au circuit des greffes rénales, pourrait permettre à un patient pris en charge dans un centre du réseau *Oncodistinct* d'être inclus et traité dans un essai clinique ouvert dans un autre établissement du réseau, s'apparente au circuit des greffes rénales. ...

Figure 2

LE RÉSEAU ONCODISTINCT : 29 CENTRES



Tableau 1

ETUDES EN COURS AU SEIN DU RÉSEAU ONCODISTINCT

8 Ongoing Studies

Study name	MIME	PELICAN	AURA	AVERECTAL	BRAINSTORM	REGINA	CHANCES	COPERNIC
ODN Number	002	003	004	005	006	009	011	012
	Multiorgan Metabolic Imaging Response Assessment of Abemaciclib	A prospective, multicenter, open-label, randomized phase II Study of Immunotherapy in Combination With Neo-adjuvant EC-paclitaxel regimen in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer	Avelumab as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Urothelial Muscle Invasive Bladder Cancers	Short-course Radiation Followed by mFOLFOX-6 Plus Avelumab for Locally-advanced Rectal Adenocarcinoma	A Brain Metastases Research Platform to Tackle the Challenge of CNS Metastases in Solid Tumours	A phase II trial of neoadjuvant Regorafenib in combination with Nivolumab and short-course radiotherapy in intermediate-risk, stage II-III rectal cancer	A phase I FIH study of the anti CD73, IPH5301 in combination with chemotherapy with or without trastuzuman in patients with advanced solid tumors	A study of on-treatment ctDNA changes in chemo-refractory colorectal cancer patients
Phase of study	II	II	II	II	II	II	I	Pilot study
Patients update								
First patient included	01/2019	08/2018	07/2018	07/2018	07/2020	04/2021	01/2022	
Number of included patients	87 Recruitment closed	52/72 Recruitment closed	Cisplatin eligible cohort closed = 79 Cisplatin ineligible = 58 Recruitment closed	44 Recruitment closed	144/600 Part A= 90 Part B= 54 Recruitment open	31/60 Recruitment open	Dose escalation (DE)=10 Recruitment open	SIVs in progress
Sites update								
Number of countries	2 (Belgium and France)	1 (France)	2 (Belgium and France)	2 (Lebanon and Jordan)	2 (Belgium and France)	2 (Belgium and France)	DE = 1 (France) and expansion (France and Belgium)	2 (Belgium and France)
Number of activated sites	11 (6 in Belgium and 5 in France)	13 (France)	10 (6 in Belgium and 4 in France)	3 (2 sites in Lebanon and 1 in Jordan)	16 (Belgium and France)	10 (Belgium) + 4 (France)	2 (France)	17 (9 in Belgium and 8 in France)



...



David SHAO-PENG TAN
NATIONAL CANCER
CENTER, SINGAPOUR

David Shao-Peng Tan (Directeur du département *Early Clinical Trials* au *National Cancer Center*, Singapour)

Le système de santé à Singapour réunit trois grandes structures, le *National University Health System*, le *National Healthcare Group* et le *SingHealth*, avec deux centres publics de cancérologie

qui traitent environ 65 % des patients atteints de cancer.

La recherche clinique, et de plus en plus les essais de phase précoce, sont devenus une activité importante du *National Cancer Centre*. Une organisation spécifique a été mise en place avec une réunion hebdomadaire pour discuter des études de phase I et des patients concernés, l'utilisation de la plateforme *Foundation Medicine CDx* et l'installation de chambres dédiées. Ce centre participe actuellement à environ 200 essais cliniques parmi lesquels, à côté d'études de recherche non interventionnelle, un grand nombre concerne les traitements d'immunothérapie et quelques-uns des thérapies cellulaires.

L'autorisation des essais cliniques est délivrée par la HSA (*Health Sciences Authority*) dans un délai d'environ 30 jours ouvrables pouvant aller jusqu'à 60 jours pour les traitements complexes (type thérapie génique), avec une soumission possible en parallèle à l'IRB (*Institutional Review Board*), comité singapourien de protection des personnes.

Par ailleurs, différentes structures à Singapour soutiennent la recherche comme l'EDDC (*Experimental Drug Development Centre*), plateforme nationale financée par des fonds publics pour la découverte et le développement de médicaments, hébergée par l'Agence de la technologie et de la recherche, qui travaille avec les chercheurs, les cliniciens, les industriels et les régulateurs, et le *National Medical Research Council* qui finance la recherche et fournit un soutien salarial aux chercheurs.

Le ministère de la Santé a également lancé une initiative nationale sur la médecine de précision avec la création d'une infrastructure qualifiée destinée au séquençage. L'objectif est d'obtenir et d'intégrer les données génomiques d'1 million de patients dans les dossiers médicaux électroniques avec un suivi sur le long terme. En parallèle, les deux centres de cancérologie travaillent actuellement sur la constitution d'une base de données nationale clinicogénomique. Des recommandations lo-

cales, des programmes de formation dédiés au séquençage et des réflexions sur la sécurité des données sont en cours.



Transformer la vie des patients par la science™

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

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

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

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



BILAN 2023 ET PERSPECTIVES SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

Débat animé par : **Jean Pierre Delord** (Directeur général de l'Oncopole Claudius Regaud à l'Institut universitaire du cancer Toulouse – Oncopole, Toulouse) et **Christophe Massard** (Médecin oncologue au Centre Eugène Marquis, Rennes)



> INTERVENANTS

- **Lise Alter** (Directrice de l'Agence de l'innovation en santé, AIS) ;
- **Claire Bahans** (Vice-présidente de la Conférence nationale des comités de protection des personnes) ;
- **Pierre-Henri Bertoye** (Chargé de mission DGS) ;
- **Stanislas Cviklinski** (Directeur exécutif de la recherche clinique laboratoire Roche et président du comité LEEM « Attractivité de la France pour la recherche clinique ») ;
- **Valérie Denux** (Directrice Europe et innovation, ANSM) ;
- **Gwennaëlle Even** (Directrice adjointe de la direction en charge des dispositifs médicaux et diagnostics, ANSM).

RÉSULTATS EN AVANT-PREMIÈRE DE L'ENQUÊTE MENÉE PAR LE LEEM SUR L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE

Stanislas Cviklinski (Directeur exécutif de la recherche clinique laboratoire Roche et président du comité LEEM « Attractivité de la France pour la recherche clinique »)

Cette table ronde a débuté avec la présentation en avant-première des résultats 2023 de l'enquête sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique, menée chaque année par le LEEM. La cancérologie demeure un domaine leader à l'échelle mondiale en

termes d'innovation dans la santé, avec plus de 30 % des essais déployés au niveau mondial dans ce domaine. L'Asie est devenue cette année le premier territoire pour la recherche en cancérologie suivie des Amériques et de l'Europe. Cependant, l'Europe participe à 73 % des essais industriels multinationaux initiés en 2022 et début 2023 (Figures 3 et 4).



Stanislas
CVIKLINSKI
ROCHE/LEEM

L'objectif aujourd'hui est de préserver la place de choix de la France dans le développement des phases précoces en oncologie avec une vigilance particulière vis-à-vis de l'entrée en vigueur des nouvelles réglementations (lourdeur administratives, délais) qui pourraient inciter les industriels et leurs maisons mères à privilégier

d'autres territoires moins exigeants comme le Royaume-Uni, la Corée, le Canada et l'Australie.

- Au sein de l'Europe, la France se situe au 2^e rang, derrière l'Espagne, dans la recherche clinique en cancérologie, y compris pour les phases précoces (Figure 5).
- La France participe à environ la moitié des 175 essais cliniques de phase précoce menés en oncologie en Europe.

...



Figure 3

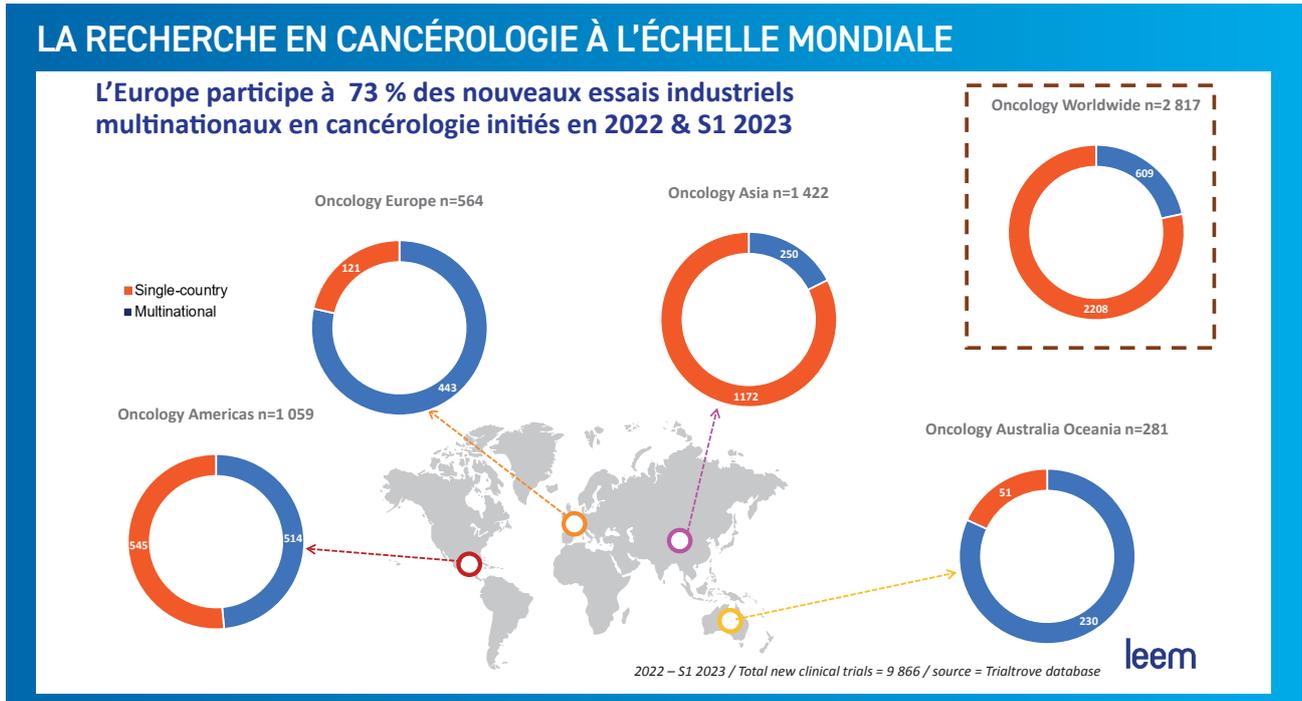


Figure 4

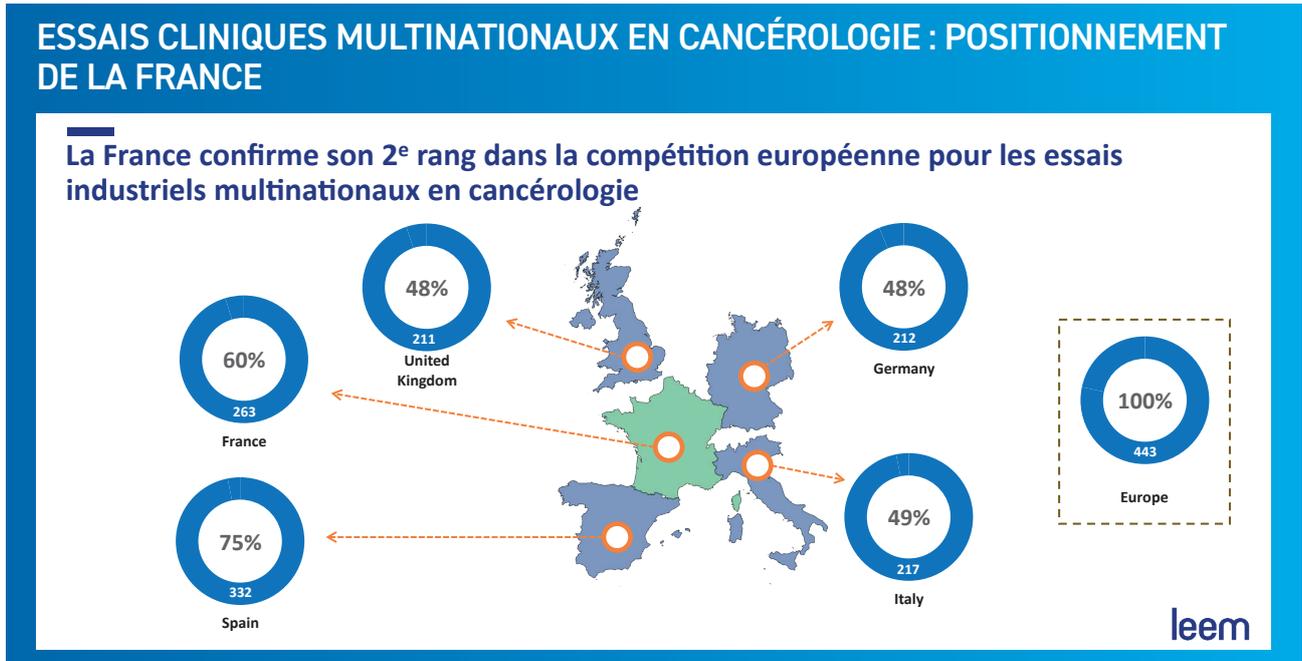
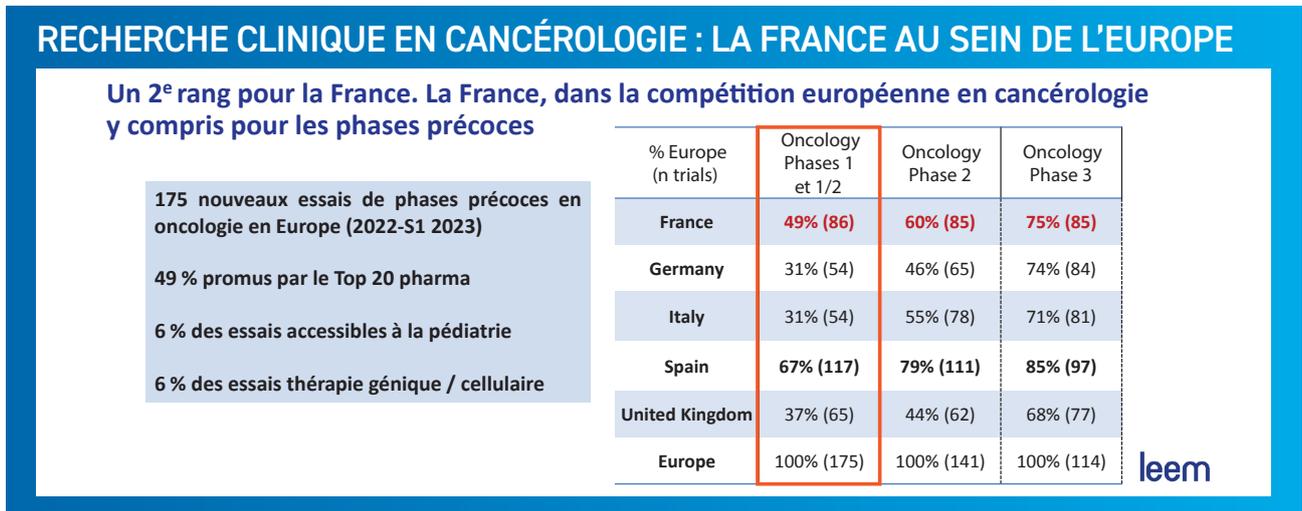


Figure 5





RÈGLEMENT ET CTIS : OÙ EN EST-ON ?



Valérie Denux
(Directrice Europe
et innovation, ANSM)

Le CTIS (*Clinical Trials Information Systems*) et le nouveau règlement des essais cliniques ont été mis en place fin janvier 2023 afin d'harmoniser les réglementations et de favoriser

les interactions entre les promoteurs d'essais cliniques et les autorités réglementaires des États membres de l'UE (Figure 6).

Pour les autorisations d'essais cliniques, la limite maximale a été fixée au niveau européen à 90 jours avec 50 jours supplémentaires quand il s'agit de médicaments de thérapie innovante, mais le délai de réponse en France était déjà inférieur, de 45 à 60 jours. L'outil CTIS qui nécessite un apprentissage préalable apporte une bonne visibilité au niveau européen avec une harmonisation, une centralisation et une transparence des données.

- La cartographie des demandes initiales d'essais cliniques (industriels et académiques) soumises entre le 31 janvier 2022 et octobre 2023 indique que la France est en 2^e position avec 718 essais derrière l'Espagne (820 essais), en 1^{re} position pour les essais mono-nationaux et occupe le 3^e rang parmi les pays rapporteurs.
- Bonne nouvelle, le nombre d'essais de phase précoce en France augmente tous les ans depuis 2019 avec déjà 222 essais recensés en novembre 2023 et il en est de même pour les modifications substantielles d'autorisation.
- La très grande majorité des essais cliniques en France sont initiés par des industriels (89 % versus 11 % pour les essais académiques) et les essais de phase

précoce en oncologie représentent 9 % de l'ensemble des essais de phase précoce.

Pour le développement clinique, les perspectives devront intégrer l'arrivée des organoïdes (*versus* animaux) qui feront l'objet d'évaluations non cliniques, la digitalisation de la recherche et l'utilisation de l'intelligence artificielle, le développement de nouveaux *designs* d'essais cliniques et des travaux sur la transparence de l'outil CTIS sont prévus.

Autre facteur d'accélération des autorisations des essais cliniques, l'accompagnement par le Guichet innovation et orientation (GIO) sur les dossiers de pré-soumissions d'essais cliniques en amont des dépôts favorise une meilleure recevabilité et une plus grande compréhension des protocoles de la part des autorités, et permet ainsi de réduire le nombre de questions posées. Par ailleurs, le sujet très important des *Fast-Track* à l'échelle européenne et nationale est à l'étude.

A côté du déploiement des phases précoces en France, assurer le bénéfice de l'innovation thérapeutique au-delà de la recherche clinique est un autre grand enjeu à discuter avec les organismes payeurs qui pourrait aussi renforcer l'attractivité de la France pour les essais cliniques de phase précoce.

LE POINT DE VUE DES CPP



Claire Bahans (Vice-présidente
de la Conférence nationale
des comités de protection des
personnes)

Période de transition pour les CPP avec une activité toujours importante, l'année 2023 s'est caractérisée par la mise en place de nouvelles procédures

Figure 6

RECHERCHE CLINIQUE : LE RÈGLEMENT EUROPÉEN ET LE CTIS

Mise en vigueur du règlement

- Tous les essais cliniques depuis le 31 janvier 2023
- Impact sur les délais, sur le pilotage
- Coexistence des MSA directive et règlement
- MTI délai supplémentaire dédié à l'évaluation
- Outil CTIS :

Avantages	Difficultés
Evaluation européenne coordonnée	Augmentation de la charge de pilotage
Centralisation	Ergonomie de l'outil
Harmonisation	
Transparence	



... pour la recevabilité et l'évaluation des dossiers, l'entrée en vigueur des trois règlements européens et l'utilisation du nouvel outil CTIS. L'augmentation de 0,5 % des équipes administratives, la mise en place de formations spécifiques (procédures, CTIS, règlements, méthodologie des essais cliniques et RGPD) et de nombreuses réunions avec la DGS et l'ANSM, et la participation à différents groupes de travail nationaux et européens, ont été de belles opportunités pour les personnes travaillant au sein des CPP (Figure 7).

Pour le respect des délais par les CPP, le bilan est également positif, de 34 à 45 jours en 2022 et début 2023, bien en-deçà des délais octroyés de 60 jours.

Les résultats d'une enquête, menée spécifiquement sur les dossiers de cancérologie évalués par les CPP, ont mis en évidence une qualité hétérogène des dossiers, avec une majorité de questions sur la partie 2 qui concerne les documents d'information (Bahans et al., Bull Cancer 2023). Ce constat a conduit à la mise en place d'une commission chargée des relations avec les promoteurs et les investigateurs pour travailler sur ces questions.

Les projets pour 2024 ? Un renforcement des équipes administratives, des outils performants, la poursuite des formations, le maintien d'une bonne communication avec l'ANSM, la participation aux travaux européens et le renforcement de la voix des comités d'éthique au niveau européen.

QUID DES ESSAIS MÉDICAMENTS ET DES ESSAIS TESTS COMPAGNONS ?



Gwennaelle EVEN
ANSM

Gwennaelle Even (Directrice adjointe de la direction en charge des dispositifs médicaux et diagnostics, ANSM)

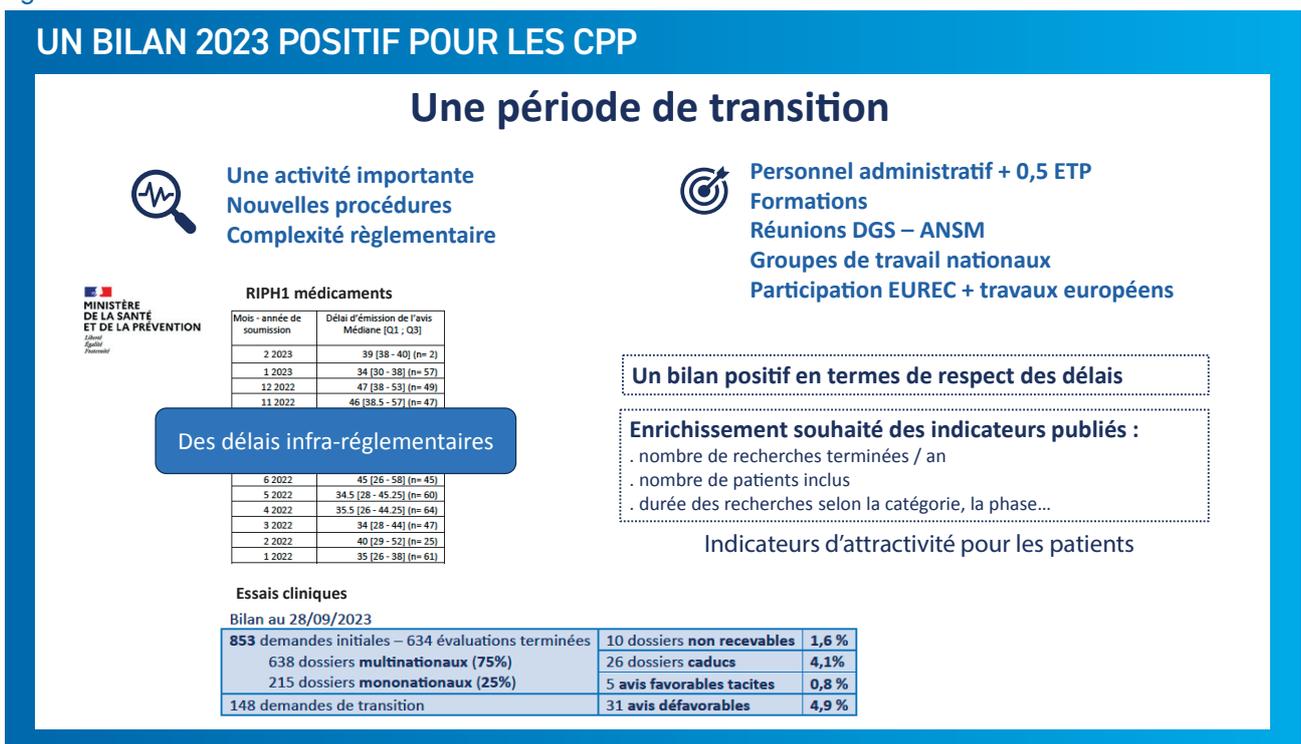
Depuis mai 2022, les nouvelles mesures de la réglementation européenne relative aux dispositifs de diagnostic *in vitro* ont modifié et renforcé les modalités

d'autorisation des études de performance, et induit de ce fait un décalage des autorisations avec les essais Médicaments (Figure 8). Parmi ces mesures, une nouvelle procédure a été mise en place pour l'accès au marché des tests compagnons qui doivent être maintenant tous revus par un organisme notifié au moment du marquage CE.

La France qui copréside le Groupe européen sur les dispositifs de diagnostic *in vitro* au niveau de la Commission européenne est particulièrement impliquée sur ce sujet, à travers de nombreux échanges avec les promoteurs sur la composition des dossiers et les modalités de dépôt. La validation des dossiers a évolué, devenue plus souple, elle permet l'évaluation et *in fine* l'autorisation d'un plus grand nombre de dossiers.

En parallèle, des travaux sur les essais mixtes ont été lancés ...

Figure 7





- ... au sein de l'ANSM avec la DGS et les CPP, afin d'envisager, pour simplifier la démarche et raccourcir les délais de réponse et d'autorisation, la soumission conjointe de l'essai clinique et de l'étude de performance du test compagnon.
 - Pour les essais mixtes en France, le calendrier est celui de l'essai Médicament avec un seul CPP désigné.
 - Quand les études de performance sont soumises après l'essai Médicament, une procédure particulière a été mise en place pour que ce soit le même CPP qui examine les deux dossiers.

Les échanges avec les autorités compétentes Médicaments d'autres pays européens ont montré que cette problématique est partagée au sein de l'Europe. Face aux nombreuses questions posées, un Q&A à destination des promoteurs avec des réponses harmonisées entre les États membres a été rédigé et devrait faire l'objet d'une publication début 2024.

Le projet COMBINE auquel participe Pierre-Henri Bertoye avec la DGS et l'ANSM, lancé en septembre 2023, vise à comprendre et à fluidifier l'interfaçage des trois réglementations, Médicaments, Dispositifs de Diagnostic *in vitro* et Dispositifs Médicaux. Un état des lieux sur les problématiques, l'application de la réglementation dans chacune des autorités compétentes, et sur les documentations et informations mises à la disposition des promoteurs, a été réalisé au cours de ces derniers mois et devrait être publié début 2024. Des propositions de solutions devraient être communiquées courant 2024.

Le bilan des demandes d'études de performance soumises à l'ANSM en 2023 indique une augmentation du nombre de dossiers recevables, qui confirme l'intérêt de

la soumission d'un dossier mixte (dossier médicament et dossier test compagnon) simultanément.

PROPOS DU PROJET ACT EU



Pierre-Henri
BERTOYE
DGS

Pierre-Henri Bertoye
(Chargé de mission DGS)

Le programme ACT EU (*Accelerating Clinical Trial in the EU*) co-piloté par la Commission européenne, l'EMA et le réseau des chefs d'agences nationales, a été mis en place afin de développer des orientations harmonisées autour de 11 programmes d'actions prioritaires, parmi lesquels la méthodologie des

essais cliniques (Figure 9).

Un *workshop* s'est tenu le 23 novembre dernier sur « les essais pivots et les éventuels autres *designs* possibles », avec la présence des différentes parties concernées par la méthodologie des essais cliniques (académiques, industriels, représentants patients, agences, comités d'éthiques). Cette journée a été l'occasion de comprendre la position des différents intervenants, discuter de l'avancement des recommandations sur des sujets prioritaires (essais complexes, pédiatrie, essais pragmatiques, critères digitaux, essais au-delà des études contrôlées et randomisées, données centrées autour du patient, essais décentralisés) et identifier le besoin de nouvelles orientations ou de mises à jour pour ces thématiques. La France avec l'ANSM, la DGS, les CPP et la HAS était fortement représentée et sera très impliquée sur ce chantier. ...

Figure 8

RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE DES DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* : NOUVELLES MESURES DES LOIS EUROPÉENNES

Constats

- **26 mai 2022** : Entrée en application du règlement européen 2017/746 relatif aux DMDIV
 - Nouvelles modalités d'autorisation des études des performances (EP)
 - Des difficultés pour les promoteurs de soumettre des EP et décalage des autorisations avec les essais médicaments
 - Une hétérogénéité entre les demandes des états membres auprès des promoteurs
 - Organisme notifié lors du marquage CE demande l'opinion scientifique de l'EMA sur la « suitability » des tests compagnons utilisés avec des médicaments autorisés en procédure centralisée
- Communication à destination des promoteurs via un [webinaire](#) en nov 22
- Implication dans les groupes de travail européens (FR Co-chair IVD group)



QUEL RÔLE POUR L'AGENCE INNOVATION EN SANTÉ ?

Lise Alter (Directrice de l'Agence de l'innovation en santé, AIS)



Lise ALTER
AIS

Au-delà des problématiques européennes, l'attractivité de la recherche en France nécessite la mobilisation collective et conjointe à tous les niveaux de l'ensemble des acteurs engagés afin d'assurer un accès des innovations aussi précoce que possible à tous les patients et professionnels de santé, tout en respectant les enjeux réglementaires et de sécurité, et de devenir un pays compétitif en Europe et au niveau international.

La Filière intelligence artificielle & cancers, créée il y a environ deux ans, est une association à but non lucratif dotée d'une gouvernance originale composée d'acteurs publics et privés.

L'objectif de l'Agence innovation en santé est d'aboutir à une coordination et un pilotage global de la recherche clinique avec tous les professionnels impliqués, avec un tableau de bord et des indicateurs bien définis et partagés, et différentes initiatives sont mises en place dans ce sens avec notamment :

• la mise en place d'un groupe de travail spécifique pour élaborer un cahier des charges précis des besoins des acteurs (systèmes d'information, outils...) sur les thématiques des essais décentralisés et de la digitalisation de la recherche ;

- la création avec France 2030 d'une base de données nationale sur les essais cliniques en France, projet en cours de développement. Consultable par les patients, elle devrait permettre de favoriser les inclusions plus rapidement dans les études ;
- un travail avec les entrepôts de santé pour favoriser la détection des patients qui pourraient être inclus dans les essais cliniques ;
- une réflexion spécifique avec la DGS et l'ANSM sur des aspects plus règlementaires ;
- et une initiative conjointe de l'Agence innovation en santé et de l'infrastructure F-CRIN avec un collectif d'experts (méthodologistes, agences...) qui travaillent sur les nouvelles méthodologies en recherche clinique (essais *in silico*, bras synthétiques).

Figure 9

LE PROGRAMME ACT EU (ACCELERATING CLINICAL TRIAL IN THE EU)

Initiative Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU)

- U.E. en tant que **Région compétitive de la recherche clinique innovante**
- Co-pilotage Commission EU, EMA et HMA



11 programmes d'actions prioritaires

1. Mapping Governance	2. Implementation of the CTR (incl CTIS)	3. Multi-stakeholder platform	4. GCP Modernisation (ICH)
5. Clinical trials analytics	6. Targeted communication	7. Scientific advice	8. Clinical Trial methodologies
9. Clinical trials Safety	10. Clinical trials training curriculum	11. Clinical trials in public health emergencies	

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>



Quels que soient les défis à relever,
la science vaincra.



Découvrez comment sur [pfizer.fr](https://www.pfizer.fr)



MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES : VERS UNE OPTIMISATION DE LA RECHERCHE DE DOSE, COMMENT LES PHASES PRÉCOCES S'ADAPTENT AUX NOUVELLES RÉGLEMENTATIONS ?

Débat animé par : **Fabrice Barlesi** (Directeur général de Gustave Roussy, Villejuif)
et **David Pérol** (Directeur de la recherche clinique et de l'innovation, Centre Léon Bérard, Lyon)



> INTERVENANTS

- **Olivier Mir** (Directeur médical early clinical development Oncology Amgen) ;
- **Xavier Paoletti** (Directeur de la recherche clinique de l'Institut Curie, Paris) ;
- **Sophie Postel-Vinay** (Médecin-chercheur à l'INSERM, Département d'Innovation thérapeutique et d'essais précoces à Gustave Roussy, Villejuif).

PHASES PRÉCOCES ET MÉTHODES D'ESCALADE DE DOSES

Xavier Paoletti (Directeur de la recherche clinique de l'Institut Curie, Paris)

Traditionnellement, les essais de phase précoce visaient à définir la dose maximum tolérée (DMT), critère qui doit être reconsidéré aujourd'hui avec l'arrivée des nouvelles molécules, par exemple les anticorps monoclonaux, pour lesquelles la DMT n'est pas identifiée. Par ailleurs, les essais de phase I qui traitaient entre 15 et 25 patients avec 6 à 8 paliers de dose il y a quelques années, incluent maintenant des populations plus im-



Xavier PAOLETTI
INSTITUT CURIE

portantes pouvant comprendre jusqu'à plus de 100 patients. Et une variation de la dose supérieure à 30 % est rapportée pour 25 à 30 % des molécules qui sont développées et enregistrées par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Aujourd'hui, la dose recommandée pour les essais de phase II et III ne devrait plus être définie systématiquement avec la méthode 3+3 (3 à 5 patients par palier de dose) à la recherche d'une DMT qui présente des limites dans le contexte actuel : développement des nouvelles molécules dans de multiples indications, inclusion de nombreux patients, absence d'information sur les toxicités tardives.

Les phases précoces devraient pouvoir inclure un grand nombre de patients et la recherche de dose devrait intégrer d'autres critères comme des signes d'activité tels que le taux de réponse par exemple. Face à ce constat, des nouveaux modèles ont été proposés, comme le modèle CRM qui visait à traiter chacun des patients ...



... au plus proche de la DMT (O'Quigley et al., *Biometrics* 1990, 1996) et plus récemment la méthode BOIN (*Bayesian Optimal INterval*) qui, plutôt que d'évaluer une DMT, définit un intervalle de toxicité acceptable (Yuan et al., *CCR* 2016). L'objectif est de documenter des signes préliminaires d'activité à l'aide de critères, notamment le critère principal, définis de façon rigoureuse comme dans les essais de phase II, à la recherche d'un effet dose tout en continuant à suivre la toxicité (Chihara et al., *Lancet* 2022). La question du tirage au sort entre un traitement qui a déjà présenté des signes d'activité et le traitement contrôle est en partie résolue si la randomisation est prévue dès la phase II, voire même dès la phase I ou lors de la phase d'expansion, comme cela a été fait dans l'étude SYNERGY (Buisseret et al., *Nature* 2023).

**PROJET OPTIMUS DE LA FDA :
UNE NOUVELLE APPROCHE DE LA DOSE
OPTIMISATION ET DE LA DOSE
SÉLECTION POUR LES PHASES I
EN ONCOLOGIE**

Olivier Mir (Directeur médical early clinical development Oncology Amgen)

Le projet OPTIMUS a été lancé après la publication d'un *position paper* publié dans le *New England J Medicine* en octobre 2021, dans lequel Shah et al. ont répertorié un certain nombre de médicaments pour lesquels une dose initialement déterminée s'est avérée ensuite inadaptée.

Le projet OPTIMUS mené par the Oncology Center of Excellence (OCE) est une initiative visant à réformer le



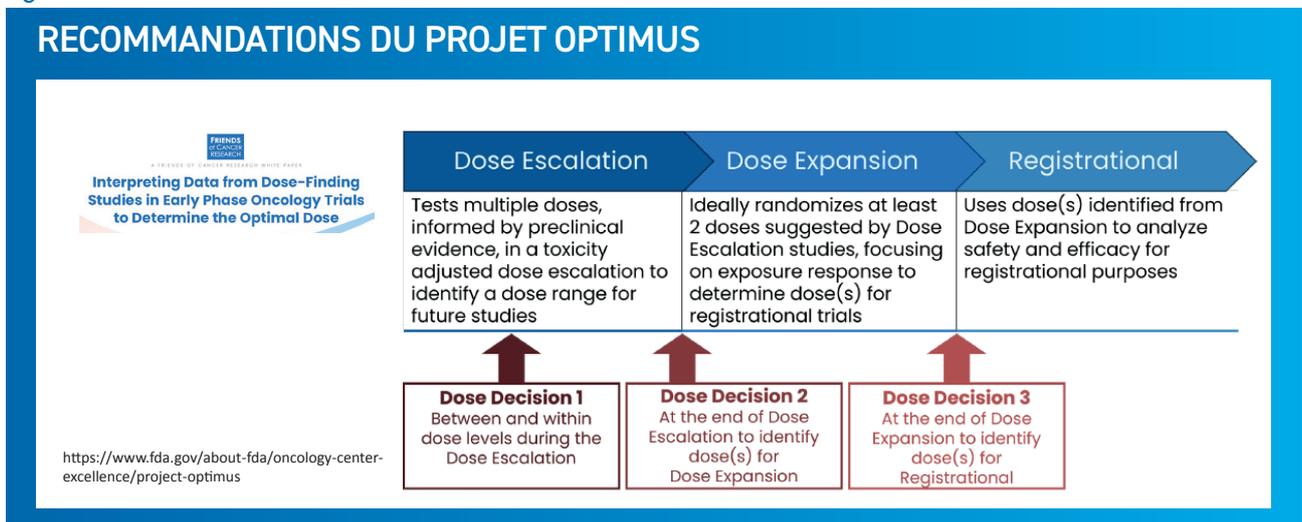
paradigme de l'optimisation et de la sélection des doses dans le développement des médicaments en oncologie, le mode actuel de sélection des doses, souvent basé sur celui des chimiothérapies cytotoxiques, conduisant à des doses et des calendriers de thérapies moléculaires mal caractérisés avant

le lancement des essais d'enregistrement. Les recommandations publiées sur le site de la FDA (Figure 10) posent encore certaines questions (Zirkelbach et al., *J Clin Oncol* 2022) :

- Quelle différence faire entre les petites molécules (importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle, inter-occasion, adhésion au traitement) et les médicaments biologiques ?
- Comment évaluer les toxicités sur le long terme ?
- Comment procéder pour les combinaisons de traitement ? Les associations de traitement ont fait l'objet de recommandations récentes qui ont été élaborées, au cours d'un *workshop* en septembre dernier organisé conjointement par la FDA et l'ASCO.

La démarche d'optimisation de dose recommandée par la FDA, bénéfique pour les patients qui pourraient recevoir une dose optimisée dès les phases II et III, implique néanmoins des coûts de phases précoces plus élevés, des calendriers de développement prolongés avec le risque de réponse négative de la part des autorités de santé et notamment de la FDA (<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/oncology-dosing-tool-kit> ; *Friends of Cancer Research Annual Meeting 2023. Interpreting data from dose-finding studies in early phase oncology trials to determine the optimal dose*).

Figure 10





DESIGN DES ÉTUDES PHASE I EN ONCOLOGIE : POINTS CLÉS DES RECOMMANDATIONS MDICT



Sophie POSTEL-VINAY
GUSTAVE ROUSSY

Sophie Postel-Vinay (Médecin-chercheur à l'INSERM, Département d'Innovation thérapeutique et d'essais précoces à Gustave Roussy, Villejuif)

Le « Methodology for Development of Innovative Counter Therapy » ou MDICT est une initiative internationale débutée en

2006 lors de l'*International Conference on phase I and Early Phase Clinical Trials*, pour optimiser le développement des médicaments anticancéreux.

Pour rappel, la chimiothérapie conventionnelle est caractérisée par une administration qui est limitée dans le temps, des toxicités principalement précoces, une relation entre la dose toxicité et la dose efficace et un index thérapeutique étroit entre la dose minimale active et la dose maximale tolérée.

Les nouvelles thérapies, petites molécules et anticorps monoclonaux, s'inscrivent dans un autre contexte avec une

administration chronique, des toxicités tardives (> 50 % d'évènements indésirables de grade 3 après la période de DMT), l'absence de relation entre la dose toxique et la dose efficace et une DMT qui n'est pas toujours atteinte.

Après le *position paper* publié par Shah et al. en 2021, des recommandations MDICT ont été élaborées par des experts internationaux de la phase I lors du congrès ESMO TAT et publiées en 2023 dans la revue *Annals of Oncology* (Araujo et al., *Ann Oncol* 2023). Ces recommandations préconisent une nouvelle terminologie, de nouveaux *designs*, avec un mot clé qui est la flexibilité, et tentent de s'adapter à chaque type de molécule (Figures 11 et 12).

Pour le *design* des essais de phase précoce, l'escalade de dose doit toujours être basée sur la toxicité, mais la confrontation des données de tolérance et d'efficacité permet de sélectionner plusieurs niveaux de doses qui pourront ensuite faire l'objet d'essais randomisés pour identifier la dose optimale. Une randomisation peut aussi être envisagée entre différentes populations. Des considérations particulières peuvent être prises en compte avec une escalade de dose chez un même patient, un élargissement des critères d'inclusion et la réalisation de biopsies tumorales.

Figure 11

NOUVELLE TERMINOLOGIE DU MDICT

Existing term		Suggested new term		Rationale
Term	Abbreviation	Term	Abbreviation	
Dose limiting toxicity	DLT	Treatment limiting toxicity	TLT	Chronic or incremental toxicity
Maximum tolerated dose	MTD	Recommended dosage range	RDR	Define a range of dosages to be tested in a randomized setting. Sometimes continue to escalate to MTD.
Recommended phase 2 dose	RP2D	Recommended dosage	RD	For later phase trials (such as phase 3 or combination studies)
Maximum administered dose (MAD)	MAD	No change	-	
-	-	Minimal reproducibly active dosage	MRAD	More than 1 patient with clear tumor shrinkage and within the predictive effective range (PER) from nonclinical data if available/robust
Phase 1		Dosage escalation study		To define a RDR +/- dose confirmation
Consider a phase 1 study with expansion cohorts or a separate phase 2 study		Dosage ranging / dosage confirmation study		Will define a RD , typically by randomizing between 2 or more dosages Sometimes separately defined for different patients (e.g., genetic aberrations, tumor sites, ...)

S. Postel-Vinay - Phases Précoces en Oncologie 2023



Figure 12

OPTIMISATION DE LA DOSE ET DESIGN DES ESSAIS CLINIQUES. TAKE HOME MESSAGE

Dose limiting toxicity	Robust non-clinical package including PER, PK, PD, biomarkers etc.
	Assemble expert team including statistics, pharmacology etc.
	Consult early with health authorities
	Flexible and adaptive design to minimize holds Define TLT and how RDR will be decided
Endpoints	Efficacy – tumor shrinkage is the gold standard , emerging endpoints include sequential liquid biopsies , radiomic changes, PET
	Toxicity – including longitudinal , evaluation of PRO
	PK
	PD, including target engagement/saturation; avoid unjustified serial tumor biopsies
Trial design and conduct	Flexibility is key especially in FIH trials – informed by emerging data
	Consider randomization to improve efficiency by backfilling DLs, investigate food effect
	Escalate to MTD if feasible even if RDR already defined and being tested in randomized dose confirmation trials
	Allow IPDE to tolerable DLs (prior to disease progression except under select circumstances)
	Choose real world eligibility criteria (including for example stable CNS metastases)
Oral drugs should be dosed with food, and food effect formally examined by randomization after cycle 1	
Formulating the RDR	Use all available data – PK and PD results available quickly
	Define at least 2 dosages which must include the MRAD and an effective dose approximating the MTD ; preferably include an intermediate dosage as well
	Recognize that special populations may need different RDR/RD (sanctuary sites, alterations with potentially variable sensitivity)

PER – predicted effective dose range, PK – pharmacokinetics, PD – pharmacodynamic, TLT – treatment limiting toxicity, RDR – recommended dosage range, PRO – patient related outcomes, DL – dose level, MTD – maximal tolerated dose, IPDE – inpatient dose escalation, PD, disease progression, MRAD - minimally reproducibly active dose





COMMENT OPTIMISER « L'EXPÉRIENCE PATIENT » LIÉE A LA RECHERCHE CLINIQUE ?

Débat animé par : **Sophie Postel-Vinay** (Médecin-chercheur à l'INSERM, Département d'Innovation thérapeutique et d'essais précoces à Gustave Roussy, Villejuif)



> INTERVENANTS

- **Claude Coutier** (Présidente du collectif Triplettes Roses) ;
- **Guillemette Jacob** (Fondatrice de l'association de patients Seintinelles et membre de « WeShare »).

TRIPLETTES ROSES POUR AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF



Claude Coutier (Présidente du collectif Triplettes Roses)

Le collectif Triplettes Roses est une association française qui a été créée il y a deux ans afin d'améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et garantir l'égalité des chances d'accès aux traitements sur le territoire. Une enquête en décembre 2021 auprès de plusieurs oncologues a permis

de réaliser un état des lieux dont les résultats ont été présentés à différents représentants des directions du ministère de la Santé, de l'INCa, du LEEM, des *biotechs* et des grands centres de traitement. Face à la difficulté pour les patientes d'être incluses dans un essai clinique confirmée par cette enquête, le programme Triplettes Access a été mis en place afin d'améliorer l'accès aux traitements innovants et ce, le plus rapidement possible. Triplettes Access comprend trois volets :

- garantir l'égalité des chances sur le territoire et mener des actions pour qu'un essai clinique soit systématiquement recherché et proposé aux patientes aux différentes étapes clés de la maladie ;
- mettre en place une plateforme nationale des essais cliniques, simple, fiable, mise à jour en temps réel et destinée aux équipes de soins mais aussi aux patientes ;
- et accompagner les patientes en leur apportant des informations et en leur proposant de rencontrer des patientes partenaires, afin qu'elles puissent faire des choix éclairés.

KLINEO est une plateforme qui propose aux patientes et aux médecins oncologues une recherche rapide et intuitive des essais cliniques, en particulier dans les ...



... cancers du sein. L'association Triplettes Roses a été très impliquée dans le développement de l'interface Patient KLINEO, et la plateforme sur les cancers du sein triple négatif en décembre 2022 s'est étendue à tous les cancers du sein en juillet 2023.

A ce jour, le bilan à 6 mois est positif avec plus de 400 patientes ou proches de patientes inscrites pour rechercher un essai clinique sur la plateforme, et plus de 90 essais cliniques dans les cancers du sein triple négatif déjà référencés. Les résultats d'un sondage indiquent que 90 % des utilisateurs recommandent l'utilisation de KLINEO.

Des améliorations ont été apportées ou sont en cours : alerte si nouvel essai clinique, sauvegarde des recherches, enrichissement des questions réponses, information sur les accès précoces, compréhension des critères d'éligibilité aux essais cliniques.

citoyens et les chercheurs dans le champ de la cancérologie en France avec trois domaines d'activité :

- la participation à des projets de recherche scientifique (collaboration sur 65 études), principalement en recherche non interventionnelle sur des sujets de qualité de vie et de la vie après-cancer ;
- la co-construction de la recherche à différentes étapes avec les chercheurs ;
- et l'implication en tant que partenaire dans le projet « WeShare » qui est une infrastructure digitale pour la recherche en oncologie, notamment sur la qualité de vie et en sciences humaines et sociales (Figure 13).

« WeShare » est un projet coordonné par Unicancer dans lequel sont impliqués les centres Gustave-Roussy (Villejuif), François Baclesse (Caen) et Léon Bérard (Lyon), l'Ecole Polytechnique (Palaiseau), le réseau Seintinelles et la plateforme nationale Qualité de vie et Cancer.

Les principaux objectifs de « WeShare » sont de mutualiser des outils digitaux mis à la disposition de tous les chercheurs afin de collecter des données quantitatives et qualitatives et faciliter la recherche interventionnelle, construire un entrepôt de santé dédié à l'ensemble des données, et ainsi faire progresser la recherche en qualité de vie, en sciences humaines et sociales appliquées à l'oncologie en reliant les chercheurs à une communauté de patients, d'usagers et de citoyens.

Différentes actions sont menées au sein de ce projet pour promouvoir une recherche décentralisée, agile et centrée sur le patient : par exemple, l'obtention d'un consentement éclairé digital directement sur le site, ...

L'ASSOCIATION SEINTINELLES ET LE PROJET « WESHARE »

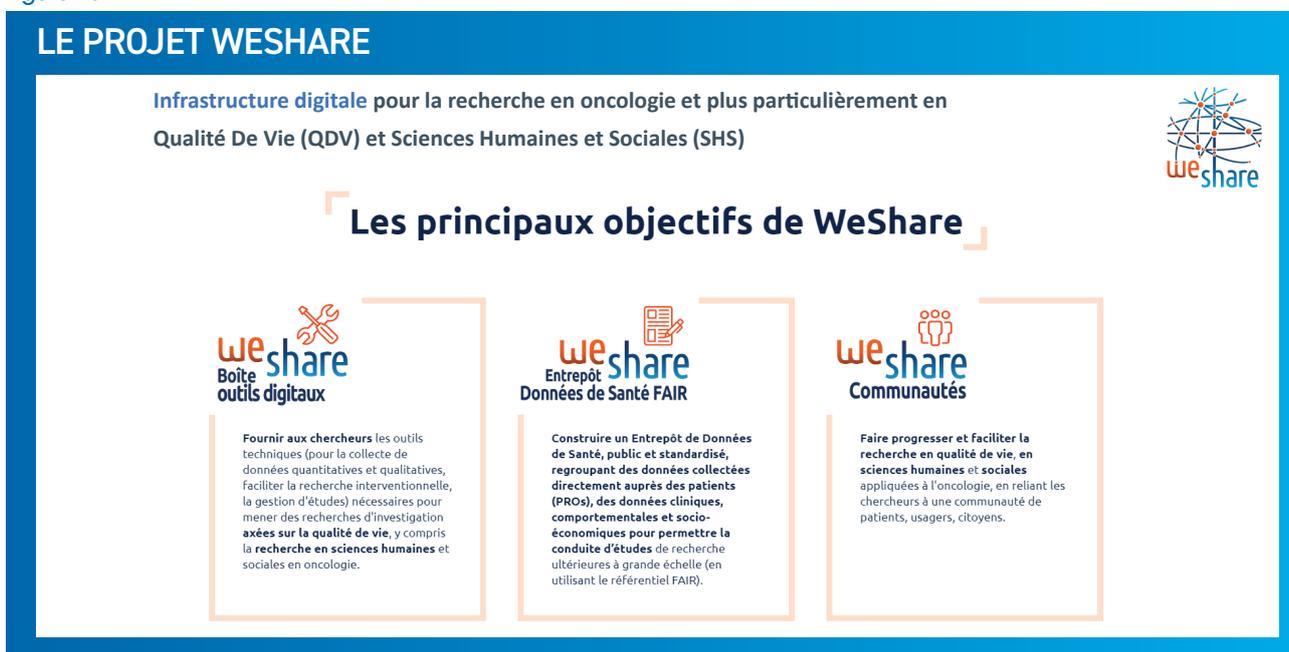


Guillemette JACOB
SEINTINELLES

Guillemette Jacob
(Fondatrice de l'association de patients Seintinelles et membre de « WeShare »)

Seintinelles est une association de citoyens (environ 39 000 membres) créée il y a 10 ans dont la vocation est de favoriser la collaboration entre les

Figure 13





la capture des données digitales provenant des patients, l'utilisation d'objets connectés, la collecte simplifiée de données médicales et de traitement à l'aide d'outils connectés aux logiciels de santé, des plateformes pour les visites de recherche à distance, la collecte et le traitement de données pour les études qualitatives.

Les fonctionnalités de « WeShare » utilisées dans une logique collaborative entre chercheurs, citoyens et patients devraient permettre de progresser sur différentes questions :

- Comment, de manière plus systématique, évaluer la toxicité, non plus seulement par et pour le médecin, mais aussi par et pour le patient ?
- Quelle place pour l'évaluation de la qualité de vie (hors toxicité) en phase précoce ?
- Quelle place pour la co-construction pour les projets d'essais cliniques, et en particulier en phase précoce ?
- Comment « WeShare », compte tenu de ses outils et de son savoir-faire, pourrait apporter son aide, pour mieux évaluer la qualité de vie et placer le patient au centre dans cette évaluation ?





COMMENT LES PHASES PRÉCOCES S'ADAPTENT AUX NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES ?

Modération : **Antoine Italiano** (Chef des unités études phases précoces et sarcomes à l'Institut Bergonié, Bordeaux et responsable du nouveau programme de médecine de précision à Gustave Roussy, Villejuif)



> INTERVENANTS

- **Anne-Laure Giraudet** (Médecin de médecine nucléaire au Centre Léon Bérard, Lyon) ;
- **André Baruchel** (Hématologue pédiatre à l'Hôpital Robert Debré, Paris).

LES SPÉCIFICITÉS LIÉES À LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE



Anne-Laure GIRAUDET
CENTRE LÉON BÉRARD

Anne-Laure Giraudet (Médecin de médecine nucléaire au Centre Léon Bérard, Lyon)

Le développement de la radiothérapie interne vectorisée (RIV), en plein essor, est complexe et nécessite un travail collaboratif assuré par un petit nombre d'équipes.

Le principe de la RIV est de détecter en imagerie fonctionnelle

la présence d'un ligand d'intérêt spécifique marqué avec un isotope, sur la ou les tumeurs et les métastases, sans nécessité de biopsie, et de sélectionner les patients candidats à une RIV. La détection d'une tumeur permet la mise en place d'un traitement qui, spécifiquement dirigé vers les

cellules tumorales, utilise le ligand marqué. Le développement de ce type d'approche est particulier car il nécessite deux étapes avec :

- d'une part, le développement d'un radiopharmaceutique compagnon (étude de la biodistribution de la dosimétrie et confirmation de son innocuité) avec des difficultés de recrutement dans les essais de phase I, les patients inclus atteints de cancer devant répondre aux exigences de l'essai (imageries et prélèvements sanguins répétés, temps, angoisse de la maladie) sans bénéficier du traitement spécifique en regard. Ces traceurs compagnons développés afin de détecter des cellules tumorales en imagerie utilisent des isotopes à demi-vie très courte comme le gallium et des modalités particulières doivent être appliquées en raison de l'exposition des patientes et des équipes à ces traceurs radioactifs ;
- et d'autre part, le développement du radiopharmaceutique à visée thérapeutique (recherche de la DMT, études de biodisponibilité et de dosimétrie) qui utilise le traceur compagnon à visée diagnostique une fois validé pour sélectionner les patients candidats.

Ces études sont complexes à réaliser car chaque protocole nécessite une autorisation de la part de l'ANSM mais aussi de l'ASN (Autorité de sûreté nucléaire) avec des aspects administratifs importants et elles imposent la mise en place d'une organisation spécifique des services de médecine nucléaire avec l'identification précise du parcours du radiopharmaceu- ...



... tique et du patient, une coordination entre tous les acteurs et un personnel dédié (Figure 14).



André Baruchel (Chef du service d'oncohématologie pédiatrique à l'Hôpital Robert Debré, Paris)

En 2022, les essais cliniques évaluant des médicaments de thérapies innovantes, parmi lesquels les thérapies cellulaires, ont fait l'objet de 36 demandes (parmi les 824 demandes pour

tous les médicaments).

Les thérapies cellulaires sont des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet de manipulations substantielles qui en modifient les caractéristiques, biologiques, les fonctions physiologiques et/ou les propriétés structurales. Les propriétés qu'elles ont acquises leur permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie via une action métabolique, immunologique ou pharmacologique. C'est le cas par exemple des *CAR T-cells* qui sont indiquées dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, des lymphomes de l'adulte et du myélome.

Par rapport au schéma classique du développement des médicaments, un troisième intervenant (à côté de l'ANSM et du CPP), le Haut conseil des technologies, doit donner en amont son autorisation pour tout essai mené avec une thérapie génique ou cellulaire, et de nombreuses adaptations

doivent être envisagées. Par ailleurs, le *design* des essais menés avec ces thérapies cellulaires doit être revu, car il s'agit de « living drugs » caractérisées par leur expansion *in vivo*, pour lesquelles les caractéristiques pharmacocinétiques et escalades de doses ne peuvent être appliquées.

- S'agissant d'une médecine personnalisée, il existe une grande variabilité du produit avec des concentrations et une cinétique des *CAR T-cells* qui dépendent de plusieurs facteurs parmi lesquels les cellules T du patient et le *manufacturing*.
- Les toxicités multifactorielles, comme le syndrome de relargage cytokinique et les toxicités neurologiques, doivent être interprétées en temps réel et les DSMB (*Data safety and monitoring board*) ont un rôle majeur dans cette démarche.
- Le financement des essais de phase III est une autre question qui va se poser de plus en plus souvent quand il s'agira de comparer les effets de deux *CAR T-cells* (*CAR T-cell* expérimental et *CAR T-cell* devenu le traitement standard dans l'indication concernée).

Une réflexion spécifique est menée pour le développement des *CAR T-cells* dans les cancers pédiatriques, et elle sera sans doute applicable pour l'ensemble des cancers rares : au lieu d'être centralisé par l'industriel, un modèle décentralisé pourrait être envisagé avec des essais et un *manufacturing* qui seraient conduits sur des plateformes académiques (éventuellement avec la collaboration de *biotechs*), avec des tests de comparabilité approuvés par l'ANSM ou la FDA (Rossig et al., *J Clin Oncol* 2023), et un essai de ce type est en cours.

Figure 14

LE CAS PARTICULIER DES PHASES PRÉCOCES EN RIV

Impact des études phases précoces en RIV sur l'organisation des services de médecine nucléaire

- Autorisation phase précoce med nuc
- Autorisation ASN par radionucléide pour un protocole dédié:
 - Circuit des RP
 - Circuit des échantillons RA à établir dans les bonnes conditions de radioprotection
 - Calibration activimètre
- Études dosimétriques tissus sains et tumeurs :
 - Calibration des caméras
 - Disposer de temps caméra
- Coordination entre tous les acteurs :
 - équipes médicales onco/med nuc
 - radiopharmacien et physicien médical
 - MER / IDE / AM / ARC
- Personnel dédié et entraîné :
 - À la rédaction par les radiopharmaciens et validation par ANSM d'un DME.
 - Aux prélèvements sanguins et collections urines répétées pour PK et dosimétrie,
 - À la gestion des prélèvements biologiques radioactifs,
 - À la mesure de la RA dans les échantillons,
 - À la radioprotection,
 - À la prise en charge d'enfants le cas échéant.
- Nouveaux métiers pour les med nuc, les MER (MER AP, MERC, MERCC), AM, RP, PM...

NOTRE AMBITION:

GUÉRIR LE CANCER

EXA/FR/ADCE/0254 - Octobre 2023.
Crédit photo: ©Gettyimages



L'engagement de TAKEDA Oncologie

Transformer la science en traitements de rupture
pour les populations présentant de forts besoins médicaux.



OMICS ET BIG DATA : COMMENT L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE IMPACTE LA RECHERCHE CLINIQUE ET LES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ?

Débat animé par : **Marco Fiorini** (Directeur de la Filière intelligence artificielle & cancers, FIAC) et **Christophe Le Tourneau** (Chef du département d'essais cliniques précoces de l'Institut Curie, Paris)



> INTERVENANTS

- **Mohamed Amine Bani** (Médecin anatomopathologiste à Gustave Roussy, Villejuif) ;
- **Lionel Cordesses** (Directeur IA de l'Institut de recherche technologique pour l'aérospatial, Toulouse) ;
- **Loïc Verlingue** (Oncologue, essais cliniques phases précoces au Centre Léon Bérard, Lyon) ;
- **Sarah Watson** (Médecin chercheur à l'Institut Curie, Paris).

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE AU SERVICE DE L'AÉROSPATIALE

Lionel Cordesses (Directeur IA de l'Institut de recherche technologique pour l'aérospatial, Toulouse)

L'intelligence artificielle (IA) est un champ interdisciplinaire théorique et pratique qui a pour objet la compréhension de mécanismes de la cognition et de la réflexion, et leur imitation par un dispositif matériel et logiciel, à des fins d'assistance ou de substitution à des activités



Lionel CORDESSES
INSTITUT DE RECHERCHE TECHNOLOGIQUE POUR L'AÉROSPATIAL

humaines (*Journal officiel* du 9 décembre 2018).

Cette session a débuté par l'intervention de Lionel Cortesse qui utilise l'IA et plus particulièrement le *machine learning* (apprentissage automatique basé sur des données) pour des systèmes dits « critiques », dans un domaine très différent du médical puisqu'il s'agit de l'aérospatiale. Un système est appelé

système critique si sa défaillance implique de graves conséquences (exemple : une voiture qui accélère spontanément) et le développement de modèles d'IA doit intégrer sa détection.

Deux équipes (Saint-Exupéry à Toulouse et Montréal) ont lancé en 2018 le programme DEEL (*DEpendable and EXplainable Learning*), qui, associant des partenaires académiques et des industriels, était destiné à développer une IA robuste (capacité à opérer hors des conditions habituelles tout en maintenant un niveau ...



... de performance fixé à l'avance), interprétable, c'est-à-dire simple à comprendre et fiable (transparence et explicabilité des données), sécuritaire et certifiable. Pour ce faire, un certain nombre de recommandations concernant la création d'un classificateur, l'apprentissage et l'entraînement du modèle de *deep learning* s'y référant, ont été élaborées.

Ce type d'IA robuste et explicable est applicable dans le domaine de la santé et des premiers projets ont été déjà mis en place. IA et pathologie numérique

IA ET PATHOLOGIE NUMÉRIQUE

Mohamed Amine Bani

(Médecin anatomopathologiste à Gustave Roussy, Villejuif)

L'anatomopathologie est une spécialité qui évolue et qui pourrait être transformée avec l'IA dans deux domaines principaux :

- le travail de routine anatomoclinique avec la réalisation de tâches spécifiques, considérées comme des *gold standard*, pour assister les pathologistes dans le diagnostic, l'automatisation des tâches et la reproductibilité des résultats ;
- la découverte de biomarqueurs pour améliorer la prise en charge des patients (prédiction d'altérations moléculaires, marqueurs thérapeutiques et pronostiques, développement de nouvelles thérapies), qui, non accessibles à l'observation classique, pourraient être détectées par l'IA. De nombreux outils sont en cours de développement (marqueurs immunohistochimiques, quantification du CPS...) (Saillard et al., *Nat Commun* 2023 ; Lazard et al., *Cell Rep Med* 2022 ; Zeng et al., *Lancet Oncol* 2022).

Garantir la performance diagnostique des modèles d'IA avant leur utilisation clinique est essentiel à l'adoption sûre et réussie de ces technologies. Les études portant sur l'application de l'IA aux images de pathologie numérique à des fins de diagnostic se sont multipliées ces dernières années. Mais la publication de McGenity en juillet 2023, qui a réalisé une revue systématique et une méta-analyse des études de précision diagnostique utilisant tout type d'intelligence artificielle appliquée à des images de lames entières (WSIs) dans tout type de maladie, a montré que quasiment toutes les études (n = 100) présentaient au moins un risque de biais élevé ou incertain (McGenity et al., *Medical Physics* 2023), suggérant l'intérêt d'une évaluation plus rigoureuse des



performances de ces différents outils d'IA avec peut-être des essais randomisés comparant les résultats de l'IA avec ceux obtenus en routine.

L'IA AU SERVICE DES CANCERS D'ORIGINE INCONNUE

Sarah Watson

(Médecin chercheur à l'Institut Curie, Paris)



Les cancers de primitif inconnu sont des maladies rares qui touchent environ 6 000 patients chaque année et le plus souvent de mauvais pronostic. La biologie moléculaire est de plus en plus intégrée dans les démarches diagnostiques de ces cancers pour essayer d'identifier des anomalies habituellement retrouvées dans certains types de cancers et pouvoir orienter le traitement. Sarah Watson et son équipe à l'Institut Curie ont développé TransCUPtomics, un outil de classification basé sur l'analyse du transcriptome pour prédire le tissu d'origine de cancers de primitif inconnu et ont utilisé les données d'entraînement de plus de 20 000 échantillons correspondant à 94 catégories différentes (39 types de cancer et 55 tissus normaux).

Les premiers résultats obtenus dans une cohorte rétrospective de 37 patients et en prospectif auprès de 11 patients

... Les premiers résultats obtenus dans une cohorte rétrospective de 37 patients et en prospectif auprès de 11 patients



- ... atteints d'un cancer de primitif inconnu, rapportent une précision globale de 96 % sur les données de référence et une identification du tissu d'origine chez 38/48 (79 %) patients.
- Au total, 8/11 (73 %) patients ont pu recevoir un traitement de 1^{re} ligne guidé par les données de l'outil TransCUPtomics, avec des réponses observées chez la plupart des patients (Vibert et al., *J Mol Diagn* 2021).

Cet outil est aujourd'hui accessible en routine clinique dans le cadre de la RCP nationale pour les cancers de primitif inconnu et a été intégré dans les analyses faites dans le cadre de la plateforme SeqOIA (Figure 15). Une nouvelle version est en cours de développement.

ORIENTER LES PATIENTS VERS DES ESSAIS CLINIQUES AVEC L'IA



Loïc Verlingue (Oncologue, essais cliniques phases précoces au Centre Léon Bérard, Lyon)

Parmi les patients atteints de cancer, moins de 5 % d'entre eux bénéficient d'un accès à un essai clinique en cancérologie au cours de leur maladie (Unger et al., *JNCI* 2021 ; Tran et al., *J Clin Oncol* 2020). Par ailleurs, des arrêts précoces de participation aux essais cliniques sont rapportés chez environ 40 % des patients (Mckane et al., *Invest New Drugs* 2013) : contexte

délétère pour les patients, pour les personnes impliquées dans les essais cliniques et pour l'avancée des études.

Le développement d'outils utilisant l'IA pourrait favoriser l'orientation des patients vers un essai clinique (> 20 % des patients) et améliorer la sélection initiale des patients pour que 80 % d'entre eux poursuivent l'étude. Un certain nombre d'outils sont développés dans ce sens et utilisent principalement le *Natural Language Processing* (NLP) qui permet de comprendre le langage humain écrit ou parlé.

Au-delà des médecins qui orientent les patients vers des essais cliniques, des outils web semi-automatiques proposent maintenant, au vu des informations générales et médicales fournies en ligne par le patient, une liste d'essais cliniques potentiels (par exemple, KLINEO). Une nouvelle génération d'outils automatiques a été développée parmi lesquels Trial Match 1, intègre directement les informations à partir de textes (par exemple comptes-rendus de consultation) et les apparie avec la liste des critères de sélection des essais (Jullien et al., *Semeval* 2023). Cet outil permet aussi d'améliorer la sélection des patients avec seulement environ 12 % des patients qui arrêtent prématurément l'étude (Delorme et al., *Clin Cancer Inform* 2021). Trial Match 1 est en cours d'évaluation dans différents hôpitaux et une nouvelle génération est en développement.

L'information des patients est un autre enjeu pour les sensibiliser et les motiver pour participer à un essai clinique (Figure 16).

Figure 15

UTILISATION EN ROUTINE DANS LA RCP NATIONALE DE L'OUTIL TRANSCUPTOMICS

RCP nationale CUP

Coordination: Institut Curie

Groupe d'experts nationaux: oncologues, pathologistes, biologistes moléculaires

2 fois par mois en visio conférence

RCPmolCurieSeqoia@curie.fr

Ouverte pour:

Tout patient avec cancer métastatique pour lequel le primitif n'a pas été identifié
A tout stade de la maladie

Objectifs

- Centralisation des analyses complémentaires & Interprétation des résultats
- Conseil thérapeutique
- Base de donnée clinico-biologique



S Watson- Phases Précoces





Figure 16

RECHERCHE CLINIQUE : DES INITIATIVES POUR MOTIVER LES PATIENTS

Initiatives to improve access to trials

Bring patients to trials

Local & cross borders

Project : Trial Match 2

Interreg
France - Suisse

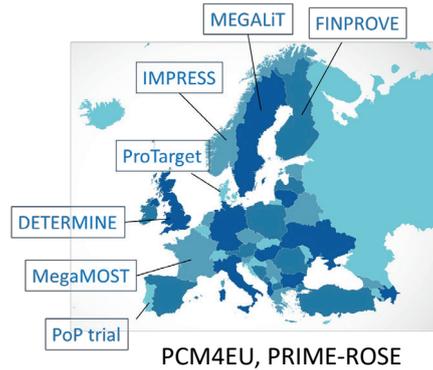


EU-X-CT Initiative <https://efgcp.eu/project?initiative=EU-X-CT>

+

Bring trials to patients

International DLCT cohorts



UN PROJET POUR UNE FILIÈRE : RÉUSSITES D'HIER, ENJEUX DE DEMAIN



Marco FIORINI
FIAC

Marco Fiorini (Directeur de la Filière intelligence artificielle & cancers, FIAC)

La Filière intelligence artificielle & cancers est impliquée dans le développement de projets innovants utilisant l'IA. A ce jour, une douzaine de projets ont déjà été mis en place dans différents domaines pour contextualiser

les accès précoces par l'usage de données publiques et de données industrielles, objectiver les ruptures des parcours de santé, optimiser les séquences thérapeutiques et initier la collecte de la qualité de vie des patients. Un des axes de travail de cette filière est d'évaluer notre capacité à utiliser le traitement automatique du langage pour favoriser et structurer la filière des accès précoces, et aider les chercheurs à financer et valoriser leurs *start-ups* notamment auprès des agences réglementaires.



PHASES PRÉCOCES EN PÉRI-OPÉRATOIRE ET POST-OPÉRATOIRE

Modération : **Santiago Ponce-Aix** (Chef du DITEP de Gustave Roussy, Villejuif)



> INTERVENANTS

- **Monica Arnedos** (Oncologue, Head breast cancer research program à l'Institut Bergonié, Bordeaux) ;
- **Jean-Pierre Delord** (Directeur général de l'Oncopole Claudius Regaud à l'Institut universitaire du cancer Toulouse Oncopole, Toulouse).

LES ÉTUDES WINDOW OF OPPORTUNITY(WOO) POUR LA RECHERCHE PRÉCOCE DE BIOMARQUEURS

Monica Arnedos (Oncologue, Head breast cancer research program à l'Institut Bergonié, Bordeaux)

En accord avec les autorités de santé et en particulier la FDA, les essais WOO (*Window-Of-Opportunity Trials*) sont des études menées chez des patients atteints d'un cancer localisé et non traités préalablement, au cours desquelles une thérapie est administrée sur une courte durée (2 à 3 semaines) entre le moment du diagnostic et la chirurgie (ou prise en charge principale), et dont les principaux objectifs sont d'identifier des biomarqueurs



Monica ARNEDOS
INSTITUT BERGONIÉ

de sensibilité et de résistance primaire au traitement et de démontrer l'effet *in vivo* des thérapies ciblées.

Ces essais WOO présentent un certain nombre d'avantages (Arnedos et al., *Curr Opin Oncol* 2019) : traitement de courte durée, objectif principal atteint plus rapidement, nombre moins élevé de patients, coûts limités, tumeurs non traitées (plus homogènes et non modifiées par des traitements antérieurs) et accès à de grandes quantités de tissu en post-traitement (si chirurgie immédiate). L'identification d'un *surrogate marker* d'efficacité est la question clé, par exemple, la diminution du Ki67 observée avec le palbociclib dans le cancer du sein, corrélée avec une modification du pRB (*retinoblastoma tumor suppressor protein*), (Arnedos et al., *AACR Annual meeting* 2016 ; Arnedos et al., *Ann Oncol* 2018).

Les contraintes de ces études WOO se situent à différents niveaux :

- Concernant le traitement (Guix et al., *J Clin Oncol* 2008 ; Baranda et al., *Trans Med and Com* 2023). Les doses ...



...

thérapeutiques doivent être identifiées et le profil de toxicité connu et acceptable, la demi-vie de la molécule et l'effet tumoral attendu doivent être pris en compte (14-21 jours parfois non suffisants). Ces études ne sont pas adaptées pour évaluer les effets de thérapies ciblées dans des situations de résistance secondaire (patients non antérieurement traités) ;

- Concernant le *design* des études : ces études ne permettent pas d'obtenir des informations sur les résistances secondaires ni sur les mécanismes d'adaptation. Ces études posent la question des marqueurs efficacité (*surrogate markers*) et la possibilité d'une absence de concordance des biomarqueurs de sensibilité au stade localisé vs métastatique. Par ailleurs, elles font appel à une organisation adéquate avec des circuits spécifiques et multidisciplinaires ;
- Concernant la population (Avinger et al., *BMC Med Ethics* 2023 ; Parikh et al., *Breast Cancer Res and treat* 2022 ; Wisinski et al., *Clin Med Res* 2013 ; Rodriguez et al., *Mol Oncol* 2016). Ces études ne sont pas réalisées avec un bénéfice direct attendu pour les patients, elles nécessitent des rebiopsies qui impliquent un délai d'identification des cibles thérapeutiques. Ces études

peuvent générer chez les patients en situation curative une certaine inquiétude vis-à-vis du délai de la chirurgie et d'un possible effet délétère sur le pronostic.

Ces essais sont déjà utilisés pour les déterminations de doses et l'évaluation des effets pharmacodynamiques (Moreno et al., *Neuro-Oncology* 2022) et des études adaptatives associées ou non à des essais de phase I (modification du type de traitement en fonction des données) sont aussi conduites (par exemple l'étude MORPHEUS).

En synthèse, les études WOO offrent une plateforme pour l'identification/la validation de biomarqueurs et des mécanismes de résistance aux traitements ainsi que des informations sur les effets pharmacodynamiques des traitements. Elles offrent de nombreux avantages concernant les coûts, la rapidité d'obtention des résultats et l'accès au tissu tumoral. En revanche, certaines limites en termes de *design* et d'organisation doivent être prises en compte pour la mise en place de ces études. Ces essais sont en pleine évolution avec l'incorporation de nouveaux *surrogate markers*, de différentes techniques d'imagerie, de *designs* adaptatifs et l'association avec des plateformes de traitements en phase précoce.

...





VACCINS ANTICANCER : POURQUOI EN POST-OPÉRATOIRE ?



Jean-Pierre DELORD
INSTITUT
UNIVERSITAIRE
DU CANCER
TOULOUSE -
ONCOPOLE

Jean-Pierre Delord (Directeur général de l'Oncopole Claudius Regaud à l'Institut universitaire du cancer Toulouse Oncopole, Toulouse)

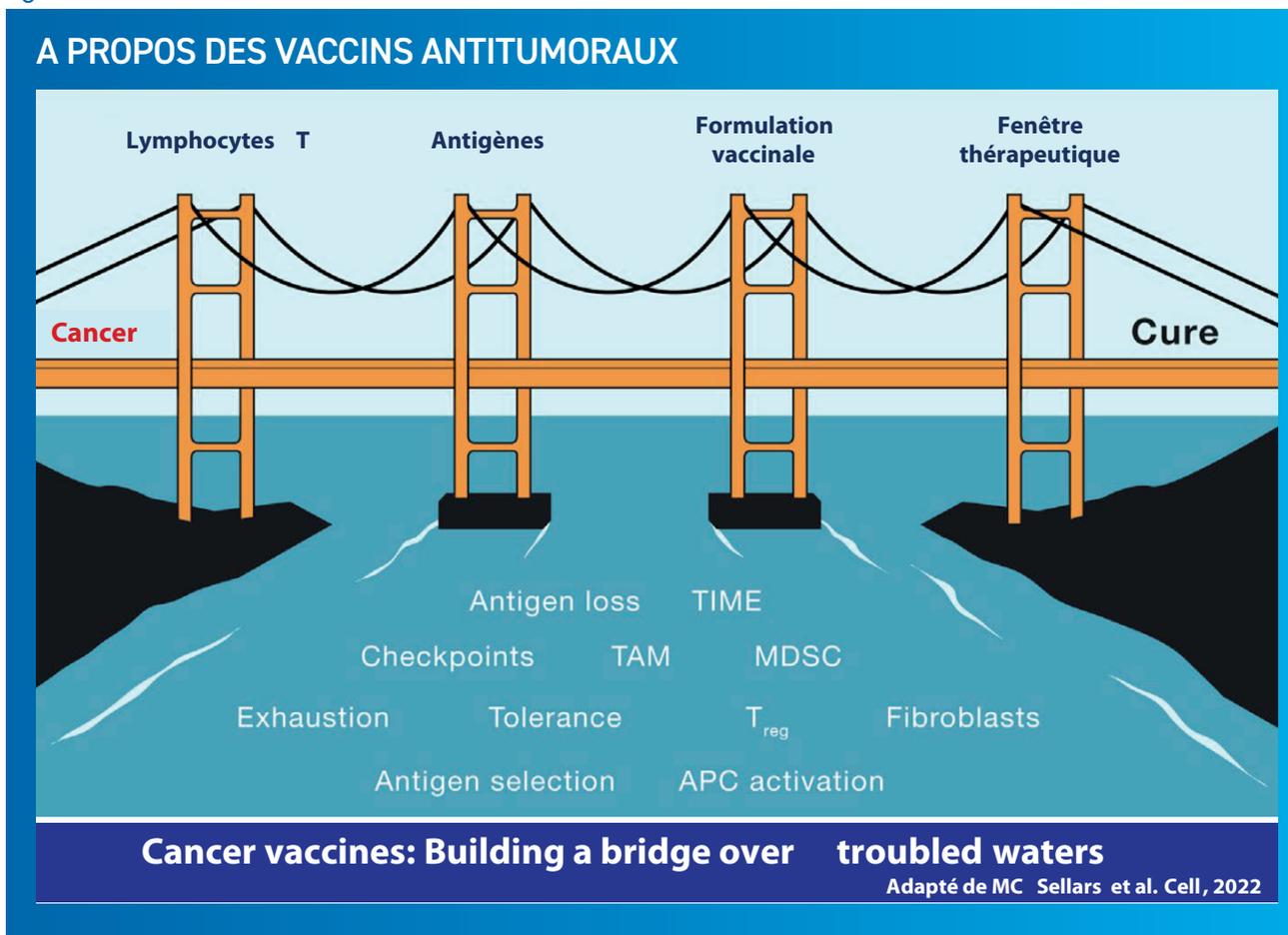
Les travaux de l'équipe de S. Valitutti ont montré que les lymphocytes T (CD8) sont au cœur de la réponse immunitaire antitumorale et ont mis en évidence un certain nombre de mécanismes moléculaires impliqués dans la cytotoxicité de ces cellules CD8. Par ailleurs, le taux de lymphocytes CD8 est un bon indicateur pronostique en situation post-opératoire (Galon et al., *Science* 2006).

Globalement, trois catégories d'antigènes tumoraux ont été identifiés (Coulie et al., *Nature Rev Cancer* 2014) : les antigènes viraux (présentés en majorité par les cancers,

par exemple, le papillomavirus), les néoantigènes associés à des mutations somatiques tumorales, les *Cancer Testis Antigens* (CTA) et les antigènes de différenciation mélanocytaire.

Ces données ont conduit Sahin et al. à envisager la fabrication de vaccins personnalisés à partir des mutations et des néoantigènes identifiés en situation post-opératoire sur la pièce tumorale (Sahin et al., *Nature* 2017). Ce moment qui suit la chirurgie est une opportunité pour favoriser la guérison de la maladie : le fait de proposer un traitement d'immunothérapie précocement et de fabriquer un vaccin à partir du matériel génétique obtenu au moment de la chirurgie évite le risque de modification du phénotype des cellules cancéreuses qui se produit au cours du temps (Figure 17). La recherche qui se poursuit dans ce domaine vise à déterminer les antigènes les plus utiles pour stimuler l'activité antitumorale du système immunitaire.

Figure 17





L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE : PARADOXE DE L'ACCÈS A L'INNOVATION EN FRANCE

Débat animé par : **Nicolas André** (Professeur en oncologie pédiatrique et vice-président délégué recherche-santé AP-HM, Marseille) et **Fabrice Barlesi** (Directeur général de Gustave Roussy, Villejuif)



> INTERVENANTS

- **Clémentine Body** (Directrice Projets transverses et internationaux, Agence de l'innovation en santé) ;
- **Auriane Cano-Chancel** (Vice-présidente Oncologie AstraZeneca France et vice-présidente du groupe Cancer du LEEM) ;
- **Pierre Cochat** (Président de la Commission de la transparence, HAS) ;
- **Laure Guéroult-Accolas** (Patiente et fondatrice de Patients en réseau) ;
- **Benjamin Kowalski** (Directeur accès au marché et affaires gouvernementales, laboratoire BMS et vice-président de la commission financement et régulation du LEEM) ;
- **Michel Lauzzana** (Député du Lot-et-Garonne et co-président groupe d'études cancer de l'Assemblée nationale) ;
- **Bruno Quesnel** (Directeur du pôle recherche et innovation, INCa).

L'ACCÈS A L'INNOVATION

■ LE POINT DE VUE DES PATIENTS

Laure Guéroult-Accolas (Patiente et fondatrice de Patients en réseau)

Une des principales préoccupations des patients est d'avoir accès aux innovations et la question se pose sou-

vent dans des moments particulièrement difficiles où ils sont en échappement aux traitements et en impasse thérapeutique.

- La participation des patients aux essais cliniques serait plus simple et plus rapide s'ils pouvaient bénéficier en amont d'une information de qualité sur la recherche clinique en oncologie et sur la médecine de précision (segmentation de plus en plus fréquente des cancers).
- L'accès au marché avec des « incohérences » dans certaines situations entre les accès précoces et le remboursement est une problématique qui fait l'objet de nombreux échanges entre les associations de patients et les autorités de santé, en particulier la HAS.
- L'inéquité d'accès aux essais cliniques et aux thérapies innovantes entre les différents centres d'oncologie (centres experts et services d'oncologie) est une autre question.
- Les très nombreuses données obtenues dans les essais cliniques et dans la vraie vie, qui concernent le ressenti des patients, les événements indésirables sévères mais aussi les toxicités au long cours de grade 1 ou 2 et leur impact sur la qualité de vie au quotidien sont encore trop



Laure GUÉROULT-ACCOLAS
PATIENTS EN RÉSEAU



- ... peu valorisées, alors que leur prise en compte pourrait améliorer leur prise en charge et le vécu des patients.

Par exemple, les essais cliniques menés avec les inhibiteurs de NTRK dans certaines formes très rares de cancer du poumon sont maintenant fermés. Alors que ces médicaments semblent apporter une efficacité prometteuse, les patients n'ont plus d'accès et ne peuvent plus recevoir ce traitement.

Espérons que les évolutions de la doctrine et celles du PLFSS autoriseront un nouvel examen du dossier et un accès à ces traitements avec un suivi des données de vie réelle.

■ DONNÉES DE L'OBSERVATOIRE DE L'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS ET DE L'ATTRACTIVITÉ



Benjamin Kowalski (Directeur accès au marché et affaires gouvernementales, laboratoire BMS et vice-président de la commission financement et régulation du LEEM)

Le dispositif d'accès précoce est une belle opportunité développée

en France pour favoriser l'accès des patients à l'innovation avec plus de 100 000 patients qui ont pu déjà en bénéficier. Il s'agit d'un processus dérogatoire et ce dispositif n'est pas toujours envisageable : c'est par exemple la situation des médicaments qui concernent des patients multitraités ou qui ciblent des mutations rares, avec des essais de phase II qui ne répondent pas aux standards de la Commission de la transparence, contextes évoqués dans la récente mise à jour de la doctrine. Les stades précoces de cancer constituent un autre contexte particulier dans lequel la survie globale ne peut être évaluée qu'après un suivi long de plusieurs années : comment valoriser l'ASMR ? Quelle valeur donner aux critères intermédiaires de jugement ?

Le LEEM a mis en place un observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité dont les premiers résultats ont été présentés en juin 2023 avec plusieurs sujets d'intérêt :

- **L'accès des patients aux médicaments qui ont une AMM européenne.** Cet observatoire montre qu'environ un tiers de ces médicaments ne sont pas disponibles pour les patients français (fin 2022) contre 13 % en Allemagne. L'absence de dépôt de dossier par les industriels, l'attribution d'un ASMR insuffisant par la Com-

mission de transparence et les négociations de prix en cours ou n'ayant pas abouti en sont les principales raisons ;

- **Le délai d'accès au marché,** évalué entre la date de l'AMM et la date du JO est en moyenne de 500 jours contre environ 100 jours pour l'Allemagne, 320 jours pour le Royaume-Uni et 430 jours pour l'Italie. La procédure française d'accès précoce réduit de 295 jours le délai moyen d'accès en France. Par ailleurs, malgré une réduction de 22 jours entre 2019 et 2022, le délai médian d'évaluation par la HAS est de 140 jours et dépasse le délai légal européen dans 85 % des cas. De même, le délai médian de négociation de prix avec le CEPS, de 252 jours, outrepassé le délai légal européen dans 90 % des cas avec un délai de publication des prix au JO qui a atteint 110 jours en 2021 ;
- **Les essais cliniques initiés par les industriels.** Dans une Europe en perte de compétitivité par rapport aux Etats-Unis et à l'Asie, la France se positionne au 3^e rang des pays européens et au 2^e rang derrière l'Espagne pour les essais en oncologie.

■ DES PISTES DE RÉFLEXION DES INDUSTRIELS DU MÉDICAMENT

Auriane Cano-Chancel (Vice-présidente Oncologie AstraZeneca France et vice-présidente du groupe Cancer du LEEM)



L'accès à l'innovation est un facteur important d'attractivité pour les maisons mères, qu'il s'agisse des investissements industriels ou de la recherche et développement, et le pilotage annuel du budget du médicament est très différent du temps long du développement. Différentes pistes sont étudiées pour renforcer l'attractivité de la France :

- Repenser la régulation du médicament et la considérer comme un investissement et non comme un coût : cadre plus lisible, évaluation pluriannuelle, meilleure prise en compte des bénéfices médico-économiques sur le long terme, mesures incitatives pour la production mais aussi la recherche et développement ;
- Garantir un accès rapide et équitable à l'innovation avec un maillage territorial entre les centres investigateurs d'essais cliniques et les centres périphériques : facilitation et accélération des autorisations pour la mise en place des essais cliniques ;
- Et explorer les modalités de financement pérenne des ...



... tests moléculaires dans le contexte actuel caractérisé par une forte progression de la médecine de précision.

LE POINT DE VUE DE LA HAS



Pierre Cochat
(Président de la Commission de la transparence, HAS)

L'accès précoce est une procédure qui a fait ses preuves et permet un accès aux innovations, mais tous les nouveaux médicaments ne constituent pas systématiquement une innovation :

- En France, pour environ 1 médicament sur 2 annoncé comme un produit innovant, les données d'efficacité ne sont pas concluantes et dans 55 % des cas, les données des essais de phase II ne sont pas confirmées en phase III ;
- Aux Etats-Unis, en 2021, deux tiers des essais qui concernaient 300 médicaments anticancéreux n'avaient pas un *design* adéquat et seuls 15 % des études ont démontré le bénéfice clinique attendu. Ce constat a amené la FDA en 2022 à exiger auprès des industriels des données cliniques robustes et de bonne qualité méthodologique.

Le rôle de la Commission de la transparence est d'accélérer l'introduction de nouveaux médicaments dans le système de soins de santé sur la base de données probantes qui respectent les standards de qualité d'évaluation définis dans la doctrine de la HAS, et de ne pas valider des médicaments dont les données sont trop immatures en termes d'efficacité et de tolérance. L'existence de données comparatives reste une notion fonda-

mentale pour la HAS et cette démarche rigoureuse est de plus en plus revendiquée au niveau international, en particulier en Allemagne et aux Etats-Unis. L'accès précoce vise à servir les patients et à aider le développement des médicaments en acceptant un niveau de risque avec des garanties méthodologiques suffisantes, qui peuvent être parfois considérées comme sévères.

DE NOUVELLES MESURES POUR LE PLFSS 2024



Michel Lauzzana (Député du Lot-et-Garonne et co-président groupe d'études cancer de l'Assemblée nationale)

Les accès précoces mis en place depuis deux ans représentent une grande avancée mais constituent aussi une prise en charge financière supplémentaire pour les hôpitaux, qui fait l'objet d'une mesure

particulière dans le prochain PLFSS (Projet de loi de financement de la sécurité sociale). Le PLFSS 2024 prévoit aussi :

- La possibilité désormais pour les entreprises exploitant des dispositifs médicaux à usage collectif ou des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de faire elles-mêmes directement une demande d'évaluation auprès de la HAS pour permettre de créer un acte en lien avec le dispositif médical et accélérer les délais de réponse ;
- La mise en place de mesures visant à lutter contre les tensions d'approvisionnement de médicaments et à assurer un accès des patients à des soins de qualité en fonction de leurs besoins ;
- Le maintien à un niveau constant de la « clause de sauvegarde », 1,6 milliard d'euros en 2023 et en 2024, contribution du secteur des produits de santé aux économies.



Attractivité de la France : paradoxe de l'accès à l'innovation en France

Débat animé par : Nicolas André et Fabrice Barlesi

Avec la participation de : Clémentine Body, Auriane Cano-Chancel, Pierre Cochat, Laure Guéroult-Accolas, Benjamin Kowalski, Michel Lauzzana, Bruno Quesnel



... ■ LA VISION DE L'INCa

Bruno Quesnel (Directeur du pôle recherche et innovation, INCa)



Bruno QUESNEL
INCa

Un des défis actuels est d'arriver à identifier les innovations thérapeutiques qui sont vraiment disruptives, notamment dans les cancers rares, parmi le foisonnement de molécules en développement, environ 3 000 molécules en oncologie. Le recours à de nouvelles méthodologies précliniques et cliniques est nécessaire et l'INCa mène une réflexion spécifique sur cette question : permettre aux patients un accès aux médicaments innovants avec un bénéfice significatif et leur éviter de participer à des essais élaborés sur des concepts incertains avec des données préliminaires insuffisantes. Au-delà des objectifs chiffrés en termes de nombre de patients inclus dans des essais, les résultats obtenus en termes d'efficacité et de tolérance doivent refléter le caractère innovant d'un nouveau médicament, être transposés dans des recommandations et avoir un impact en termes de santé publique. Les données de vie réelle constituent un nouveau moyen pour analyser l'impact réel de médicaments ou de principes thérapeutiques dans le traitement des cancers et en particulier des cancers rares.

■ LE RÔLE DE L'AGENCE DE L'INNOVATION EN SANTÉ

Clémentine Body (Directrice Projets transverses et internationaux, Agence de l'innovation en santé)

Alors que les accès précoces ne concernent que les médicaments innovants, l'Agence de l'innovation en santé travaille sur tous les aspects, médicaments, dispositifs médicaux, outils diagnostiques qui combinent intelligence artificielle et imagerie médicale, DMP. Quid par exemple des accès précoces à un médicament innovant combiné à un test diagnostique qui n'est pas pris en charge ?

Les accès pérennes sont un autre sujet avec des problématiques d'accès dans certains domaines, comme les maladies ultra rares avec de très petites populations, des maladies très lentement évolutives (de plus en plus



Clémentine BODY
AGENCE
DE L'INNOVATION
EN SANTÉ

le cas des premières lignes de traitement de cancers métastatiques). Ces indications nécessitent le recours à de nouvelles méthodologies d'évaluation comme les jumeaux numériques, les bras synthétiques, qui sont à l'étude par l'Agence de l'innovation en santé.

ACCÈS A L'INNOVATION : DES VISIONS DIFFÉRENTES SELON LES PAYS

Benjamin Kowalski (Directeur accès au marché et affaires gouvernementales, laboratoire BMS et vice-président de la commission financement et régulation du LEEM)

L'accès précoce, qui donne un accès rapide à un traitement innovant, est une spécificité et une attractivité française, mais qui reste un accès dérogatoire qui génère une charge de travail très importante pour les hôpitaux, la HAS et les industriels du médicament.

En Allemagne, les traitements sont disponibles pour les patients après l'AMM avec une période de prix libre de 6 mois qui précède l'évaluation médico-économique.

La continuité entre l'accès précoce et le droit commun est une question qui se pose en France et qui est difficilement compréhensible pour les patients. Comment expliquer le fait qu'un traitement considéré comme innovant pendant un certain temps puisse ne plus être disponible dans un deuxième temps (parce que ASMR5 après évaluation de la HAS par exemple) ? Un début de réponse est apporté dans le PLFSS 2024.

La réforme de l'accès direct, avec une phase pilote de 2 ans, devrait permettre à certains médicaments de bénéficier, dans une indication donnée, d'une prise en charge par l'Assurance Maladie dès la publication de l'avis de la HAS et ce, pour une durée d'un an, avec la mise en place d'un accès anticipé au marché et aux patients sans attendre la finalisation de l'ensemble des formalités permettant l'accès officiel au marché (en particulier la négociation des prix).

L'évaluation européenne de la partie scientifique concernant le service médical rendu des médicaments prévue à partir de 2025 pour tous les nouveaux médicaments est un autre chantier sur lequel la HAS et les industriels mènent actuellement une réflexion, car elle concerne déjà les médicaments qui font l'objet actuellement d'une demande d'AMM. L'attribution du SMR et de l'ASMR restera l'apanage de chaque autorité de santé des pays.

...



... **Laure Guéroutt-Accolas** (Patiente et fondatrice de Patients en réseau)

Le vécu de cette situation par les patients dépend de leur niveau d'information. Deux exemples emblématiques sur cette question :

- Les patientes touchées par un cancer du sein triple négatif. Les patientes ont beaucoup communiqué entre elles et ont revendiqué haut et fort le fait qu'elles souhaitent pouvoir avoir accès aux nouvelles solutions thérapeutiques, immunothérapie, thérapies ciblées, anticorps conjugués ou autre innovation ;
- En revanche, les cancers du poumon sont des pathologies pour lesquelles il existe de vraies différences d'accès, mais dont les nombreuses formes sont difficiles à comprendre pour un grand nombre de patients. De ce fait, la pression exercée par les patients est moindre. Or, il s'agit d'innovations qui, au-delà d'une amélioration de la survie, transforme la vie des patients, et ces aspects de qualité de vie sont encore trop peu pris en compte. Les données de vie réelle et notamment celles recueillies au cours des accès précoces devraient contenir plus d'informations sur le vécu des patients au quotidien.

A ce jour, la place des associations françaises de patients dans l'évaluation européenne du service rendu des médicaments n'est pas encore définie.

Pierre Cochat (Président de la Commission de la transparence, HAS)

Bien que les patients allemands aient accès plus rapidement aux médicaments que les patients français, un certain nombre de drogues sont au final rayées de la liste des médicaments mis à disposition ou sont considérées

comme ayant une faible ou pas de valeur ajoutée.

Le bilan des accès précoces est favorable et le délai de mise à disposition des médicaments innovants est plus court, en moyenne de 9 mois, que celui des pays limitrophes comme l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie, les Pays-Bas et le Royaume-Uni.

Les nouvelles méthodologies comme le recours à des bras synthétiques et des jumeaux numériques sont un sujet de réflexion de la HAS, et ne sont pas encore entérinées par les autres pays européens. Des études *in silico* ont débuté en parallèle des études conventionnelles et leurs données pourront apporter des compléments d'information. Les données de vie réelle sont fondamentales et doivent permettre d'apporter des informations complémentaires sur quantité de domaines non explorés dans les essais traditionnels, notamment la qualité de vie. Un groupe d'experts (internes et externes) dédié a été mis en place au sein de la HAS pour travailler sur ces questions.

■ **LA VISION DE L'INCa**

Bruno Quesnel (Directeur du pôle recherche et innovation, INCa)

Les discussions entre les différentes agences européennes dont l'INCa pour la France portent sur le partage de données de vie réelle, essentiel en particulier dans le domaine des cancers rares, mais qui posent de nombreuses questions techniques et réglementaires entre les différents pays. Ainsi, une conférence a été récemment organisée par l'Inca et le NCI sur le partage des données en oncopédiatrie.



...

LES DIFFICULTÉS D'ACCÈS AU MARCHÉ : UN FREIN POUR LES ESSAIS PRÉCOCES EN FRANCE ?

Auriane Cano-Chancel (Vice-présidente Oncologie AstraZeneca France et vice-présidente du groupe Cancer du LEEM)

Par exemple, un anti-PD-L1 disponible actuellement en Espagne dans de nombreuses indications parmi lesquelles 5 ne sont pas prises en charge en France, va servir de bras contrôle ou de traitement de référence. Dans ce contexte, les études randomisées en double aveugle avec de nouveaux traitements d'immuno-oncologie, bien que réalisées avec la méthodologie recommandée par la HAS, ne peuvent pas être déployées en France car le traitement de référence, comparateur, n'est pas pris en charge. Par ailleurs, si ces études donnent des résultats positifs et permettent l'obtention d'une AMM européenne, l'évaluation du service médical rendu et le remboursement ne pourront pas bénéficier d'une réponse favorable puisque le bras contrôle n'est pas le standard de traitement en France.

Ce contexte explique en partie que ces essais cliniques soient plus facilement envisagés et réalisés en Espagne qu'en France.



Benjamin Kowalski

(Directeur accès au marché et affaires gouvernementales, laboratoire BMS et vice-président de la commission financement et régulation du LEEM)

Les principaux pays consultés par les industriels pour discuter du *design* des essais cliniques sont les Etats-Unis, l'Allemagne, la France, le Japon et la Chine. Les difficultés rencontrées avec parfois l'impossibilité de mettre un traitement sur le marché, peuvent sanctionner la France qui devient un pays non prioritaire pour le développement clinique.

Par ailleurs, les essais cliniques sont une opportunité pour les praticiens et les patients de manipuler et d'expérimenter un nouveau traitement, un nouveau mode d'action. Par exemple, les *CAR T-cells* qui nécessitent la mise en place d'une équipe et d'une organisation spécifiques.

■ LA VISION DE L'INCa

Bruno Quesnel (Directeur du pôle recherche et innovation, INCa)

L'attractivité de la France en matière d'essais précoces repose en partie sur la sélection de centres organisés, efficaces et expérimentés dans ce type de recherche clinique. Tous les centres hospitaliers n'ont pas vocation à faire de la recherche clinique. L'INCa est en phase de relabellisation des centres CLIPS, qui consiste en une évaluation rigoureuse de leur activité antérieure, de leur valeur ajoutée et des données qualitatives qu'ils ont pu apporter. Des filières de référencement sont déployées sur tout le territoire pour que tout patient puisse éventuellement avoir accès à un essai clinique.

Clémentine Body

(Directrice Projets transverses et internationaux, Agence de l'innovation en santé)

Accélérer et simplifier la recherche clinique pour renforcer l'attractivité de la France dans ce domaine et faciliter les démarches des industriels font partie des ambitions de l'Agence de l'innovation en santé et différents leviers sont à l'étude : augmentation des moyens (CPP, ARCs, techniciens) dans les établissements, digitalisation et déploiement des outils dans les centres, recours à des outils innovants utilisant le NLP (traitement du langage naturel). Notre objectif dans ce domaine est d'augmenter les inclusions, de faire gagner du temps aux patients et aux soignants, et ainsi de renforcer le parcours de soin du patient dans la recherche clinique ainsi que le lien ville-hôpital.



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 de l'Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière, Paris)



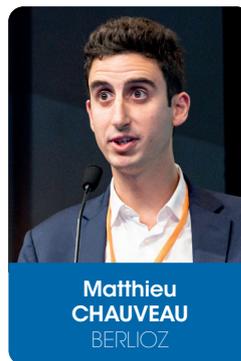
> INTERVENANTS

- **Matthieu Chauveau** (CEO de Berlioz) ;
- **Jordi Guitart** (CEO de Science4Tech).

**DES INTERACTIONS
INVESTIGATION/PROMOTION FLUIDIFIÉES
AU SERVICE DE L'ATTRACTIVITÉ DE NOTRE
RECHERCHE CLINIQUE**

Matthieu Chauveau
(CEO de Berlioz)

Le pourcentage de 151 % représente l'augmentation de la ressource dédiée à la recherche clinique en cancérologie dans les établissements de santé entre 2009 et 2021, liée à l'augmentation du nombre d'essais cliniques (+121%).



**Matthieu
CHAUVEAU**
BERLIOZ

Cette ressource est un facteur clé de l'attractivité de la recherche en France.

L'ambition du projet Berlioz est d'augmenter l'attractivité de la recherche clinique en France et de ses métiers grâce à des *process* simples et digitalisés au service des personnels concernés, avec un ensemble de solu-

tions personnalisées (CHU, CLCC, CHG...) accessibles à l'écosystème, et un guichet unique : la plateforme Berlioz.

Le temps passé et « perdu » chaque année par les ARCs et les investigateurs pour gérer leurs rendez-vous de *monitoring* et la facturation associée est estimé à 2 semaines.

La première solution est Berlioz Agenda qui facilite la gestion des rendez-vous entre investigateurs et ...



- ... promoteurs, grâce à une plateforme en ligne spécialement conçue pour la recherche clinique.

PROPULSER LES THÉRAPIES DE DEMAIN : EXPLOITER LA PUISSANCE DES DONNÉES ET DE LA TECHNOLOGIE POUR OPTIMISER LES ESSAIS CLINIQUES

Jordi Guitart (CEO de Science4Tech)



Jordi GUITART
SCIENCE4TECH

Science4Tech créée en 2019 vise à couvrir six solutions numériques qui couvrent l'ensemble du cycle d'un essai clinique, qu'il s'agisse d'un essai de phase I, II ou III.

Par exemple, à l'étape « Recrutement », toutes les informations concernant les patients, quelle que soit leur source, sont importées et traitées afin de rechercher et de trouver un ou plusieurs essais cliniques correspondant. Une fois le patient inclus dans

un essai clinique, cet outil utilisant l'IA et le NLP permet le remplissage automatique du CRF tout au long du suivi du patient et la prise de décisions en temps réel (changement de traitement lié à une progression ou un évènement indésirable, révision du protocole voire arrêt de l'essai, essai adaptatif).





TAKE HOME MESSAGES

Christophe Massard (Médecin oncologue au Centre Eugène Marquis, Rennes)



Cette 5^e « Rencontre 2023 Phases Précoces en Cancérologie » a connu un grand succès avec plus de 500 personnes inscrites.

Les tables rondes et regards croisés organisés pendant cette 4^e journée du SCOOP 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 6^e édition
« Rencontre 2024 Phases Précoces
en Cancérologie »**

**Le jeudi 21 novembre 2024
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 5^e édition et la parution du compte-rendu du colloque



Merci également à : Amgen, Astellas, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi-Sankyo, GSK, Incyte, Janssen Oncology, Lilly Oncologie, Novocure, Pierre Fabre, Access Trial, Berlioz, Klineo, Medexprim, Resilience, Science4Tech et ScreenAct

Appartient au groupe



PEGASE
HEALTHCARE
Accompagnateur du changement

Contact : d.verza@pegase-healthcare.com

