

Avec le parrainage de



SCOPP

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

COMPTE-RENDU DU COLLOQUE

jeudi 21 novembre 2024



RENCONTRE 2024

Phases Précoces en **Cancérologie**

Le rendez-vous annuel de tous les acteurs
des phases précoces en cancérologie pour faire
de la France le pays le plus attractif !

Événement organisé par



OLIMPE

WWW.OLIMPE.FR

SAVE
THE DATE

Rendez-vous pour la 7^e édition
« Rencontre 2025 Phases Précoces
en Cancérologie »

Le jeudi 20 novembre 2025
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 6^e édition et la parution du compte-rendu du colloque



Bristol Myers Squibb™



NOVARTIS



Boehringer
Ingelheim



Daiichi-Sankyo

REGENERON
SCIENCE TO MEDICINE®

Merci également à : Amgen, Astellas, Bayer, BeiGene, Gilead Kite, GSK, Incyte,
Lilly Oncologie, Menarini Stemline, Pierre Fabre, Recordati Rare Diseases, Roche, Takeda,
Access Trial, Biotrial, Continuum +, Klineo, Resilience

Appartient au groupe



PEGASE
HEALTHCARE

Accompagnateur du changement

Contact : d.verza@pegase-healthcare.com

OLIMPE
CRÉATEUR DE VALEUR EN IMMUNOLOGIE



Penser l'Oncologie et
l'Hématologie autrement !



Penser l'Oncologie et
l'Hématologie autrement !



GÉRIAMED



CASSIOPEIA
Production & Broadcasting



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

ÉDITORIAL P.4

SESSION INAUGURALE

- **PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : VISION 2030 !** P. 6
Modération : Fabrice Barlesi (Gustave Roussy)
Intervenants : Olivier Rixe (Daiichy Sankyo), Jean-Yves Blay (Centre Léon Bérard)

FOCUS

- **PHASES PRÉCOCES EN FRANCE : BILAN 2024, OÙ EN EST-ON ?** P. 10
Focus animé par : Jean-Pierre Delord (IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse)
Intervenants : Valérie Denux (ANSM), Jérôme Garnier (LEEM, BMS France), Virginie Rage Andrieu (CPP)

FLASH PARTENAIRES P. 17

Intervenants : Arnaud Bayle (Klinéo), Charles Ferté (Résilience)

ACTUALISATION - ORGANISATION

- **ACTUALISATION SUR L'ORGANISATION DES CENTRES VIS-A-VIS DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE** P. 19
Débat animé par : Christophe Massard (Gustave Roussy) et Benoît You (Hospices civils de Lyon)
Intervenants : Antoine Hommais (Institut national du cancer), Jean-Philippe Metges (CHU de Brest), Nicolas Penel (Oscar Lambret)

IA ET PHASES PRÉCOCES

- **IA ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE** P. 24
Modération : Marco Fiorini (FIAC) et Christophe Le Tourneau (Institut Curie)
Intervenants : Xavier Alacoque (IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse), Fabrice André (Gustave Roussy), François-Henry Boissel (Nova In Silico), Michaël Duruisseaux (Hospices civils de Lyon), Franck Le Ouay (Lifen)

THÉORIE ET PRATIQUE

- **SESSION DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE : CAS PRATIQUES DE NOUVEAUX DESIGNS DE PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ADULTE ET PÉDIATRIQUE** P. 27
Modération : David Pérol (Centre Léon Bérard) et Xavier Paoletti (Institut Curie)
Intervenants : Lucie Biard (Hôpital Saint-Louis), Xavier Paoletti (Institut Curie)

TABLE RONDE

- **COMMENT ACCÉLÉRER LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE EN 2025 ?** P. 30
Débat animé par : Jean-Pierre Delord (IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse) et Esma Saada- Bouzid (Centre Antoine Lacassagne, Nice)
Intervenants : Charles-Emmanuel Barthélemy (DGS), Valérie Denux (ANSM), Laure Guéroult-Accolas (Patients en Réseau), Benoît Labarthe (AIS), Pierre Lefêcheur (AstraZeneca), David Pérol (CNRIPIH)

SPEED CONFRENCING

- **TRAITEMENTS LOCAUX ET PHASES PRÉCOCES** P. 34
Modération : Christophe Le Tourneau (Institut Curie)
Intervenants : Eric Deutsch (Gustave Roussy), Louis Kayitalire (Nanobiotix)

TABLE RONDE

- **ACADÉMIQUES ET INDUSTRIELS : COMMENT TRAVAILLER ENSEMBLE POUR AUGMENTER L'ATTRACTIVITÉ DES MÉTIERS DE LA RECHERCHE CLINIQUE ?** P. 37
Débat animé par : Jean-Philippe Spano (Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière) et Christophe Massard (Gustave Roussy)
Intervenants : Muriel Dahan (UNICANCER), Christelle Galvez (Centre Léon Bérard), Jérôme Krulik (Pfizer), Milan Lazarevic (AP-HP)

TABLE RONDE

- **CANCERS PÉDIATRIQUES ET PHASES PRÉCOCES** P. 40
Débat animé par : Nicolas André (AP-HM) et Pablo Berlanga (Gustave Roussy)

Intervenants : Sylvie Benchetrit (EMA), Amaury Leruste (Institut Curie), Jean-Claude Roche (Recordati Rare Diseases), Yannick Tanguy (Imagine for Margo)

PITCHS

- **INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES AU SERVICE DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE** P. 45
Modération : Stéphane Loze (Angels Santé), Jean-Philippe Spano (Hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière)

Intervenants : Jean-Emmanuel Bibault (JAIDE), Franck Odoul (ARS)

CONCLUSION

- **TAKE HOME MESSAGES** P. 47



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 6^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 2024 de l'enquête annuelle menée par le LEEM, présentés en avant-première, ainsi que différentes autres métriques 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 car 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 États-Unis.

Différentes sessions, tables rondes et regards croisés ont abordé les questions clés que sont l'organisation des centres vis-à-vis des phases précoces en cancérologie, l'apport de l'intelligence artificielle (IA) dans les phases précoces en cancérologie, les nouveaux *designs* d'essais cliniques en cancérologie adulte et pédiatrique, et les moyens d'accélérer la recherche clinique en France et de développer l'attractivité des métiers de la recherche clinique. Les phases précoces et le développement de traitements locaux ainsi que les phases précoces en pédiatrie ont fait l'objet de deux sessions spécifiques. Comme les années précédentes, plusieurs *pitches* qui concernaient la recherche clinique ont été présentés au cours de la journée. Bonne lecture et à l'année prochaine ! Notez dans vos agendas, la 7^e rencontre « Phases Précoces en Cancérologie » se tiendra le jeudi 20 novembre 2025.

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 2024 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

L'INFORMATION AU CŒUR DE VOS PRATIQUES

My ONCO'NEWS

AIRES THÉRAPEUTIQUES :



Gastro-intestinal



Génito-urinaire



Séno-gynéco



Thoracique



Médecine de précision



DÉCOUVREZ DÈS MAINTENANT VOTRE FIL D'ACTUALITÉS EN ONCOLOGIE

www.tribunek-onco.fr/myonconews/

NOS FORMATS



FIGURES COMMENTÉES



SÉLECTION BIBLIO



INTERVIEWS DÉBATS



QUIZ



SOUS L'ÉGIDE D'UN **COMITÉ SCIENTIFIQUE**



Marine GROSS-GOUPIL
Bordeaux



Emmanuelle SAMALIN SCALZI
Montpellier



Elsa KALBACHER
Clermont-Ferrand



Isabelle SOUBEYRAN
Bordeaux



Delphine LOIRAT
Paris



Aurélienne SWALDUZ
Lyon



PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE : VISION 2030 !

Modération : **Fabrice Barlesi** (Directeur général de Gustave Roussy, Villejuif)



Les études de phase I ont fait l'objet au cours de ces dernières années d'une évolution majeure (protocoles, centres, investigateurs) (Malik L, *et al.*, *Invest New Drugs* 2019). Aujourd'hui, l'infrastructure des phases I devient de plus en plus lourde avec des centaines de chercheurs, un *pipeline* gigantesque qui augmente de jour en jour, une multitude d'essais cliniques de plus en plus complexes et des difficultés de recrutement de personnes dédiées. Par exemple, le nombre d'études, au total 3 771, recueillies lors d'une recherche récente sur *PubMed* intitulée « Phase 1 Oncology Recruiting ».

■ LA SITUATION ACTUELLE DES ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE AU NIVEAU INTERNATIONAL

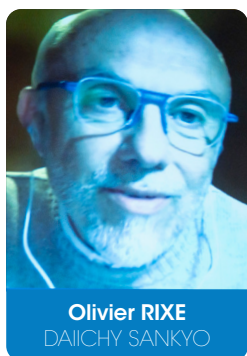
Aux États-Unis, il existe une crise de *leadership* des investigateurs de phase I avec des spécialistes d'organes qui, au sein de petits ou grands centres, sont très impliqués dans les essais de phase III et ne participent que de façon anecdotique à des essais de phase I. Par ailleurs, les difficultés de recrutement d'équipes dédiées et les accès limités à la radiologie et aux biopsies rendent laborieuse la réalisation de ces essais et posent des problèmes de qualité des données. De ce fait, les gros centres académiques américains, même s'ils disposent de plateformes translationnelles importantes, deviennent de moins en moins compétitifs et d'autres systèmes performants, notamment privés, sont en train d'émerger aux États-Unis. Par exemple le *Florida Council Specialist*, réseau de soins en Floride qui prend en charge 80 % des patients atteints de cancer, a développé une unité de phase I très compétitive pour le recrutement des patients, la qualité des données et le délai de mise en place de ces études (Patel MR, *et al.*, *ESMO* 2024).

On assiste actuellement à l'émergence du Japon, de la Corée et de l'Australie pour les études de phase précoce qui ont mis en place des organisations adéquates et qui deviennent de plus en plus attractifs : délais très courts de mise en place des essais, qualité des données, compétence des équipes, modèles organisationnels adaptés et expertise des investigateurs impliqués dans ces essais. Des plateformes translationnelles en cours de développement pourraient permettre d'améliorer les capacités de recherche translationnelle dans ces pays jusque-là limitées.

> INTERVENANTS

- **Jean-Yves Blay** (Président d'UNICANCER, président de l'association SCOPP et directeur général du Centre Léon Bérard, Lyon) ;
- **Olivier Rixe** (Responsable mondial du développement précoce, Daiichi Sankyo).

LA VISION DE L'INDUSTRIEL



Olivier RIXE
DAIICHI SANKYO

Olivier Rixe (Responsable mondial du développement précoce, Daiichi Sankyo)

Au cours de cette session, Olivier Rixe, directeur Monde du développement précoce chez Daiichi Sankyo, a rapporté son expérience d'industriel au Japon depuis deux ans et demi et de praticien après

17 ans passé aux États-Unis dans des centres académiques où il a dirigé la création de deux centres de phase I.



La France dispose d'un certain nombre d'atouts dans le domaine des phases précoces : compétences médicales et scientifiques des investigateurs reconnues au niveau international, plateformes translationnelles de grande qualité, bonnes capacités de radiologie et la fédération des centres de lutte contre le cancer, UNICANCER. Mais d'autres paramètres limitent la compétitivité : délais de mise en œuvre des essais, qualité variable des données, difficultés de recrutement, performance des modèles opérationnels, priorisation des essais dans certains centres, *screening* moléculaire en routine pour orienter le choix du traitement et réglementation européenne concernant les tests *in vitro* ou tests compagnons (*European Vitro Diagnostics Regulation - IVDR*).

■ LES CRITÈRES DE SÉLECTION DES CENTRES POUR LA RÉALISATION DES ESSAIS DE PHASE I

La qualité, l'expérience pratique, l'implication de l'investigateur, ses capacités de dialogue avec le laboratoire représentent un critère de choix majeur. La performance du modèle opérationnel, la priorisation des études, l'existence d'une plateforme translationnelle, la reconnaissance internationale du centre, les possibilités de recours à des pratiques innovantes comme les ePROs ou la radiomique, l'accès en routine au *screening* moléculaire en routine et la diversité des patients (+++ pour la *Food and Drug Administration* (FDA) et les industriels), sont les autres paramètres qui peuvent orienter le choix du centre.

■ PERSPECTIVES 2030

Une réflexion multidisciplinaire réunissant industriels, académiques, équipes impliquées dans les plateformes translationnelles est en cours afin de guider et simplifier la réalisation des essais cliniques dans le futur (Leary A, *et al*, *Lancet* 2024), comme la modélisation de la réponse à l'immunothérapie avec le G-Score (Yeh C, *et al*, *Oncologist* 2023). Des scores de ce type pourraient permettre d'adapter plus rapidement la stratégie de développement d'un médicament, accélérer son arrivée en phase III ou au contraire arrêter précocement le développement à la fin de la phase I.

Des nouvelles générations d'anticorps conjugués et d'immunothérapies et des médicaments liés à de nouveaux modes d'action identifiés sont attendus dans les années à venir. Par ailleurs, l'évolution des patients atteints de cancer (âge, syndrome métabolique), la distribution future des cancers (véritable pandémie aux États-Unis des cancers du foie et du pancréas), la découverte de biomarqueurs et la mise en place de nouvelles méthodologies d'essais cliniques vont probablement influencer le développement clinique et en particulier les essais de phase I.

LE POINT DE VUE ACADÉMIQUE

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

Bien que les métriques évaluées en France montrent une progression sur différents aspects, la position de



la France au niveau mondial a reculé, en 3^e position aujourd'hui, derrière la Chine et les États-Unis. La démarche d'harmonisation et de standardisation au niveau européen est une avancée importante et significative mais aussi une limite à la compétitivité des pays européens par rapport au reste du monde. Et le règlement européen IVDR complexifie la démarche en exigeant l'autorisation d'une étude de performance d'un test diagnostique (*Performance Study Application*) avec des procédures d'évaluation spécifiques, scientifiques et éthiques, avant son utilisation dans une étude clinique, laquelle nécessite aussi une autorisation spécifique par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et l'approbation du comité d'éthique. Ce contexte contraint à travailler en parallèle dans les différents pays avec une double coordination, au niveau des essais cliniques et au niveau des tests diagnostiques, et avec des procédures qui ne sont pas alignées. De ce fait, la capacité à lancer des essais cliniques en Europe est sévèrement impactée et induit des conséquences importantes pour les patients qui subissent un retard d'accès aux nouvelles thérapies et un accès réduit aux essais cliniques.

Les résultats de l'enquête sur les essais cliniques (toutes phases) menée par le EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) en mars 2023 ne sont pas encourageants :

- ils indiquent que 82 à 160 essais sont actuellement retardés en Europe et des projections rapportent que 238 à 420 essais seront retardés au cours des trois prochaines années ;
- ces chiffres signifient que 33 815 à 42 200 patients en Europe auront un retard d'accès aux essais cliniques au cours des trois prochaines années, la moitié d'entre eux environ étant atteints de cancer ;
- le lancement de 89 thérapies pourrait être retardé dans des domaines thérapeutiques innovants tels que l'oncologie et les maladies rares ;
- jusqu'à 400 essais devraient recruter moins de patients, ce qui signifie que certaines personnes ne pourront pas bénéficier de nouveaux traitements innovants ;
- 43 % et 48 % des entreprises interrogées ont déclaré s'attendre à des retards de 6 à 12 mois pour les essais cliniques en cours et au cours des trois prochaines années ;
- 67 % des entreprises envisageraient de réduire le nombre de sites d'essais cliniques dans l'Union européenne si les exigences du règlement IVDR ne sont pas modifiées, et de se tourner vers d'autres pays comme les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni et l'Asie.

L'Europe se trouve ainsi dans une situation paradoxale où, à l'heure de la médecine de précision, les IVDR encouragent le dépôt d'essais sans IVD, et donc sans test ou biomarqueur permettant de sélectionner les patients sur le plan moléculaire, et augmente le risque que la recherche clinique soit menée dans des pays autres que les pays européens.



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.



PHASES PRÉCOCES EN FRANCE : BILAN 2024, OÙ EN EST-ON ?

Focus animé par : **Jean-Pierre Delord** (Directeur général de l'Oncopole Claudius Regaud, IUCT, Toulouse)



> INTERVENANTS

- **Valérie Denux** (Directrice Europe et innovation, ANSM) ;
- **Jérôme Garnier** (Président du groupe cancer du LEEM et directeur exécutif de la division oncologie, hématologie & thérapie cellulaire, BMS France) ;
- **Virginie Rage Andrieu** (Présidente de la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CPP)).

ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE, FOCUS CANCÉROLOGIE & PHASES PRÉCOCES



Jérôme GARNIER
LEEM

Jérôme Garnier (Président du groupe cancer du LEEM et directeur exécutif de la division oncologie, hématologie & thérapie cellulaire, BMS France)

Au cours de cette présentation, Jérôme Garnier a restitué en avant-première les résultats de l'enquête d'attractivité de la

France pour la recherche clinique, avec un focus sur la cancérologie, les tumeurs solides, l'hématologie et les phases précoces.

Alors que l'objectif en France est d'assurer un accès le plus rapide possible aux traitements les plus efficaces

pour tous les patients, environ 30 % des médicaments qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe n'ont pas d'accès de droit commun en France. Cette situation a des conséquences non négligeables sur l'attractivité de la France, en particulier pour les phases précoces.

■ L'EUROPE, 3^E TERRITOIRE DE RECHERCHE CLINIQUE EN CANCÉROLOGIE APRÈS L'ASIE ET LES AMÉRIQUES

La cancérologie conserve sa première place au niveau mondial puisqu'elle concerne 27 % des nouveaux essais cliniques, parmi lesquels deux tiers sont des essais de phase précoce, 19 et 13 % respectivement des essais de phase II et de phase III. Au total, 88 % des essais de phase précoce en cancérologie sont réalisés chez des patients et 12 % chez des volontaires sains.

- Au niveau mondial, les résultats montrent que 58 % des essais en cancérologie toutes phases confondues et 51 % des essais de phase précoce en cancérologie sont menés sur le continent asiatique. Parmi ces essais de phase précoce, 39 % ne sont menés qu'en Asie (**Figure 1**).
- Deuxième territoire ensuite, les Amériques, essentiellement l'Amérique du Nord (États-Unis et Canada), qui représentent 36 % des essais cancérologie toutes



phases confondues, et 40 % des essais de phase précoce dont 22 % qui ne sont réalisés que dans les Amériques (Figure 1).

- L'Europe se situe en 3^e position avec 20 % des essais (n = 542) et 16 % des études de phase précoce (n = 233) parmi lesquels 4 % seulement ne sont réalisés qu'en Europe (Figure 1).

EN EUROPE, LA FRANCE CONFIRME SON 2^E RANG POUR LES ESSAIS INDUSTRIELS EN CANCÉROLOGIE

Toutes phases confondues, 49 % des essais cliniques en oncologie en Europe se déroulent en France, derrière l'Espagne en tête avec 62 % des essais (Figure 2). Pour les phases précoces, la France conserve son 2^e rang

Figure 1

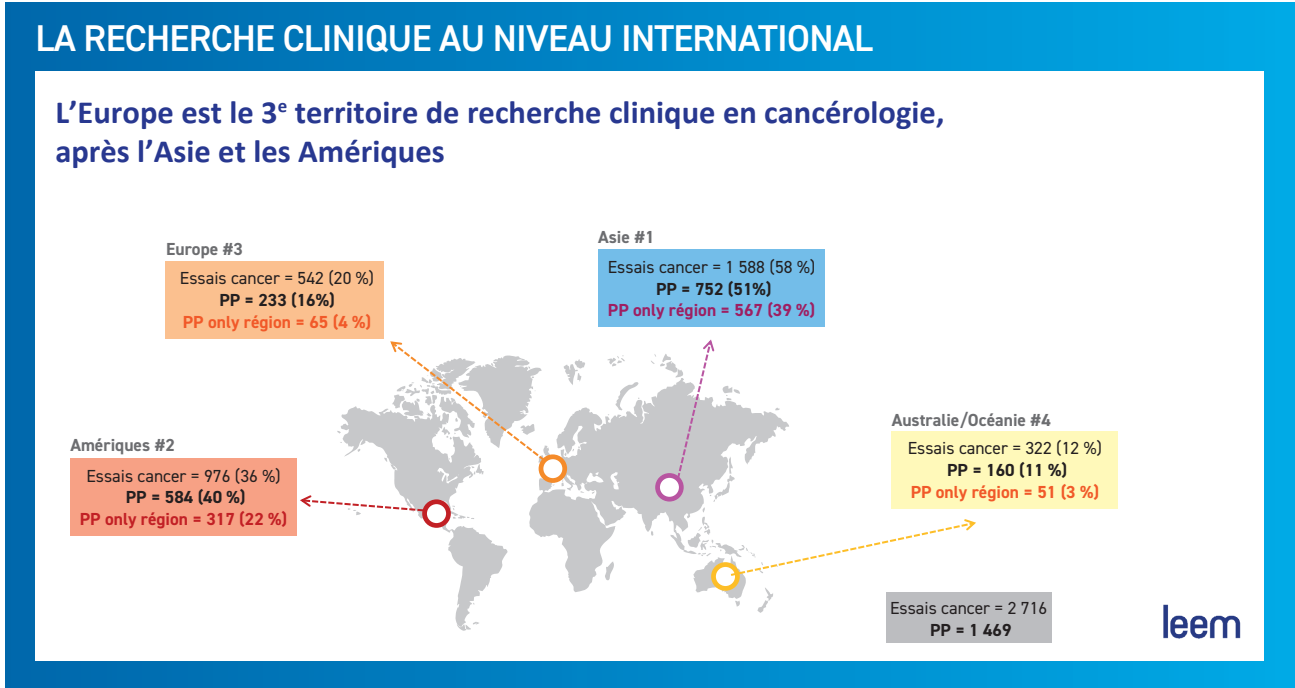
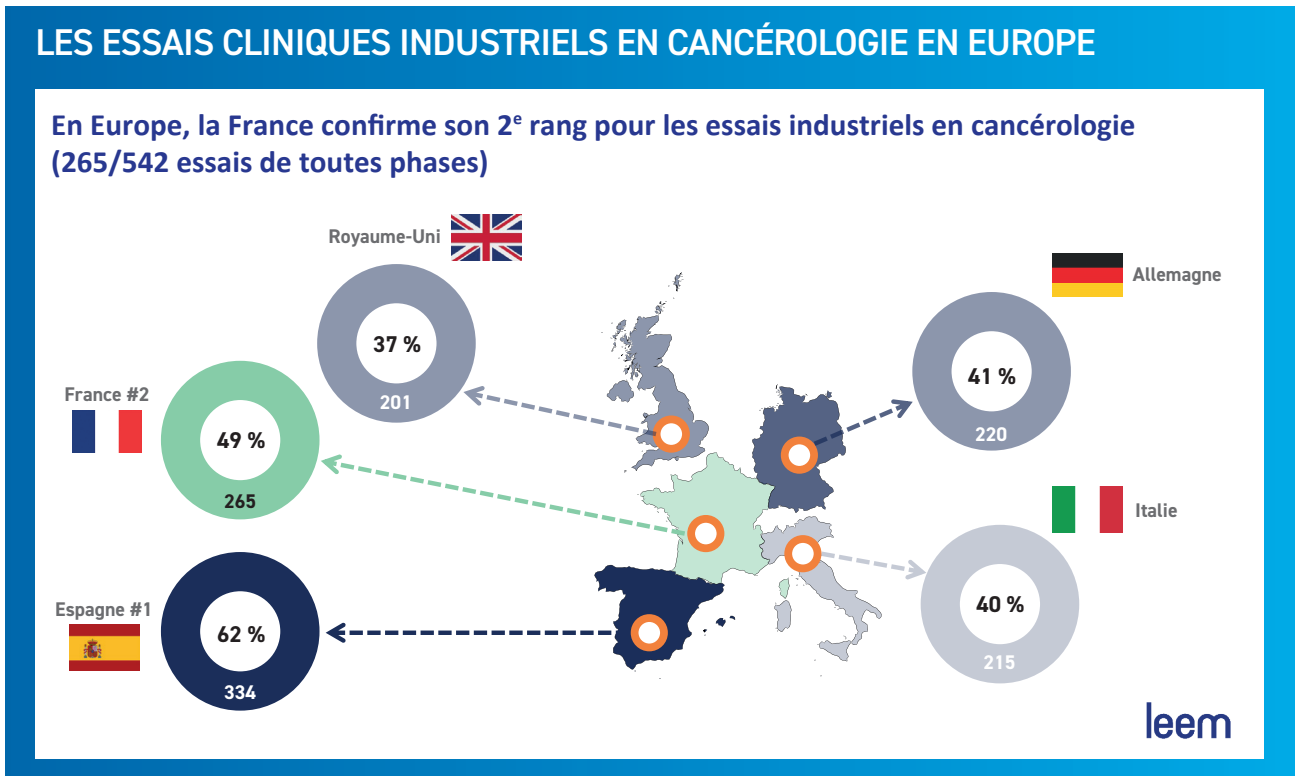


Figure 2





(42 %) derrière l'Espagne (58 %), avec une certaine avance sur les autres grands pays européens et le reste de l'Europe. La répartition des essais de phase III au sein des pays européens est plus homogène.

■ LA FRANCE DISPOSE D'UN RÉSERVOIR DE 135 ÉTUDES DE PHASE PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE

Parmi les 233 nouveaux essais de phase précoce réalisés en Europe, la France en a réalisé 98. Les résultats confirment la compétitivité de l'Espagne par rapport à la France pour participer aux essais de phase précoce. En revanche, la France est plus performante dans ce domaine que l'Italie, l'Angleterre et l'Allemagne.

■ LA FRANCE PARTICIPE PLUTÔT AUX PHASES PRÉCOCES MULTINATIONALES, PROMUES PAR LES PHARMA TOP 20, AVEC EN MOYENNE 6 PAYS ET 20 SITES

Parmi les 98 nouveaux essais de phases précoces en cancérologie menés cette année en France, 31 % concernent différents types de tumeurs solides, 25 % les cancers bronchiques non à petites cellules, 11 % les cancers du pancréas, 10 % le myélome multiple et 8 % les lymphomes non hodgkiniens.

■ LES PISTES DE RÉFLEXION POUR RENFORCER LA PLACE DE LA FRANCE

La qualité de la recherche clinique, la notoriété internationale des centres et des investigateurs, l'organisation des CLIP² et des filières d'adressage sont des atouts en faveur de la France.

À l'inverse, la vitesse de démarrage des essais initiés en particulier par les *start-ups* après validation européenne, le temps de contractualisation, le manque de ressources humaines dans les centres investigateurs et d'anticipation sur la mise en place des essais et la détection des patients constituent des points de faiblesse. Le fait que certains pays européens fassent savoir aux industriels qu'ils sont prêts à démarrer un essai mono-pays en 28 jours (sans passer par le processus européen CTIS), pose la question de « l'union » des pays européens face à cette situation.

LES MÉTRIQUES ANSM : ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE

Valérie Denux (Directrice Europe et innovation, ANSM)



Valérie DENUX
ANSM

Par rapport aux métriques des industriels qui viennent d'être présentées, les métriques ANSM qui concernent l'ensemble des essais cliniques, incluant les essais académiques, rapportent des résultats comparables. Les chiffres présentés ici ne prennent pas en compte les phases précoces pour les vaccins.

■ LA FRANCE, 2^E PAYS POUR LE DÉPÔT DES ESSAIS CLINIQUES, 3^E PAYS RAPPORTEUR ET 1^{RE} POSITION EN MONONATIONAL

La France est présente dans plus de 30 % des essais cliniques de phase précoce (multinationaux et mononationaux) auto-

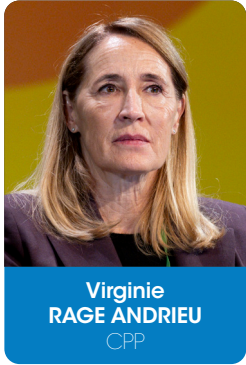
risés en Europe depuis la mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques (REC).

Il existe depuis 2019 une augmentation progressive du nombre d'essais cliniques de phase précoce autorisés au niveau de l'ANSM avec environ 224 essais incluant les médicaments de thérapie innovante projetés fin 2024 (Figure 3). Cette année 2024 est aussi marquée par une baisse du nombre de MSA (autorisations de modifications substantielles) qui suggère une plus grande maturité des essais cliniques au moment de leur soumission à l'ANSM. Le format mononational est essentiellement porté par les académiques et pour les essais chez le volontaire sain. En 2024, le nombre des essais mononationaux est passé de 25 % en 2023 à 19 %, et l'oncologie représente 90 % des essais de phase précoce. Au 31 octobre 2024, l'ANSM indique une dynamique positive par rapport à 2023, avec 17 essais académiques, 56 essais dont la France était le pays rapporteur, 18 essais menés chez des volontaires sains et 26 essais avec des médicaments de thérapie innovante.

Les années 2023-2024 sont marquées par la période de transition qui entraîne une importante augmentation de

l'activité de pilotage (n = 234 pour 2024 au 31/10/2024), et les délais ont été respectés voire parfois même infra-réglementaires.

CPP ET PHASES PRÉCOCES : OÙ EN EST-ON ?



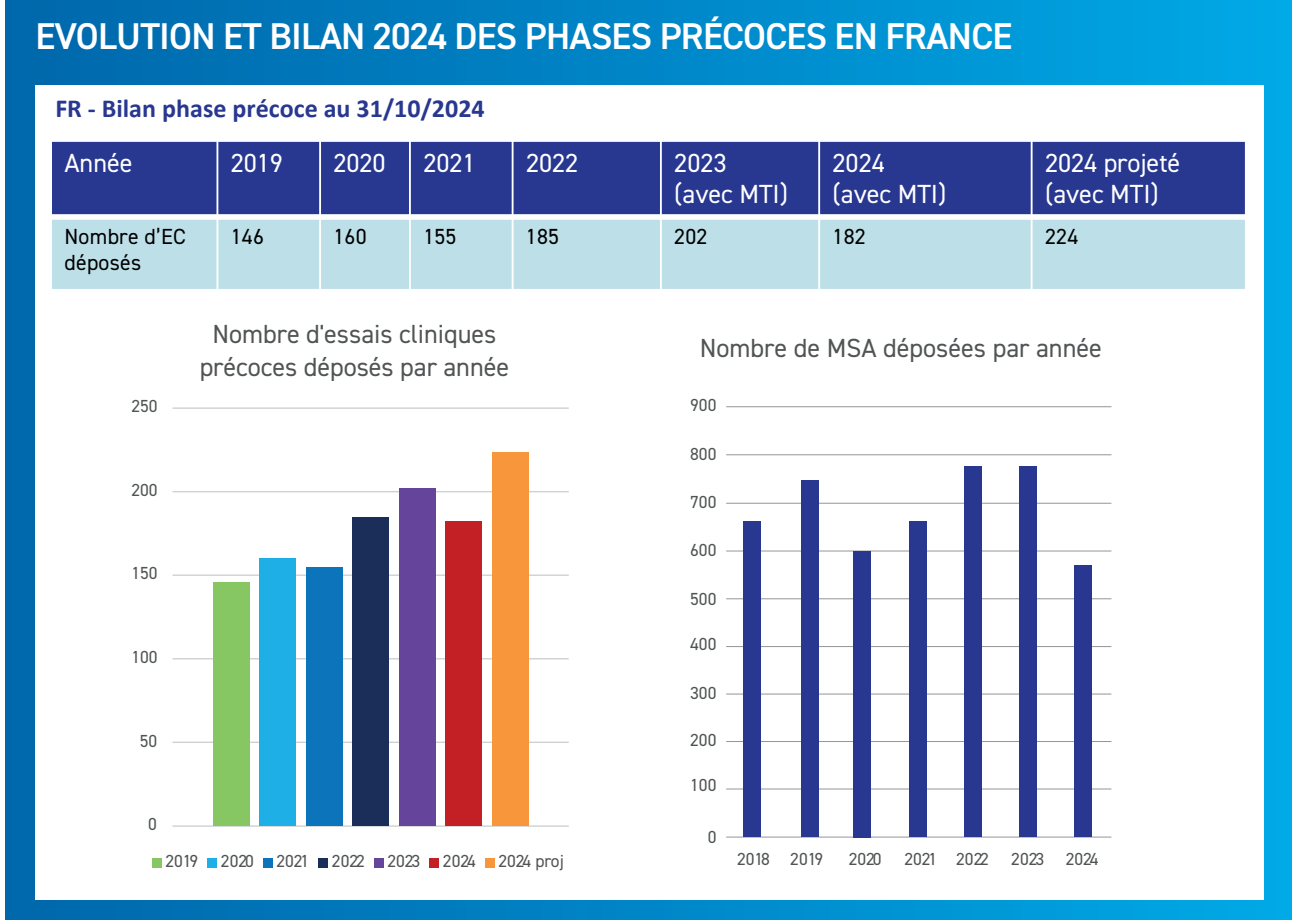
Virginie Rage Andrieu
(Présidente de la Conférence nationale des comités de protection des personnes (CPP))

Les chiffres issus de ActEU, initiative européenne qui se focalise sur l'extraction des données du CTIS (système d'information des essais cliniques dans

l'Union européenne), entre le 31 janvier 2022 et le 30 avril 2024 montrent que :

- environ 5 000 dossiers ont été soumis parmi lesquels 1 400 dossiers de transition et 3 223 demandes initiales d'essais cliniques ;

Figure 3





- la France est en 2^e position sur les essais autorisés, c'est-à-dire les essais qui vont se dérouler en France avec 1 327 essais cliniques, derrière l'Espagne, mais devant la Belgique, l'Allemagne et l'Italie (Figure 4) ;
- parmi tous ces essais, une majorité sont des essais à promotion industrielle, le plus souvent multinationaux ;
- l'oncologie représente le domaine dans lequel le nombre d'essais cliniques (n = 1 124) est le plus important ;
- les délais médians de la soumission à la conclusion ont bien progressé comme le montre la figure 5 avec, pour la partie 1 (évaluation coordonnée), un délai médian

de rendu d'avis de 115 jours, et pour la partie 2 (évaluation distincte par les États membres et les comités d'éthique), un délai médian de rendu d'avis et publication sur le CTIS de 42 jours.

Depuis cette année, les CPP sont largement représentés au niveau européen avec :

- le MedethicsEU, forum des comités d'éthique européens qui se réunit tous les mois et qui travaille sur les problématiques de l'application des règlements européens (procédures et templates) ;

Figure 4

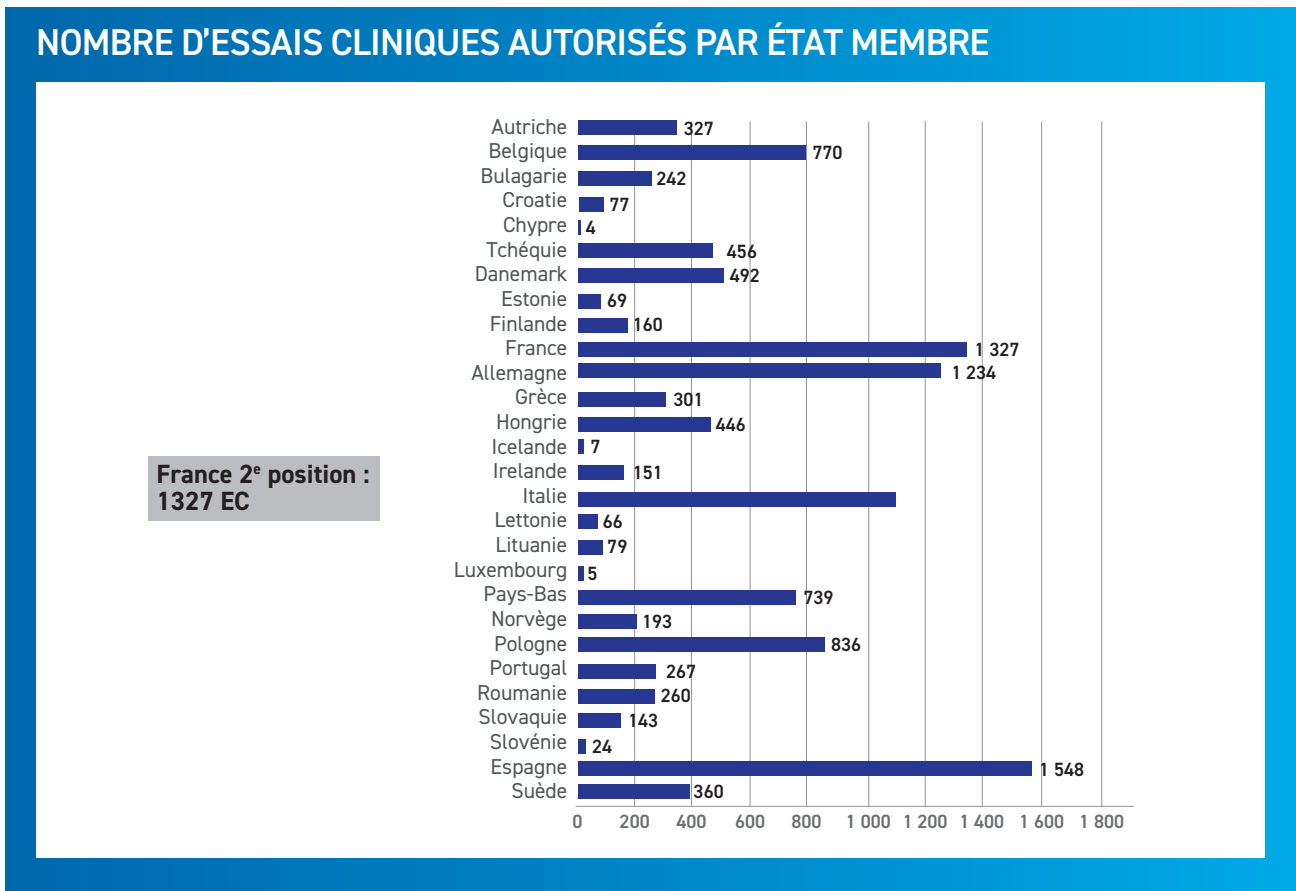
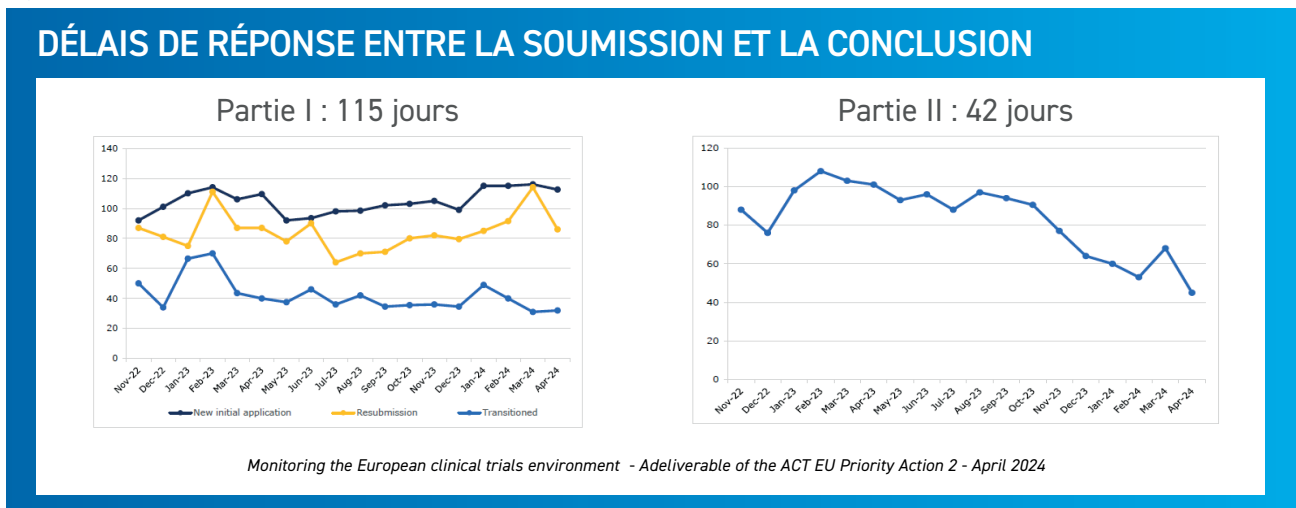


Figure 5





- le CTR Collaborate qui réunit l'ensemble des acteurs pour échanger sur l'application du règlement européen sur les essais cliniques ;
- et le Programme Combine, destiné à mettre en application l'ensemble des trois règlements européens dans le cadre d'études qui concernent les médicaments, les dispositifs médicaux et les DM-Div (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*).

Entre le 1^{er} janvier 2024 et le 9 novembre 2024, le système d'information national, qui regroupe l'ensemble des travaux soumis aux CPP, rapporte un faible pourcentage d'avis défavorables, 217 avis défavorables parmi les 4 000 dossiers déposés, dont 39 dans le domaine de la cancérologie (14 essais à promoteurs institutionnels et 25 à promotion industrielle, et 12 essais de phase précoce). Les principaux motifs d'avis défavorables sont le manque de clarté de la notice d'information, le non-respect des dispositions nationales sur les examens des caractéristiques génétiques, l'absence de signature des deux titulaires de l'autorité parentale pour le suivi

de l'enfant, l'existence d'une assurance se limitant aux seuls dommages corporels résultant de la participation à l'étude et un manque d'information concernant le transfert des données dans des pays tiers. Fluidifier l'évaluation des essais (réduire le nombre de questions et le nombre d'allers-retours) est un des axes importants sur lequel les CPP travaillent actuellement.





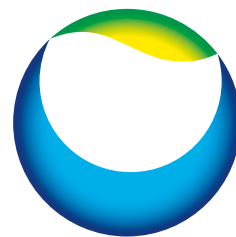
Faire progresser la science et la technologie des ADCs

Nous souhaitons ouvrir de nouvelles perspectives
pour répondre aux besoins les plus importants
dans le cancer.

Passion pour l'Innovation.
Considération pour les Patients.

Pour en savoir plus.
www.daiichi-sankyo.fr

FR/DSC/12/24/0003



Daiichi-Sankyo



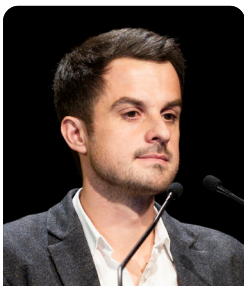
> INTERVENANTS

- **Arnaud Bayle** (Co-fondateur et directeur scientifique de Klinéo) ;
- **Charles Ferté** (Directeur médical et expérience patient de Résilience).

KLINÉO : PERMETTRE À TOUS LES PATIENTS UN ACCÈS A LA RECHERCHE CLINIQUE

Arnaud Bayle (Co-fondateur et directeur scientifique de Klinéo)

Après 2 ans d'existence, une forte adoption de Klinéo par les médecins et les patients est observée sur l'ensemble du territoire français. Klinéo à ce jour référence plus de 2 500 essais (phases I, II et III) et plus de 1 500 professionnels de santé dans plus de 300 centres français (centres experts, centres périphériques, CLIP²) utilisent la solution.



Arnaud BAYLE
KLINÉO

Après le projet pilote mené au DITEP à Gustave Roussy, l'adressage des demandes directes vers d'autres services de phases précoces est désormais possible (centres AP-HP, Clermont-Ferrand et bientôt un nouveau CLIP² à l'Institut Bergonié à Bordeaux et d'autres centres). L'introduction d'innovations basées sur l'IA devrait permettre de faciliter encore davantage la recherche et les inclusions dans les essais cliniques (par exemple le pré-remplissage automatique sur la plateforme des comptes rendus de consultation et de RCP).

AMÉLIORATION DES SOINS AU SERVICE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Charles Ferté (Directeur médical et expérience patient de Résilience)

L'objectif du projet Résilience est d'améliorer la recherche clinique en favorisant la réalisation d'essais cliniques plus



Charles FERTÉ
RÉSILIENCE

courts, plus efficaces et la rapide prise de décision. Résilience, fondé il y a 3 ans, fait de la télésurveillance médicale et bénéficie aujourd'hui d'un remboursement après rendu d'un avis favorable de la HAS.

À ce jour, Résilience a suivi plus de 13 000 patients pris en charge dans plus de 150 centres en France et en Belgique. Grâce à tous les questionnaires envoyés chaque semaine aux patients (avec un taux d'adhérence de 85-86 % à 12 mois), à la technologie et l'organisation mises en place, Résilience a permis d'obtenir en temps réel un nombre très important de données d'efficacité sur les symptômes et de tolérance, qui sont standardisées, quantitatives, longitudinales, adaptées aux effets secondaires de bas grade (effets secondaires de grade 1 et 2 souvent négligés, effets parfois subjectifs) et non biaisées puisque remplies directement par les patients. Ces informations sont partagées en temps réel aux investigateurs et aux sponsors avec une suite d'outils pour les essais cliniques qui :

- concernent l'analyse de la sévérité des PROs (graphes en temps réel calés sur les demandes de la FDA et de l'EMA) et qui sont exportables directement depuis l'application ;
- ont trait à l'histoire naturelle des effets secondaires (délai de survenue, durée, récurrence).

Au-delà des PROs, Résilience génère aussi de nouvelles données standardisées de qualité de vie. En partenariat avec l'EORTC et EuroQoL, Résilience distribue en routine le QLQ-C30 et le EQ-5D-5L à tous les patients inclus dans la base de données et intègre les données digitales de compteurs d'activité (exemple : nombre de pas). Par ailleurs, grâce aux algorithmes de NLP (*Natural Language Processing*), Résilience accélère aussi la structuration des données et le remplissage automatiques de eCRF. Résilience vient de faire l'acquisition de la société Gimli qui, fondée par des médecins, structure les données issues directement des eCRF.

Ensemble, imaginons la médecine de demain



ACTUALISATION SUR L'ORGANISATION DES CENTRES VIS-A-VIS DES PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

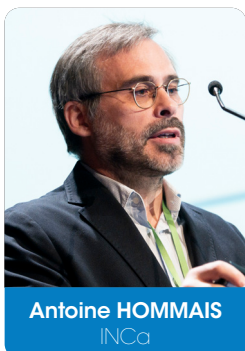
Débat animé par : **Christophe Massard** (Chef du Département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces (DITEP) de Gustave Roussy, Villejuif) et **Benoît You** (Oncologue médical, Hospices civils de Lyon)



> INTERVENANTS

- **Jean-Philippe Metges** (Institut de cancérologie du CHU de Brest et coordinateur médical du Pôle régional de cancérologie Bretagne ARPEGO Network)
- **Nicolas Penel** (Chef du département de cancérologie générale, Oscar Lambret, Lille)

POINT SUR LA NOUVELLE LABELISATION CLIP² 2024-2029 ET ACTUALITÉS INCa PHASES PRÉCOCES



Antoine HOMMAIS
INCa

Antoine Hommais
(Chef de projet, Institut national du cancer)

L'INCa a mené un certain nombre d'initiatives pour améliorer l'accès aux phases précoces, parmi lesquelles la labellisation en plusieurs étapes des CLIP² (2009-2013, 2014-2019 et 2024) et le développement de la stratégie décennale de lutte contre les cancers (2021-2030). Aujourd'hui, la 4^e labellisation achevée en juillet 2024 concerne 16 CLIP² dont 8 avec une activité adulte et pédiatrique et 3 nou-

veaux centres, le CARPEM au sein de l'HEGP, le CLIP² Centre d'innovation thérapeutique en oncohématologie de Strasbourg et le Centre de phases précoces en oncologie adulte PACA EST (Figure 6). Une nouvelle vague, en cours, devrait aboutir à la labellisation de trois centres supplémentaires en début d'année prochaine.

■ UN OUTIL DE VISUALISATION DE L'ACTIVITÉ DES CLIP²

L'INCa a mis en place dans les années 2015-2019 un outil de visualisation de l'activité des CLIP² évaluée à partir d'enquêtes annuelles. Les résultats rapportent un nombre relativement stable d'essais de phase précoce entre 2017 et 2023, mais une augmentation significative du nombre de patients inclus dans les CLIP². L'INCa souhaite à ce jour que les CLIP² renforcent certains axes de leur structuration, en particulier la gouvernance des CLIP² multisites qui témoignent de leur impact locorégional.

Par ailleurs, l'INCa a décidé de renforcer la communication sur cette thématique avec un nouveau site internet INCa spécifique et des pages dédiées à la présentation de chaque CLIP² (spécificités, pathologies d'intérêt, axes stratégiques, contacts).



UN OUTIL D'IDENTIFICATION DES ESSAIS AVEC SCREENING MOLÉCULAIRE

Une autre initiative de l'INCa émanant d'une demande des CLIP² en 2017 est de développer un outil d'identification des essais basé sur le *screening* moléculaire dans l'ensemble des CLIP². Une enquête menée 3 fois par an à partir des données du site *ClinicalTrials.gov* permet d'identifier et de donner des informations sur les nouveaux essais avec *screening* moléculaire, ouverts et fermés au cours de la période. Cet outil est disponible en ligne à l'adresse https://dataviz.e-cancer.fr/ap-p/06-DATAVIZ_SCREEN avec la possibilité de faire des recherches multicritères, de consulter la fiche contact de chaque CLIP² et de s'inscrire pour recevoir les mises à jour par mail.

PARTENARIATS PUBLICS-PRIVÉS ENTRE L'INCa ET LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

L'INCa souhaite aussi promouvoir la réalisation d'essais cliniques académiques qui répondent à des questions spécifiques qui concernent des médicaments innovants, hors des plans de développement menés par les industriels. Le processus encadré par le Comité de déontologie et d'éthique de l'institut se déroule en plusieurs étapes : identification des molécules innovantes par l'industriel et avis des coordina-

teurs des CLIP², appel à projets compétitif ouvert aux CLIP² avec réponse sous forme de lettre d'intention, évaluation et classement des projets par un comité international indépendant, sélection finale des essais par l'INCa puis financement par l'INCa et la Fondation ARC. Ce partenariat a permis à l'INCa de sélectionner 39 projets avec 44 molécules innovantes parmi lesquels 35 ont obtenu un financement dédié.

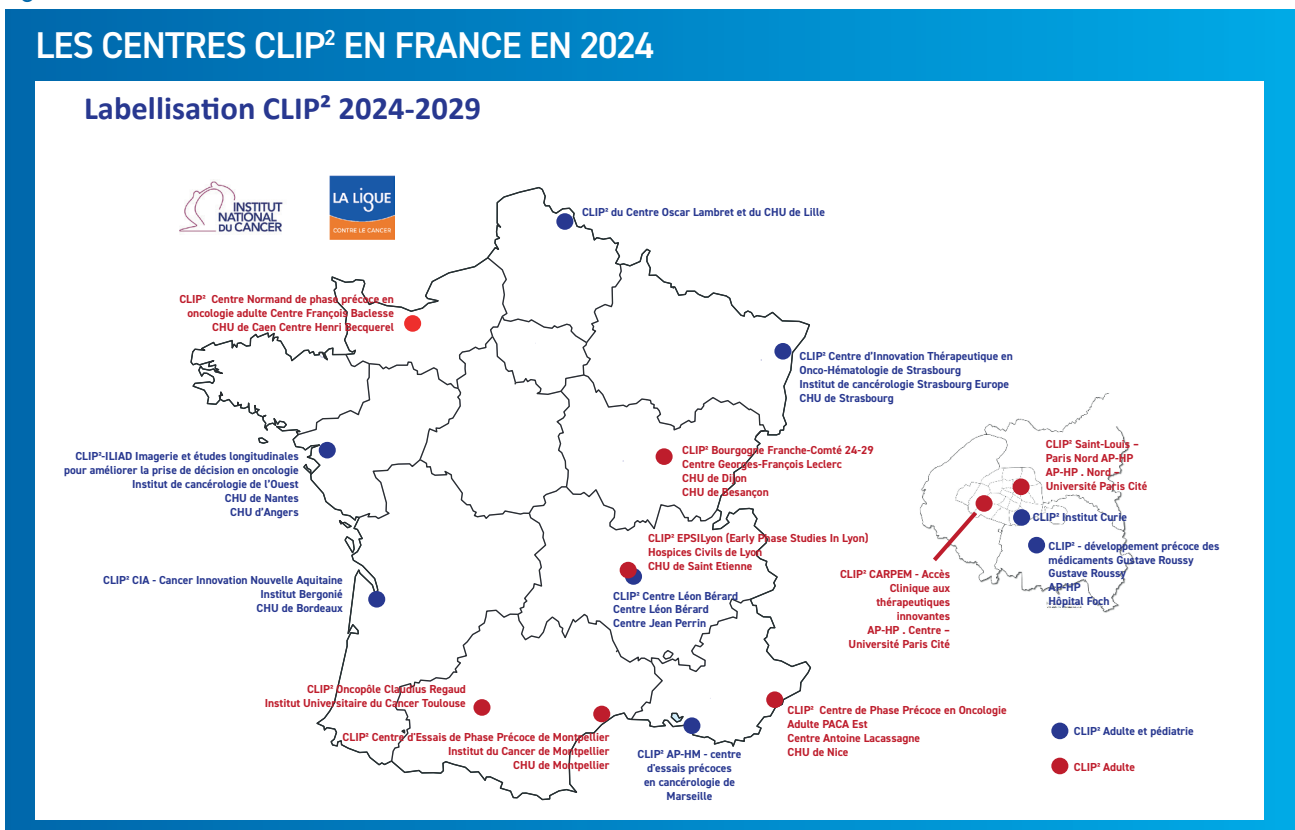
UN NOUVEAU PROGRAMME ACSÉ

Parallèlement à la labellisation et au programme CLIP², l'INCa dans le cadre du lancement de la stratégie décennale de lutte contre le cancer en 2021, a lancé un nouveau programme AcSé (essai multi-bras, multicibles, multi-médicaments) dédié à la lutte contre les cancers de mauvais pronostic.

En juin 2021, un groupe de travail en lien avec la FHF (Fédération hospitalière de France) cancer et UNICANCER a mené une réflexion sur les nouveaux essais AcSé et a proposé un programme qui répond aux questions actuelles posées par la biologie en définissant les anomalies à cibler en priorité avec :

- des essais pouvant être comparatifs et utilisant des combinaisons de molécules si pertinent ;
- un *screening* moléculaire des patients s'appuyant sur les plateformes de l'INCa, le PFMG 2025 et les programmes de *screening* des centres ;

Figure 6





- et la possibilité d'inclure des patients dès la 1^{re} ligne métastatique pour obtenir des réponses meilleures que celles rapportées chez des patients multitraités.

Aujourd'hui, trois essais sont en préparation : un essai dans les cancers MSI (hors cancer colorectal et cancer de l'endomètre), ouvert aux inclusions et mené avec le dostarlimab en partenariat avec GSK, un essai concernant les fusions *EGFR*, mené en partenariat avec Incyte, qui devrait ouvrir prochainement, et un essai se rapportant aux anomalies de HER2, en cours de finalisation.

Dans le futur, les essais AcSé devront concerner un contexte validé par le comité stratégique AcSé avec une molécule fournie par un laboratoire et bénéficier d'un financement dédié.

EXEMPLE DE L'OUEST DE LA FRANCE AVEC ARPEGO



Jean-Philippe
METGES
CHU DE BREST

Jean-Philippe Metges (Institut de cancérologie du CHU de Brest et coordinateur médical du Pôle régional de cancérologie Bretagne ARPEGO Network)

Après la création en 2011 du pôle régional de cancérologie de Bretagne qui regroupe plusieurs structures hospitalo-universitaires, le CHU de Brest, le CEM de Rennes et le CHU de Rennes, un *staff* commun de recherche d'essais précoces et innovants, ARPEGO (Accès à la recherche clinique précoce et innovante en cancérologie dans le Grand Ouest), a été organisé au sein des Pays de la Loire et de la Bretagne. Sa mission était de centraliser, organiser et optimiser les recherches d'essais précoces et innovants en cancérologie pour les patients adultes atteints de tumeurs solides en s'appuyant sur la collaboration de professionnels du Grand Ouest. Au départ, ARPEGO regroupait 10 sites pilotes représentant 46 établissements privés/publics de 4 régions. Aujourd'hui, ce réseau coordonné par JP. Metges, M. Robert et T. Lesimple, s'est considérablement élargi avec la participation de plus de 100 professionnels, oncologues et personnels de recherche clinique du Grand Ouest (Figure 7). Sur un plan pratique, des outils communicants et partagés ont été développés avec la mise en ligne des dossiers des patients susceptibles d'être éligibles à un essai ouvert dans le Grand Ouest et l'organisation d'un *staff* en visioconférence avec l'ensemble des équipes concernées et les attachés de

recherche clinique, favorisant la discussion et les décisions à propos de l'inclusion des patients dans un essai. Entre 2020 (n = 484) et 2023 (n = 850), le nombre de dossiers présentés a considérablement évolué. Cette organisation permet d'identifier des essais adaptés pour certains patients qui présentent par exemple des cancers de mauvais pronostic pour lesquels il n'existe pas ou peu de traitement standard et de leur permettre de bénéficier, via un essai clinique, d'une innovation thérapeutique dès la 1^{re} ligne ou même à des stades plus précoces de la maladie. Dans la pratique, les demandes d'essais proviennent de l'ensemble des centres de la région, privés, publics ou à but non lucratif. Dans certaines situations où un patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique de la région, une recherche d'essai clinique peut être effectuée sur l'ensemble du territoire.

recherche clinique, favorisant la discussion et les décisions à propos de l'inclusion des patients dans un essai. Entre 2020 (n = 484) et 2023 (n = 850), le nombre de dossiers présentés a considérablement évolué. Cette organisation permet d'identifier des essais adaptés pour certains patients qui présentent par exemple des cancers de mauvais pronostic pour lesquels il n'existe pas ou peu de traitement standard et de leur permettre de bénéficier, via un essai clinique, d'une innovation thérapeutique dès la 1^{re} ligne ou même à des stades plus précoces de la maladie. Dans la pratique, les demandes d'essais proviennent de l'ensemble des centres de la région, privés, publics ou à but non lucratif. Dans certaines situations où un patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique de la région, une recherche d'essai clinique peut être effectuée sur l'ensemble du territoire.

CLIP² LILLE ET RÉSEAU D'ADRESSAGE : EXEMPLE DU NORD DE LA FRANCE



Nicolas PENEL
OSCAR LAMBRET,
LILLE

Nicolas Penel (Chef du département de cancérologie générale, Oscar Lambret, Lille)

La création du CGS C2RC devenu en 2020 Alliance Cancer en 2020 a été le premier Groupement de coopération sanitaire (GCS) réunissant un CHRU (CHU de Lille) et un Centre de lutte contre le cancer (Centre Oscar Lambret). Le CLIP² de Lille créé en 2015 au sein d'Alliance Cancer a reçu une quadruple labellisation, enfants (tumeurs solides et hématologie) et adultes (tumeurs solides et hématologie) et inclut chaque année environ 400 patients dans des essais de phase précoce.

■ PATIENTS ADULTES

Le réseau d'adressage des patients couvre un territoire étendu et multisites, les Hauts-de-France et la Normandie, avec des connexions locales avec les CLIP² parisiens et l'Institut Jules Bordet en Belgique. Une nouvelle organisation a été mise en place avec une réunion en visioconférence programmée tous les vendredis de 13h15 à 14h pour étudier précisément l'offre de recherche clinique et répondre à 3 questions :

- le patient est-il éligible ?
- peut-il bénéficier d'un essai clinique localement ?
- en l'absence d'essai clinique sur la région, le médecin adresseur souhaite-t-il un transfert de la fiche vers un site CLIP² parisien ou vers l'Institut Jules Bordet ?



En 2023, parmi les 379 demandes d'essai, un essai clinique a pu être proposé aux médecins adresseurs dans 50 à 60 % des cas localement dans le CLIP² Lille et dans 20 % des autres cas dans les CLIP² parisiens.

Depuis 2015, le réseau de Structuration de l'activité de recherche clinique en cancérologie (StARCC) permet de travailler en réseau avec un grand nombre d'établissements partenaires, publics ou privés. Le réseau StARCC associé au CLIP² Lille envoie une *newsletter* commune au moment de l'ouverture d'un nouvel essai et utilise la base ARCHIMAID développée par ONCONormandie pour obtenir la liste des essais ouverts dans les différents établissements dans les Hauts-de-France et en Haute-Normandie. Des programmes de formations pratiques sont aussi proposés au sein du réseau StARCC, aux ARCs, aux infirmières de recherche clinique et aux médecins sur les différentes pathologies et les contraintes réglementaires de la recherche clinique.

■ PATIENTS ENFANTS ET ADOLESCENTS

La structuration du réseau est différente avec une organisation interrégionale Est-Nord, ENHOPE (Nord-Ouest et Grand Est), nouvellement labellisée en février 2024. Le CLIP² Lille, doté de la certification ITCC « Innovative Therapies for Children with Cancer », est le site de référence pour l'ouverture des essais de phase précoce en pédiatrie.





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



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

IA ET PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE

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



> INTERVENANTS

- **Xavier Alacoque** (Directeur des data de l'IUCT - Oncopole Claudius Regaud, Toulouse) ;
- **Fabrice André** (Directeur de la recherche à Gustave Roussy et directeur de IHU Prism) ;
- **François-Henry Boissel** (Ambassadeur de Nova In Silico) ;
- **Michaël Duruisseaux** (Directeur médical adjoint de l'Institut de cancérologie des HCL, Lyon) ;
- **Franck Le Ouay** (CEO de Lifen).

LE PROJET MEDITWIN : JUMEUX NUMÉRIQUES EN SANTÉ, ÉTAT DES LIEUX ET APPLICATION DANS LE DESIGN DES ESSAIS CLINIQUES



Fabrice ANDRÉ
GUSTAVE ROUSSY

Fabrice André (Directeur de la recherche à Gustave Roussy et directeur de IHU Prism)

Aujourd'hui, les classifications des cancers basées sur l'organe sont très hétérogènes, et une des premières étapes pour aller vers des jumeaux numériques et

le développement de nouveaux médicaments nécessite de reclasser les cancers en fonction de leurs caractéristiques

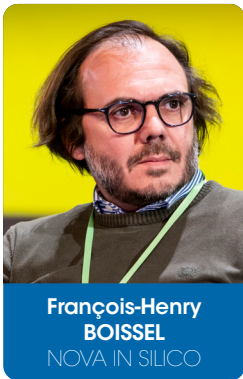
biologiques (Andre F, *et al.*, *Nature* 2024 ; Drillon A, *et al.*, *NEJM* 2018). Cette nouvelle classification a été adoptée par la FDA avec une liste de médicaments approuvés sur la base d'altérations moléculaires, quelle que soit l'origine du cancer (Mosele MF, *et al.*, *Ann Oncol* 2024). Ce nouveau contexte doit maintenant devenir une réalité aussi en Europe, et dans cette optique des recommandations sont élaborées, en particulier par l'ESMO (Mateo J, *et al.*, *Ann Oncol* 2018). Cette nouvelle classification des cancers basée sur leurs caractéristiques biologiques et moléculaires permet d'évoluer vers la médecine personnalisée et d'envisager la création de jumeau d'un patient.

Un jumeau numérique, ou *digital twin*, est un ensemble d'éléments qui reproduisent la situation d'un patient en intégrant les caractéristiques moléculaires, biologiques, anatomopathologiques, radiologiques, cliniques et autres. De nombreuses questions sont à l'étude comme : la construction des cartes de connaissance, leur application et leur questionnement pour le jumeau d'un patient donné et, à moyen terme, l'utilisation d'une IA pour orienter le choix du traitement à partir d'une altération moléculaire pour laquelle il existe peu de connaissances.

Le séquençage réalisé au quotidien donne des résultats de biologie moléculaire qui constituent déjà, à un niveau basique, une forme de jumeau, incomplet, en reproduisant la biologie d'un patient.

La recherche dans le domaine de création de jumeaux numériques doit prendre en compte les progrès réalisés en biologie moléculaire, mener une réflexion sur l'intégration et l'interprétation des multiples dimensions de la biologie dans les bases de données pour construire les cartes de connaissance, et savoir évaluer la qualité des cartes de connaissances. D'autres approches consistent à créer de vrais jumeaux en utilisant des organoïdes de patients pour reproduire le cancer à l'extérieur du patient et identifier, avec des méthodes de *knock-out* de gène, l'altération à cibler et à modéliser.

BRAS SYNTHÉTIQUES : LES DONNÉES SYNTHÉTIQUES SONT-ELLES L'AVENIR DES ESSAIS CLINIQUES ?



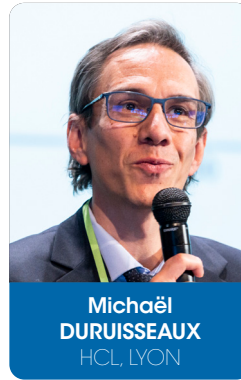
**François-Henry
BOISSEL**
NOVA IN SILICO

François-Henry Boissel
(Ambassadeur de Nova In Silico)
Michaël Duruisseaux (Directeur
médical adjoint de l'Institut de
cancérologie des HCL, Lyon)

Un exemple de l'usage de jumeaux numériques (*digital twins*) et leur application en clinique a été présenté au cours de cette session.

Une collaboration entre deux équipes, l'une de Nova In Silico avec François-Henry Boissel, et l'autre avec le clinicien Michaël Duruisseaux, a été menée afin de créer des jumeaux numériques de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutation de l'*EGFR*, une première mondiale. Le modèle ISELA2 développé dans le cadre d'un essai simulé sur des jumeaux numériques a permis de générer une courbe de survie sans progression et d'aboutir à un *hazard ratio*, un intervalle de confiance et une médiane de survie sans progression similaires à ceux obtenus dans l'essai FLAURA2. Cette première expérience suggère la possibilité dans une situation précise et bien documentée de prédire les données d'un essai qui pourraient changer les pratiques.

Ces outils ne signifient pas pour autant un arrêt des essais cliniques de phase III. Ils pourraient permettre d'affiner les hypothèses statistiques et d'améliorer l'appréciation de la puissance d'un essai de phase III, de pouvoir inclure un nombre moins important de patients et d'être ainsi moins consommateur de ressources humaines et financières. À côté de ces modèles, les essais de phase III conservent tout leur intérêt pour évaluer plus précisée-

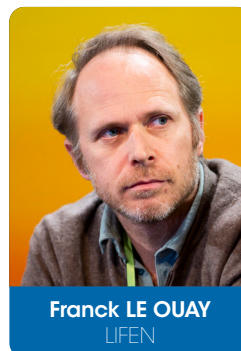


**Michaël
DURUISSEAUX**
HCL, LYON

ment les effets cliniques de différentes approches de traitement, par exemple dans certaines situations particulières comme le traitement des patients porteurs de métastases cérébrales, identifier des mécanismes de résistance biologiques et des profils de résistance, étudier des paramètres pharmacocinétiques et apprécier la tolérance des traitements, notamment sur le long terme.

IA POUR LA STRUCTURATION DES DONNÉES : ACCÉLÉRER LE RECRUTEMENT DANS LES ESSAIS CLINIQUES... EXEMPLE DE L'ANALYSE CONTINUE DES COMPTES RENDUS MÉDICAUX

Franck Le Ouay (CEO de Lifen)



Franck LE OUAY
LIFEN

L'entreprise Lifen, créée il y a presque dix ans, travaille avec environ 800 hôpitaux en France et 20 000 médecins libéraux. Au départ, l'activité basée sur la digitalisation du parcours de soins (envoi des comptes rendus médicaux en digital) a évolué vers la recherche clinique et vise à automatiser le travail des ARCs et colliger les informations dans les CRF et dans les bases de données. Si l'IA le permet, cette démarche pourrait permettre la mise à jour automatique et en temps réel des informations des patients et de mener des essais cliniques à grande échelle, à un moindre coût et avec des centres moins organisés pour la recherche clinique. Plusieurs projets dans ce sens sont initiés parmi lesquels la cohorte virtuelle « LUCC » à Gustave Roussy dans le cancer du poumon dont les inclusions ont débuté en janvier 2024. Moins d'un an après le début de l'étude, ce programme a permis d'obtenir les données structurées de plus de 4 000 patients sur une dizaine de sites.

Xavier Alacoque (Directeur des data de l'IUCT - Oncopole
Claudius Regaud, Toulouse)

La solution apportée par Lifen est un formidable accélérateur sur trois axes majeurs de la recherche clinique, la sélection et le recrutement des cohortes, la consolidation des connaissances scientifiques en temps réel et la consolidation de l'information non structurée. Cette dé-



Xavier ALACOQUE
IUCT-ONCOPOLE,
TOULOUSE

marche de Lifen nécessite le recours à des experts humains qui ont la connaissance du terrain et des traitements pour développer et optimiser le modèle, et réaliser l'apprentissage supervisé qui constitue une étape fondamentale. Dans la pratique, chaque *use case* ou cas clinique utilisé qui se rapporte à un cancer ORL mobilise des experts

du domaine, clinicien, méthodologiste, pour interpréter, superviser et valider chaque situation avec la mise en place de procédures d'assurance qualité sur la donnée et sur la qualification de l'IA et des algorithmes entraînés. Ces modèles d'IA doivent être considérés comme des outils d'aide à la décision avec une utilisation qui n'est pas complètement automatisée et qui implique une supervision par des experts. La validation de ces modèles suit un certain nombre de procédures et de recommandations dictées par l'ANSSI (Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information). L'outil créé par Lifen a déjà permis d'aboutir à une base de données conséquente qui contient les caractéristiques cliniques,

tumorales et l'évolution sous traitement de patients atteints d'un cancer ORL et pris en charge au sein de l'IUCT de Toulouse.

Le circuit humain et le manque de données par domaine sont les principales limites rencontrées actuellement pour développer ce programme.





SESSION DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE : CAS PRATIQUES DE NOUVEAUX *DESIGNS* DE PHASES PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE ADULTE ET PÉDIATRIQUE

Modération : **David Pérol** (Directeur de la recherche clinique et de l'innovation, Centre Léon Bérard, Lyon) et **Xavier Paoletti** (Directeur de la recherche clinique de l'Institut Curie, Paris)



> INTERVENANTS

- **Lucie Biard** (MCU-PH de biostatistique à l'AP-HP hôpital Saint-Louis - INSERM service de biostatistique et d'information médicale, Paris) ;
- **Xavier Paoletti** (Directeur de la recherche clinique de l'Institut Curie, Paris).

CAS PRATIQUE PHASE I PÉDIATRIQUE

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

Même si la pédiatrie est un domaine thérapeutique dans lequel les molécules en développement ne sont pas nombreuses, c'est un champ extrêmement actif, très organisé au niveau national et international, qui déploie des efforts importants pour développer des approches innovantes et de nouvelles méthodologies de recherche clinique.

■ LES ESSAIS DE PHASE I EN PÉDIATRIE : UN ESSAI POUR LE SOIN

Les nouveaux traitements développés chez l'enfant ont le plus souvent été déjà évalués dans des études de



Xavier PAOLETTI
INSTITUT CURIE

phase I et II chez l'adulte. Il s'agit donc de molécules pour lesquelles un certain nombre d'éléments de preuves sont déjà disponibles. En 2012, une revue des thérapies ciblées disponibles a montré que dans plus de 80 % des cas, la MTD de l'enfant ajustée sur le poids était proche de celle des adultes (Paoletti P, *EJC* 2013).

Ces données ont confirmé l'absence d'intérêt de réaliser des études d'escalade de doses chez l'enfant quand les données sont déjà disponibles chez l'adulte. En revanche, la principale différence qui existe entre les adultes et les enfants est la biologie des cancers et l'activité des molécules. Chez l'enfant, les études de recherche de doses ne semblent donc pas nécessaires et il est conseillé d'utiliser la dose validée chez l'adulte et d'envisager éventuellement un palier de dose inférieur à 80 %. Les priorités des essais menés en pédiatrie sont de disposer de critères d'inclusion larges qui permettent d'inclure le plus grand nombre de patients et de mener une analyse intransigeante de l'activité du traitement (Geoerger B, *et al.*, *Nature Med* 2023).



Les altérations moléculaires identifiées dans les cancers de l'enfant ont souvent de faibles prévalences et la mise en place de plateformes d'essais pour pouvoir proposer plusieurs molécules ciblées en fonction des altérations détectées est importante. L'essai ESMART, remarquable, mené par G. Vassal et B. Georger a été le premier essai panier avec des analyses bayésiennes d'une méthodologie adaptée (Figure 7). Cette démarche consiste à traiter les dix premiers patients à la dose maximum tolérée chez l'adulte et à analyser la réponse au traitement, laquelle permet d'envisager ou non la création d'une cohorte d'expansion construite comme un schéma de phase II.

Les plateformes d'essais sont un magnifique accélérateur qui permet de lancer rapidement de nouveaux bras de traitement, d'améliorer le transfert, l'organisation et la solidité de la recherche et d'accroître la visibilité de la recherche clinique pédiatrique (Bautista F, *et al.*, *J Clin Oncol* 2021).

■ UNE EXPÉRIENCE CONCLUANTE DANS LES GLIOMES DE HAUT GRADE EN RÉCIDIVE APRÈS IRRADIATION

Les résultats en faveur de l'utilisation d'un nouveau médicament radiosensibilisant, le ASI-DNA, et son activité observée chez les adultes dans les gliomes de haut grade en récurrence après irradiation, ont conduit à

l'élaboration d'un plan de développement spécifique chez l'enfant. Le protocole prévoyait d'inclure 10 patients à la dose recommandée chez l'adulte et d'évaluer l'activité avec un design adaptatif et trois situations (Bird N, *et al.*, *JAMA network open* 2024 ; Doz F, *et al.*, *Neuro Oncol* 2024) :

- pas d'activité chez plus de 80 % des patients : pas de poursuite du développement ;
- activité élevée (survie sans progression à 6 mois \geq 80 %) : poursuite du développement dans une cohorte d'expansion monobras (+ 20 patients) ;
- activité intermédiaire : poursuite du développement dans une étude randomisée avec deux bras de traitement, radiothérapie seule ou associée à l'ASI DNA, ce plan de développement permettant d'envisager une randomisation quand elle semble nécessaire.

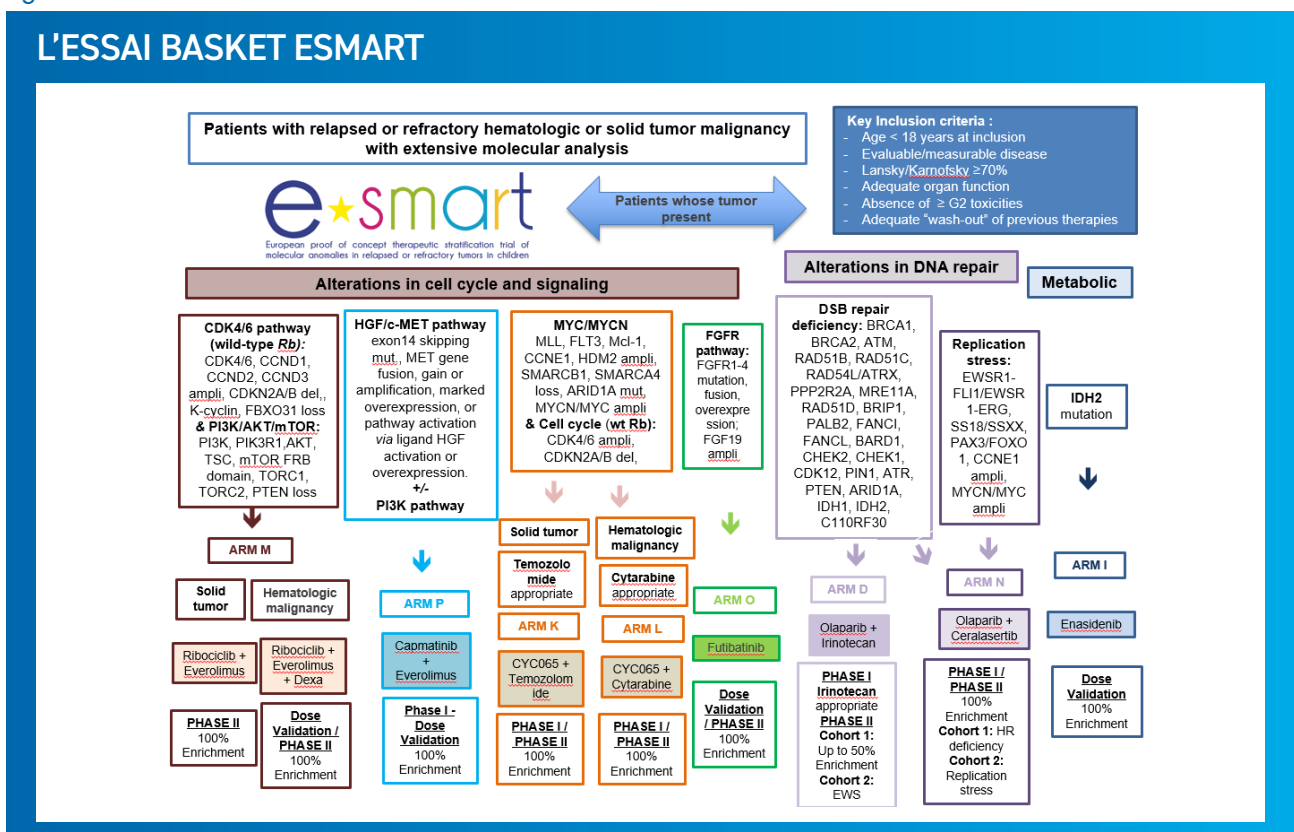
CAS PRATIQUE PHASE I ADULTE

Lucie Biard (MCU-PH de biostatistique à l'AP-HP hôpital Saint-Louis - INSERM service de biostatistique et d'information médicale, Paris)

■ EXEMPLE DE LA SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ DANS LES ESSAIS DE PHASE II ET DES PHASES PRÉCOCES (SIMPLE BRAS)

En cancérologie, l'objectif des études de phase II est de poursuivre l'optimisation des doses et d'évaluer les effets

Figure 7





Lucie BIARD
AP-HP - INSERM

d'un traitement en termes d'efficacité et de tolérance, et dans certains cas, d'observer ces mêmes effets dans des populations différentes ou avec des combinaisons thérapeutiques. Généralement, les protocoles d'essais de phase II contiennent des règles planifiées au départ d'arrêts du traitement pour toxicité avec deux types

d'approches :

- une approche concomitante où l'étude évalue des co-critères principaux d'efficacité et de toxicité ;
- et une approche séquentielle *safety lead-in* (SLI), de plus en plus utilisée, avec une première étape d'évaluation de la toxicité auprès d'un petit nombre de patients, établie comme critère principal, suivie de l'évaluation de l'efficacité (Paller JC, *et al.*, *J Clin Res* 2014). Cette première étape de SLI permet de vérifier l'absence de surtoxicité. Il existe ensuite une possibilité de *roll-over* des patients SLI dans le schéma de phase II.

Le SLI est une approche risquée qui détermine une déci-

sion d'arrêt ou de poursuite d'un essai sur les données d'un faible nombre de patients, 6 patients (1 dose) ou 12 patients (2 doses). Avec 1 ou plusieurs paliers de dose, il existe une augmentation du risque d'erreur (faux positifs, faux négatifs) avec la possibilité d'arrêter l'étude à tort alors que la drogue n'est pas toxique ou au contraire de poursuivre l'essai alors que la drogue est toxique.

De ce fait, l'approche concomitante est peut-être préférable en intégrant les risques d'erreurs sur la tolérance, et permettant d'évaluer dans un même temps la toxicité et l'efficacité (Thall PF, *et al.*, *J Clin Oncol* 1996 ; Ivanova A, *et al.*, *Biometrics* 2005 ; Bryant J, Day R, *Biometrics* 1995 ; Zhou H, *et al.*, *Stat Med* 2017 ; Lin R, *et al.*, *J Natl Cancer Inst* 2020 ; Zhao Y, *et al.*, *Stat Biopharm Res* 2022 ; Muller G, *et al.*, *Stat Biopharm Res* 2024). Dans ce type d'approche, les schémas de phase II utilisent des co-critères principaux d'efficacité et de tolérance avec :

- un monitoring continu de la toxicité en *add-on* du schéma usuel d'évaluation de l'efficacité ;
- et/ou des analyses d'efficacité et de toxicité (schémas simple bras en 2 étapes, randomisés).





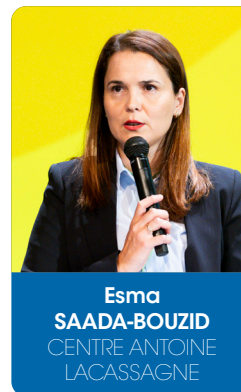
COMMENT ACCÉLÉRER LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE EN 2025 ?

Débat animé par : **Jean-Pierre Delord** (Directeur général de l'Oncopole Claudius Regaud, IUCT, Toulouse) et **Esma Saada-Bouzid** (Cheffe de l'Unité phases précoces et directrice du Laboratoire de recherche translationnelle en oncologie - Centre Antoine Lacassagne, Nice)



> INTERVENANTS

- **Charles-Emmanuel Barthélemy** (Adjoint à la sous-directrice politique des produits de santé et qualité des pratiques et recherches biomédicales de la Direction générale de la santé - DGS) ;
- **Valérie Denux** (Directrice Europe et innovation, ANSM) ;
- **Laure Guéroult-Accolas** (Patiente et fondatrice de Patients en Réseau) ;
- **Benoît Labarthe** (Co-lead du projet « Accélérer la recherche clinique » et responsable recherche et transfert de l'innovation à l'Agence innovation en santé - AIS) ;
- **Pierre Letêcheur** (Directeur des opérations cliniques oncologie France, AstraZeneca) ;
- **David Pérol** (Directeur du CNRIPH - Commission nationale pour la recherche impliquant la personne humaine).



Esma SAADA-BOUZID
CENTRE ANTOINE LACASSAGNE

existe en France un écosystème de recherche dynamique et collaboratif avec des organisations et des structurations au niveau du territoire et des initiatives qui sont phares, parmi lesquelles les CLIP² et la démarche de la-bellisation, le SCOPP, le Plan France Génomique, le maillage du territoire avec les Centres de

lutte contre le cancer et l'existence d'UNICANCER. La qualité des données, les travaux de recherche et la visibilité de certains *leaders* d'opinion en France sont reconnus à l'échelle internationale.

LA VISION DES INVESTIGATEURS ET DES CLIP²

Esma Saada-Bouzid (Cheffe de l'Unité phases précoces et directrice du Laboratoire de recherche translationnelle en oncologie - Centre Antoine Lacassagne, Nice)

Les investigateurs jouent un rôle fondamental dans la vie de la recherche clinique et translationnelle et il est important que la qualité de leur travail soit conservée et que leur engagement soit renforcé et mieux valorisé. Il

En revanche, les freins administratifs et bureaucratiques sont importants. Même si la dématérialisation constitue une véritable avancée, il faudrait résoudre la question de l'utilisation de ressources humaines hyper-qualifiées pour de simples activités administratives, dans une concurrence mondiale beaucoup plus efficace, semble-t-il, que nous sur ces questions.

Il existe aussi un problème de coordination entre les différentes instances. Il serait intéressant que chaque centre fasse son propre bilan partagé avec les promoteurs académiques, les académiques et les autorités afin d'identifier les questions spécifiques qui se posent.



Par exemple, reprendre tous les essais de phase I qui ont été soumis à l'ANSM et identifier une ou deux actions prioritaires qui permettraient de fluidifier un maximum de situations.

Indépendamment des autorités, des difficultés importantes sont rapportées par les CRO, en partie liées au *turn-over* majeur au sein de ces institutions, qui expliquent le délai observé entre l'activation d'un essai et l'inclusion du premier patient. Le manque de financement et l'accès limité aux technologies innovantes, notamment au niveau d'AURAGEN et de SEQUOIA, interfère aussi avec la faisabilité des essais cliniques. La pression exercée par les industriels pour réduire le coût et accélérer le déroulement des essais cliniques induit des contraintes supplémentaires sur les investigateurs et leurs équipes, lesquels doivent déployer une énergie importante pour activer des essais complexes et au final ne réussir à inclure que quelques patients dans les délais impartis.

Des programmes européens de formation destinés aux investigateurs comme, par exemple, MCCR Workshop, sont proposés sur la méthodologie des essais cliniques.

La faisabilité de la recherche académique devient de plus en plus difficile du fait de la complexité administrative, organisationnelle et financière et elle nécessiterait un travail de simplification de la recherche clinique appliqué à tous les essais et en particulier aux phases précoces.

LA VISION DES INDUSTRIELS

Pierre Letêcheur (Directeur des opérations cliniques oncologie France, AstraZeneca)

À ce jour, l'ensemble des industriels partagent le même point de vue sur les efforts de simplification à réaliser pour optimiser la recherche clinique en France sur 3 axes :

- l'accès des patients aux essais cliniques. Des initiatives sont menées en ce sens, par exemple les plateformes d'information sur les essais cliniques ;
- la simplification des protocoles au niveau des industriels (protocoles souvent trop complexes, multiplicité des examens complémentaires, formulaires de consentement éclairé et des RGPD), et des centres (contractualisation) ;
- la réévaluation des délais réglementaires dans les différents pays européens.

Favoriser et augmenter les possibilités de *Fast-Track* serait une opportunité à envisager en identifiant précisément le type d'étude qui pourrait en bénéficier : par



Pierre LETÊCHEUR
ASTRAZENECA

exemple, certaines études de phase précoce, les études pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique et les études menées dans les maladies rares ou avec des médicaments de thérapie innovante. Le but d'un *Fast-Track*, comme réalisé dans certains pays, est de disposer d'un délai de 120 jours

entre le dépôt du dossier de soumission et l'inclusion du premier patient. Mais cette procédure implique de l'anticipation, une organisation des centres qui permette de démarrer l'essai rapidement, une fluidification du circuit avec les pharmacies hospitalières et une évolution de la réglementation.

Le partenariat essentiel entre les industriels, les autorités de santé et les centres de recherche est indispensable pour faire progresser la recherche clinique.

LA VISION DE L'AIS

Benoît Labarthe (Co-lead du projet « Accélérer la recherche clinique » et



Benoît LABARTHE
AIS

responsable recherche et transfert de l'innovation à l'Agence innovation en santé - AIS)

L'AIS, créée il y a deux ans, a différentes missions parmi lesquelles l'axe prioritaire de l'accélération de la recherche

clinique. Dans cette optique, des groupes de travail ont été mis en place avec l'ensemble des acteurs concernés, agences, industriels, patients, éditeurs de logiciels, CRO... pour travailler sur différents programmes parmi lesquels :

- **un COPIL Recherche clinique** qui a réuni l'ensemble des ministères concernés (Recherche, Santé, Industrie) et qui a permis d'envisager les priorités et les initiatives à développer pour accélérer la recherche clinique et avoir des produits qui arrivent en toute sécurité chez les médecins ;
- **les nouvelles méthodologies de recherche clinique** pour l'évaluation des médicaments, dispositifs médicaux et services ont fait l'objet d'un travail important avec l'élaboration de différents livrables, disponibles en ligne sur le site de l'AIS, et l'organisation d'un colloque international le 24 juin dernier autour des nouveaux usages en termes de méthodologies de recherche clinique (bras synthétiques, cohortes augmentées,



jumeaux numériques, essais *in silico*...) auquel ont assisté des membres de la FDA et de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Dans cette même optique, une charte de coopération entre la HAS et l'IAS sur l'évaluation et l'usage des nouveaux outils et méthodologies a été signée ;

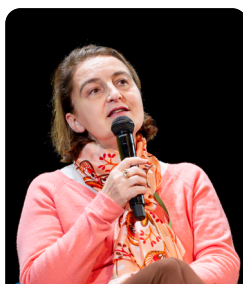
- **un projet de loi concernant la simplification des processus pour la circulation des échantillons biologiques** est en cours de réflexion avec les ministères concernés ;
- **démarche-patient et digitalisation.** Deux *workshops* organisés en 2024 avec la participation d'acteurs d'horizons différents (industriels, ministères, agences, etc.) ont permis d'aboutir à 58 propositions autour de 4 thématiques principales : la circulation de l'information, les outils, les expertises et programmes de formation ainsi que les réglementations actuelles et leur évolution dans le futur. Sur cette question, l'ANSM, qui coordonne le Plan Santé France 2030 a mobilisé un financement de 8 millions d'euros.

LA VISION DE L'ANSM

Valérie Denux (Directrice Europe et innovation, ANSM)

L'ANSM est très présente et très dynamique, en particulier dans les groupes de travail européens impliqués pour :

- maintenir la France à un haut niveau de compétences en interaction avec des pays européens pour rechercher des parts de marché en matière de recherche clinique de phase précoce, et avoir la capacité d'évaluer environ 300 études par an ;
- contribuer à l'échelle européenne à une simplification réglementaire et à une revue du système IVDR. Ces aspects de simplification visent à moyen et long terme à quitter les démarches et décisions pays par pays et à privilégier le multinational, par exemple l'élaboration d'un avis scientifique commun dans le cadre d'une demande de dépôt d'un essai clinique dans trois pays. Sur la question des délais, comme évoqué plus haut, il faudrait éviter que les agences des différents pays européens se mettent en concurrence, qu'elles se mettent d'accord sur certaines modalités, par exemple le *Fast-Track* et les études concernées, et qu'elles envisagent un partage des tâches sur un dossier ;
- revoir et évaluer les critères attendus et les nouvelles méthodologies d'essais cliniques ;
- utiliser les données de vie réelle dont un certain nombre ne sont pas utilisées, améliorer la collecte des



Valérie DENUX
ANSM

données, leur entreposage et leur accès. Par ailleurs, l'ANSM souhaiterait avoir accès à ces données pour pouvoir *challenger* les informations apportées par les laboratoires et favoriser la réalisation d'études complémentaires, par exemple sur des populations différentes (pédiatrie, gériatrie).

LA VISION DU CLINICIEN ET DU CNRIPH



David PÉROL
CNRIPH

David Pérol (Directeur du CNRIPH - Commission nationale pour la recherche impliquant la personne humaine)

Les CPP ont vu leur champ de compétences s'élargir ces dernières années et leur tâche se complexifier avec l'approbation du règlement européen, les modifications réglementaires sur le traitement des données, la gestion des échantillons biologiques, et la sophistication croissante des plans expérimentaux.

La CNRIPH est une commission dont les missions fixées par le code de la santé publique visent à assurer l'harmonisation et la coordination du fonctionnement des CPP, leur formation et leur évaluation.

Bien que cette commission dispose de moyens limités (pas d'entité juridique propre, pas de budget propre, pas de locaux) et d'une autonomie relative (sous l'autorité de la Direction générale de la Santé), elle travaille sur différentes questions qui se posent au sein des CPP. Par exemple l'analyse quantitative des avis défavorables (294/3384) des CPP sur les demandes initiales dont 107 concernaient des essais en oncologie, montre que ces avis ne sont pas toujours liés à la balance bénéfico-risque ou à l'évaluation éthique pure des dossiers, mais se rapportent parfois à l'accès et au circuit des données, aux problématiques de RGPD, les demandes d'information et de consentement et à la méthodologie. Une analyse qualitative de chacun de ces dossiers est prévue.

Dans le futur, les CPP ne devraient pas signifier de refus direct sans demande de complément d'information et des directives claires devront être émises auprès des CPP afin d'harmoniser le rendu des avis défavorables et les modalités de recours. Une formation certifiante, peut-être obligatoire, pourrait être demandée aux responsables administratifs des CPP ; par ailleurs, une démarche Qualité pourrait être envisagée par les CPP volontaires à l'aide d'auto-évaluations et d'évaluations croisées.



LA VISION DE LA DGS

Charles-Emmanuel Barthélemy (Adjoint à la sous-directrice politique des produits de santé et qualité des pratiques et recherches biomédicales de la Direction générale de la Santé - DGS)



Charles-Emmanuel BARTHÉLEMY
DGS

La mission des CPP consiste à examiner les aspects éthiques des protocoles, incluant les consentements éclairés, la pertinence de la recherche et l'évaluation des risques pour les patients. Globalement, les délais moyens d'autorisation des essais cliniques pour la France tendent à s'améliorer puisque 99,5 % des dossiers sont évalués

par les CPP dans les délais réglementaires européens. Des groupes de travail spécifiques se sont constitués au cours de ces dernières années avec les différents acteurs concernés, parmi lesquels un groupe initié par la DGS qui travaille sur les aspects réglementaires de la recherche clinique et un autre groupe avec l'ANSM et d'autres professionnels impliqués dans les *Fast-Tracks*. D'autres thématiques sont ou seront discutées, comme par exemple la question des molécules prometteuses et des maladies dont le pronostic est sévère et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique, la simplification de la recherche clinique, la diminution des délais d'inclusion des patients et le recours aux outils numériques. Le but est d'accélérer la délivrance de l'autorisation tout en respectant des standards éthiques élevés et de réduire les délais moyens d'inclusion des patients. Il faut aussi souligner le travail effectué avec la délégation du numérique en santé sur la création d'une plateforme qui recense les essais cliniques et les avancées réalisées sur les bonnes pratiques d'évaluation des CPP au cours des réunions organisées avec l'ANSM et les CPP. Autant d'actions qui témoignent de l'ambition collective des acteurs impliqués dans la recherche clinique pour la montée en compétence et la modernisation de la recherche.

LA VISION DES PATIENTS

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

Toutes ces présentations témoignent de l'intérêt de tous à vouloir faire progresser la recherche clinique en France. Cependant, l'accès en France des patients

à un certain nombre d'essais cliniques internationaux et à différents médicaments reste problématique : environ 30 % des médicaments disposant d'une AMM européenne n'ont pas de droit d'accès en droit commun en France. Cette situation montre que certaines options thérapeutiques ne sont pas accessibles aux patients pris en charge en France et signifie une perte potentielle de chance pour certains patients.

Dans le domaine de la recherche clinique, le rôle des associations de patients est d'assurer auprès des patients un relais d'information utile et fiable sur les essais cliniques. Par exemple expliquer aux patients que dans un essai de phase précoce, tous les patients sont traités par la molécule innovante, et que dans les phases III, il y a plusieurs bras de traitement avec un bras expérimental et un bras contrôle ou encore aider les patients à comprendre les avantages et les risques de ces essais cliniques et la question scientifique qui est posée.



Laure GUÉROULT-ACCOLAS
PATIENTS EN RÉSEAU

Les nouvelles méthodologies, le recrutement des patients dans les essais qui se complexifie avec la segmentation croissante des cancers et les critères d'inclusion parfois exigeants, la centralisation de certains essais cliniques et notamment des phases précoces dans les CLIP², le maillage territorial, les plateformes d'information sur les

essais cliniques et l'information des patients sont des enjeux majeurs pour augmenter le recrutement des patients et être plus équitable dans la recherche clinique. L'accès et le financement du *testing* est une autre question importante qui se pose en France pour l'accès aux essais cliniques mais aussi pour l'accès à un certain nombre de molécules. Le droit pour les patients hors critères d'inclusion (par exemple patients âgés, métastases cérébrales) de recevoir un traitement expérimental dans le cadre de cohortes compassionnelles avec la possibilité d'obtenir des données de vie réelle est une autre thématique à discuter.



TRAITEMENTS LOCAUX ET PHASES PRÉCOCES

Modération : **Christophe Le Tourneau** (Chef du département d'essais cliniques précoces de l'Institut Curie, Paris)



> INTERVENANTS

- **Eric Deutsch** (Chef du département radiothérapie, Gustave Roussy, Villejuif) ;
- **Louis Kayitalire** (Directeur médical de Nanobiotix).

LA RADIOTHÉRAPIE FLASH À HAUT DÉBIT : UNE NOUVELLE MODALITÉ DE RADIOTHÉRAPIE

Eric Deutsch (Chef du département radiothérapie, Gustave Roussy, Villejuif)

La radiothérapie Flash à haut débit, qui consiste à délivrer une irradiation avec un débit de dose très élevé (150 grays/seconde), semble induire moins de séquelles sans modifier l'effet antitumoral de la radiothérapie conventionnelle et suscite beaucoup d'intérêt. Cette nouvelle modalité de radiothérapie, réalisée avec l'appareil *Flash-Knife*, fait l'objet d'un développement spécifique à Gustave Roussy qui vise à développer une nouvelle machine dans le cadre de la nouvelle réglementation MDR (*Medical Device Regulation*) qui impose l'acquisition de données prospectives comme pour le cas d'un nouveau médicament.

Développer un *device* et obtenir un marquage CE nécessite plusieurs étapes réglementaires et des échanges avec les agences que sont l'Autorité de sûreté nucléaire et l'ANSM (Figure 8). Une autorisation a été délivrée



Eric DEUTSCH
GUSTAVE ROUSSY

pour utiliser la machine à des fins de développement chez la souris et *in vitro*. Une nouvelle autorisation sera ensuite nécessaire pour mettre en place un essai clinique qui vise à obtenir un marquage CE, lequel permettra d'envisager un essai à plus large échelle. Il est prévu que l'essai clinique soit réalisé avec

une irradiation superficielle chez des patients atteints de cancers cutanés et de comparer ses effets, en particulier en termes de tolérance (critère principal), à ceux d'une radiothérapie conventionnelle.

Un financement par la BPI a été alloué pour un deuxième projet, FLASH-DEEP, pour l'irradiation de tumeurs profondes.

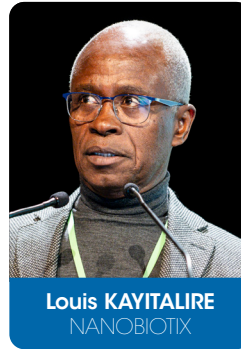
Cette nouvelle modalité de radiothérapie qui pourrait constituer une grande avancée en radiothérapie pose de nombreuses questions : comment définir cette nouvelle modalité de radiothérapie ? *Quid* de sa standardisation vis-à-vis des agences réglementaires ? *Quid* de co-développements avec un industriel qui a besoin de données cliniques pour avoir un marquage CE, situation finalement assez proche de celle des essais précoces ? Comment démontrer ses effets et quelles conditions de développement clinique précoce envisager sans prise de risque pour les patients ?



UNE NOUVELLE STRATÉGIE DE NANOPARTICULES POUR AUGMENTER L'EFFICACITÉ DE LA RADIOTHÉRAPIE

Louis Kayitalire (Directeur médical de Nanobiotix)

Le NBTXR3 développé par Nanobiotix est une particule, c'est-à-dire une structure de petite taille qui, injectée en grandes quantités, peut diffuser passivement ou activement vers la tumeur à partir de l'endroit où elle est injectée. En cours d'évaluation chez l'homme, ce produit, à l'aide



Louis KAYITALIRE
NANOBIOTIX

d'une seule injection, vise à augmenter le potentiel énergétique de la radiothérapie (Figure 9).

Les essais pré-cliniques ont suggéré une augmentation très importante de l'efficacité de la radiothérapie post-injection de NBTXR3. Un essai a été mené avec succès en France chez des patients atteint d'un sarcome des tissus mous avec des ré-

Figure 8

DE NOMBREUSES ÉTAPES RÉGLEMENTAIRES

Regulatory difficulties and ... solutions!



Step 1:

→ Authorization from the French Nuclear Safety Authority (ASN) for use in research (Sept 2023)

→ Has allowed/allows:

- Installation,
- Testing and commissioning,
- Research: radiobiology, exhaustive characterisation of the beam



Step 2 - still in progress:

→ Authorization **pending** with the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM)

→ Must approve the clinical trial



Step 3:

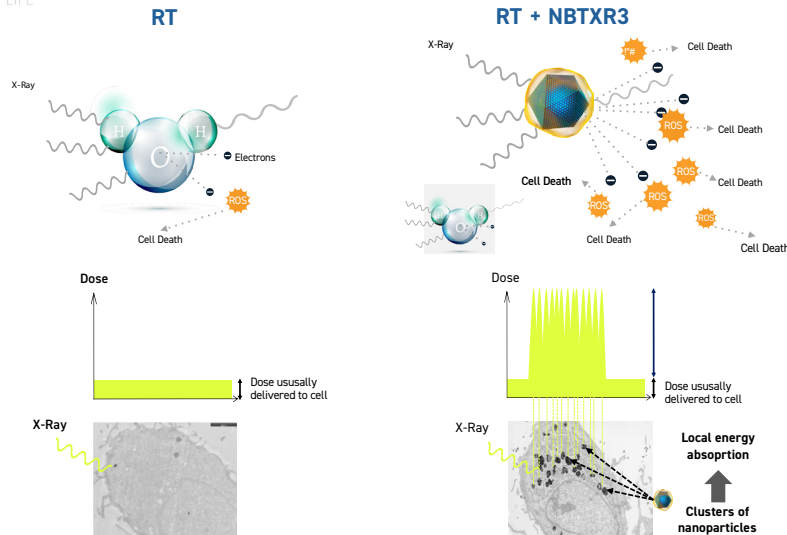
→ application to obtain an Authorization from the French Nuclear Safety Authority for clinical use

Figure 9

NBTXR3 : UNE PARTICULE POUR AUGMENTER LES EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE



NBTXR3 Radio-enhancement





sultats qui ont montré un doublement du taux de réponse pathologique complète par rapport à la radiothérapie seule (Figure 10). Plusieurs séries de phase I ont été initiées ensuite dans différentes indications parmi lesquelles les tumeurs de la tête et du cou localement avancées avec un taux de réponse objective de 80 % et une médiane de survie globale évaluée à 18 mois.

Un certain nombre de spécificités ont été rencontrées pour les phases précoces évaluant ce produit :

- quelle dose évaluer et comment pratiquer l'escalade de dose ? Pour répondre à cette question, les doses ont été déterminées en fonction du volume de la tumeur ;
- un produit qui doit être injecté dans la tumeur nécessite le geste d'un expert et la présence d'une équipe multidisciplinaire composée d'un chirurgien, d'un radiologue interventionnel, d'un radiothérapeute et d'un oncologue ;

- comment être sûr que l'injection est bien faite ? Des simulations sont réalisées en amont pour déterminer et illustrer les endroits où l'injection peut être réalisée. Une fois le produit injecté, le modèle illustre, à l'aide de différentes couleurs, les zones tumorales et la diffusion du produit. Le suivi repose sur des scanners (produit radio-opaque) réalisés juste après puis à distance de l'injection (Hoffmann C, et al., Eur J Cancer 2021).

Les données obtenues dans les essais cliniques contrôlés ont rapporté une efficacité significative du NBTXR3 et n'ont pas mis en évidence de toxicité supérieure avec l'association du NBTXR3 à la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule. Un essai international de phase III est en cours avec l'objectif d'inclure une population difficile à traiter que sont les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou localement avancé, inéligibles aux cisplatine, âgés et fragiles (Figure 11).

Figure 10

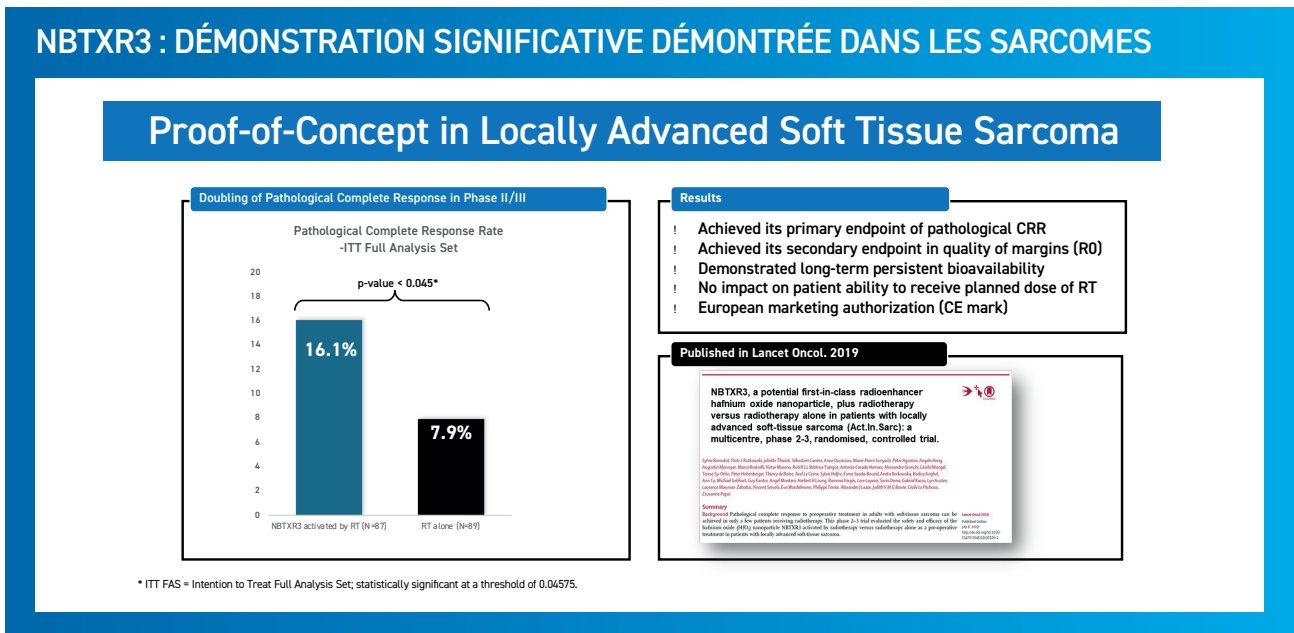
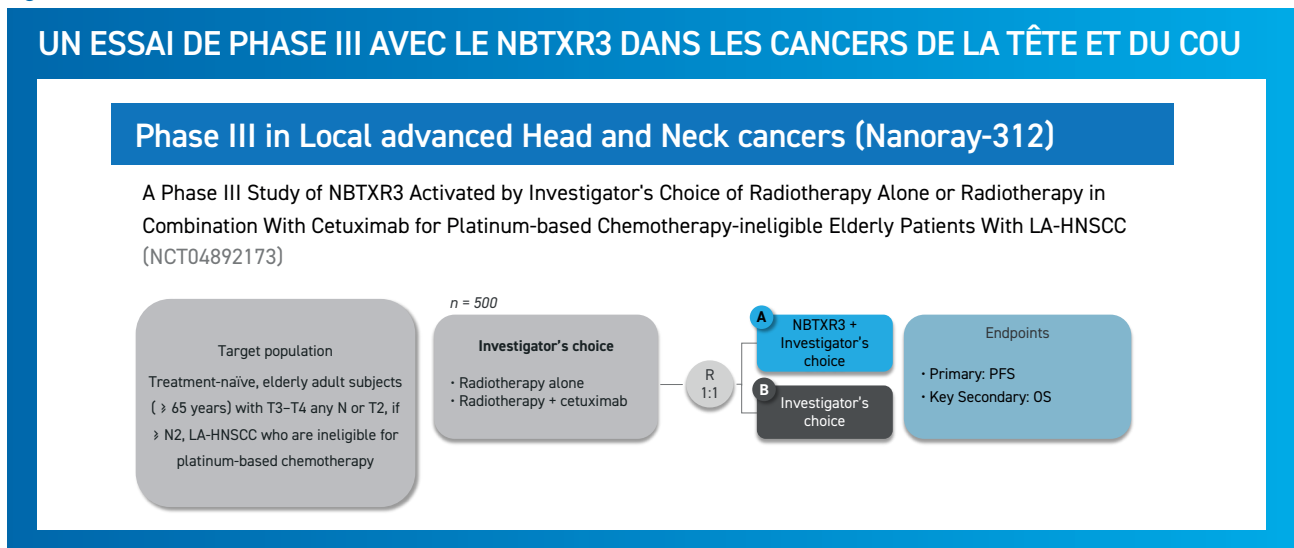


Figure 11





ACADÉMIQUES ET INDUSTRIELS : COMMENT TRAVAILLER ENSEMBLE POUR AUGMENTER L'ATTRACTIVITÉ DES MÉTIERS DE LA RECHERCHE CLINIQUE ?

Débat animé par : **Jean-Philippe Spano** (Chef du service d'oncologie médicale de l'Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière, Paris) et **Christophe Massard** (Chef du Département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces (DITEP) de Gustave Roussy, Villejuif)



> INTERVENANTS

- **Muriel Dahan** (Directrice de la recherche clinique et du développement d'UNICANCER) ;
- **Christelle Galvez** (Directrice des soins infirmiers, Centre Léon Bérard, Lyon) ;
- **Jérôme Krulik** (Directeur médical oncologie, Pfizer) ;
- **Milan Lazarevic** (Directeur de la recherche clinique et de l'innovation de l'AP-HP).

LA RECHERCHE CLINIQUE : ÉTAT DES LIEUX



Muriel DAHAN
UNICANCER

Muriel Dahan (Directrice de la recherche clinique et du développement d'UNICANCER)

La recherche clinique fait appel à de nombreux métiers, parmi lesquels des métiers traditionnels qui doivent évoluer (médecins, pharmaciens, personnel de recherche clinique, statisticiens,

ARCs...), et des nouveaux métiers (tecs, *data scientists*,



Milan LAZAREVIC
AP-HP

Milan Lazarevic (Directeur de la recherche clinique et de l'innovation de l'AP-HP)

Le volume de l'activité de recherche progresse et nécessite de nouveaux talents, de nouvelles expertises et de nouvelles compétences. Le deuxième sujet, depuis les années 2020-2022, concerne

ingénieurs) qui doivent apporter leur expertise pour envisager la recherche dans le futur avec la place grandissante du numérique, le développement de l'IA, le recours à des bras contrôle synthétiques. Tous ces nouveaux moyens et méthodes de recherche doivent s'implémenter dans nos pratiques, être évalués et validés au niveau national et international et intégrés dans *Evidence-Based Medicine* et les bonnes pratiques cliniques. Ce travail est en cours et va nécessiter le déploiement de stratégies visant la mise en place de ces nouvelles méthodes et le développement de programmes de formation.

les aspirations exprimées par les équipes travaillant dans la recherche clinique (1 200 personnes à l'AP-HP), profes-



sionnels de santé, nouvelles générations d'étudiants et nouveaux métiers, dont l'âge médian à l'AP-HP est de 34 ans. Le troisième point déjà évoqué est l'évolution et la transformation des métiers par les nouvelles technologies qui imposent l'évaluation et le recours à de nouvelles pratiques professionnelles et l'élaboration de nouvelles modalités de fonctionnement. *Un challenge* exigeant et enthousiasmant, mais aussi complexe.



Jérôme KRULIK
PFIZER

Jérôme Krulik (Directeur médical oncologie, Pfizer)

Plus de 100 000 personnes travaillent dans l'industrie pharmaceutique au sein desquels 12 % dans la R&D, chiffre qui tend à augmenter tous les ans. Même si ces données témoignent de l'attractivité de la recherche clinique dans

l'industrie, quelques points de vigilance doivent être soulignés : le poids croissant des réglementations qui prend une place de plus en plus importante dans les *process* et dans les métiers de R&D, induit un certain découragement dans les équipes dédiées et diminue l'attractivité de ces métiers. Par ailleurs, s'ajoutent à ce contexte les problèmes de rémunération, de stabilité d'emploi, de formation de certains métiers comme celui des ARCs.



Christelle GALVEZ
CENTRE LÉON
BÉRARD

Christelle Galvez (Directrice des soins infirmiers, Centre Léon Bérard, Lyon)

La recherche clinique donne un rythme et permet aux équipes soignantes de travailler avec des collaborateurs qui ont de nouveaux profils, avec la nécessité, pour les infirmières de recherche notamment, d'acquérir un appren-

tissage de nouveaux langages et de pouvoir bénéficier d'un accompagnement de l'évolution du métier infirmier. Au-delà des difficultés et des crises à l'hôpital, travailler dans la recherche clinique a du sens et peut être un moyen de donner envie de participer à rendre le monde meilleur et d'améliorer les soins. La principale problématique aujourd'hui est le manque de soignants et les essais cliniques complexifient cette situation du fait des tâches supplémentaires qu'ils nécessitent (examens complémentaires, acquisitions de nouvelles connaissances). Le *turn-over* important actuellement des professionnels ne favorise pas le travail en équipe, qui est essentiel, en particulier dans la communauté de la recherche clinique.

LES SOLUTIONS POSSIBLES

Christelle Galvez (Directrice des soins infirmiers, Centre Léon Bérard, Lyon)

Parmi les 700 000 infirmières travaillant en France, 2 500 infirmières de pratique avancée, dont 280 en oncologie et oncohématologie, et un nombre beaucoup plus important d'infirmières de recherche clinique, sont impliquées dans la mise en place et le suivi des essais cliniques. Outre quelques DU, ce métier particulier ne requiert pas de diplôme spécifique et ne bénéficie pas d'une reconnaissance particulière au sein des hôpitaux. La reconnaissance d'une spécialisation des essais cliniques en cancérologie pourrait constituer un élément d'attractivité dans le domaine. La collaboration des équipes de recherche clinique avec les industriels est particulièrement intéressante au-delà de l'aspect financier, car elle leur donne accès à différents programmes de formation et/ou à des congrès et leur permet de participer aux discussions lors de la mise en place des protocoles.

Jérôme Krulik (Directeur médical oncologie, Pfizer)

Le sens de la recherche clinique et le travail en équipe qui réunit des acteurs d'univers différents, notamment industriels et académiques, sont de vrais atouts de l'attractivité de ces métiers à la fois scientifiques, médicaux et humains qui visent à permettre aux patients atteints de cancer de bénéficier de nouveaux traitements. Dans le futur, la décentralisation, les nouvelles technologies et les outils d'IA devraient permettre de moderniser la recherche clinique et de renforcer l'attractivité de ces métiers auprès des plus jeunes.

Christelle Galvez (Directrice des soins infirmiers, Centre Léon Bérard, Lyon)

Au cours de la formation des infirmières à l'IFSI (Institut de formations en soins infirmiers) qui dure 36 mois, l'enseignement de la cancérologie n'étant abordée qu'en 3^e année, leurs connaissances dans le domaine à la sortie de l'école sont limitées. À ce jour, ce programme de formation devrait être revu avec une refonte de la formation initiale et l'organisation de programmes de formation continue réunissant les différents métiers impliqués notamment dans la recherche clinique. Au-delà de cet aspect de formation, la connexion soignant-patient et les relations humaines qu'elle développe donne du sens à ces métiers et motive l'intérêt de participer à la recherche clinique.

Muriel Dahan (Directrice de la recherche clinique et du développement d'UNICANCER)

Au sein du réseau UNICANCER, des pistes de solutions avec un important volet RH et des dé-



marchés avec un esprit commun sont en cours de mise en œuvre. Ainsi, un groupe de pharmaciens de recherche a été constitué pour parler dans les écoles des métiers de la recherche, passionnants mais peu connus des étudiants. Par exemple chez des étudiants en échec du concours d'entrée en 2^e année de médecine, évoquer des alternatives comme la possibilité de faire des études de biologie, de travailler éventuellement ensuite comme ARC, puis ARC *manager*, ARC coordinateur et chef de projet. UNICANCER travaille actuellement avec un organisme sur la réalisation d'une cartographie des formations et des enseignements menant à différents métiers dans la recherche, et essaie de rencontrer et d'échanger avec les étudiants, pour leur proposer éventuellement des stages. Autant de moyens déployés pour générer des envies et des motivations pour travailler dans ces métiers qui ont du sens avec un grand nombre de débouchés professionnels et des allers-retours possibles entre l'industrie et les institutions. L'épidémie de COVID a montré qu'une partie du travail pouvait être réalisée à distance pour certaines tâches. Un grand nombre de solutions numériques devraient pouvoir alléger toute la partie administrative/collecte de données et favoriser le cœur du métier, c'est-à-dire le service au patient, la recherche et la connaissance scientifique.



Jean-Philippe Spano (Chef du service d'oncologie médicale de l'Hôpital universitaire Pitié Salpêtrière, Paris)

À l'AP-HP, l'augmentation récente du nombre de personnes à la DCRI (Direction de la recherche clinique et innovation) travaillant en cancérologie permet d'avoir des retours rapides sur les contrats uniques, les signatures des contrats et d'accélérer la mise en place des essais.

Milan Lazarevic (Directeur de la recherche clinique et de l'innovation de l'AP-HP)

Au-delà d'un grand nombre d'informations qui viennent d'être évoquées, un des objectifs des services de la recherche clinique et de l'innovation à l'AP-HP est d'attirer, de fidéliser, d'engager les professionnels de la recherche, personnels d'appui, soignants, ingénieurs et techniciens, en nous appuyant sur trois axes :

- la quête de sens avec l'intégration de la recherche dans l'activité clinique et la notion d'équipe ;
- l'amélioration des conditions de travail avec par exemple la mesure de revalorisation salariale de 5 %

prise pour tous les personnels en juillet 2024 avec 2 000 avenants de contrats de travail et l'ouverture de centres à distance qui peut simplifier le travail des ARCs ;

- l'évolution professionnelle en donnant aux équipes la possibilité de faire de la recherche avec la mise en place d'un dispositif « PH Recherche » qui permet aux praticiens hospitaliers de consacrer une grande partie, voire la totalité de leur temps, à des projets de recherche pendant un ou deux ans et d'être dispensés de leur exercice clinique pendant cette période. L'attractivité est un point important et cette possibilité d'allers-retours entre plusieurs métiers et la fidélisation sont des atouts complémentaires pour la stabilité des équipes.

Par ailleurs, la simplification des *process* est en cours de réflexion comme la simplification des plateformes de saisie de CRF ou l'allègement de certaines procédures.



CANCERS PÉDIATRIQUES ET PHASES PRÉCOCES

Débat animé par : **Nicolas André** (Professeur en oncologie pédiatrique et vice-président délégué recherche-santé AP-HM) et **Pablo Berlanga** (Département cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy, Villejuif)



> INTERVENANTS

- **Sylvie Benchetrit** (Référénte pédiatrie à l'ANSM, vice-présidente et déléguée française du Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA ;
- **Amaury Leruste** (Onco-pédiatre au SIREDO - Soins Innovations Recherche en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune, Institut Curie, Paris) ;
- **Jean-Claude Roche** (Directeur général France, *Recordati Rare Diseases*) ;
- **Yannick Tanguy** (Responsable recherche et mobilisation d'*Imagine for Margo*).

LES INITIATIVES MISES EN PLACE PAR LES ACADÉMIQUES

Pablo Berlanga (Département cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy, Villejuif)

Le paysage actuel de l'accès à l'innovation pour les enfants, adolescents et jeunes adultes montre que des projets d'envergure, leaders dans le domaine de l'oncologie pédiatrique au niveau international, ont été portés en grande partie par la France.

■ L'ESSAI INTERNATIONAL MAPPYACTS

Il existe en France depuis 2020 la possibilité en oncologie pédiatrique de demander un profilage moléculaire de tumeur dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (Figure 12). Auparavant, le programme prospectif



Pablo BERLANGA
GUSTAVE ROUSSY

et international de médecine de précision, MAPPYACTS, coordonné par la France, mis en place en 2016, a déjà permis chez des patients enfants adolescents et jeunes adultes, de réaliser un profilage moléculaire de près de 800 tumeurs à la rechute, avec un accès possible aux données brutes à visée de recherche. Ce projet a aussi permis de structurer la discussion des dossiers en RCP nationale ou en *tumor board* national. Le programme de recherche MAPPYACTS2 pose maintenant la question des biopsies liquides, des PDX et de la protéomique.

Aujourd'hui, un profilage moléculaire de la tumeur est réalisé de façon systématique à la rechute et les dossiers, les options thérapeutiques et/ou essais cliniques sont ensuite discutés en RCP.

■ L'ESSAI BASKET TUMEUR AGNOSTIQUE ACSÉ-ESMART

Pour les patients chez lesquels il n'existe pas de traitement dédié, l'étude internationale *Basket* tumeur agnostique « ACSé-ESMART », coordonnée par la France et débutée en 2016, propose chez des patients en rechute, un profilage moléculaire complet de la tumeur et un accès à un traitement qui semble le plus adapté à la biologie de chaque tumeur mais dont les effets ont été peu ou pas



explorés jusque-là dans des essais cliniques industriels ou académiques (Figure 13). À ce jour, cette étude a permis de constituer, avec différents partenariats industriels, 17 bras différents de traitement et a inclus 265 patients.

LE REGISTRE SACHA

Un nouveau projet, SACHA, a été mis en place en 2019, afin de réaliser un registre prospectif des données d'efficacité et de toxicité des traitements administrés hors AMM ou dans le cadre d'un usage compassionnel par les pédiatres oncologues en France chez des patients

âgés de moins de 25 ans atteints de cancer et en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique. Aujourd'hui, cet essai ouvert dans les 31 centres français d'oncopédiatrie a inclus près de 900 patients et il est mené en collaboration avec l'ANSM et la HAS. Ces données de vie réelle peuvent être utilisées, notamment pour les industriels, pour renforcer les dossiers de demande d'AMM auprès de l'EMA, comme cela a été le cas pour la chimio-immunothérapie dans les neuroblastomes à haut risque et en rechute, et pour le lorlatinib dans les neuroblastomes en rechute avec altération de ALK.

Figure 12

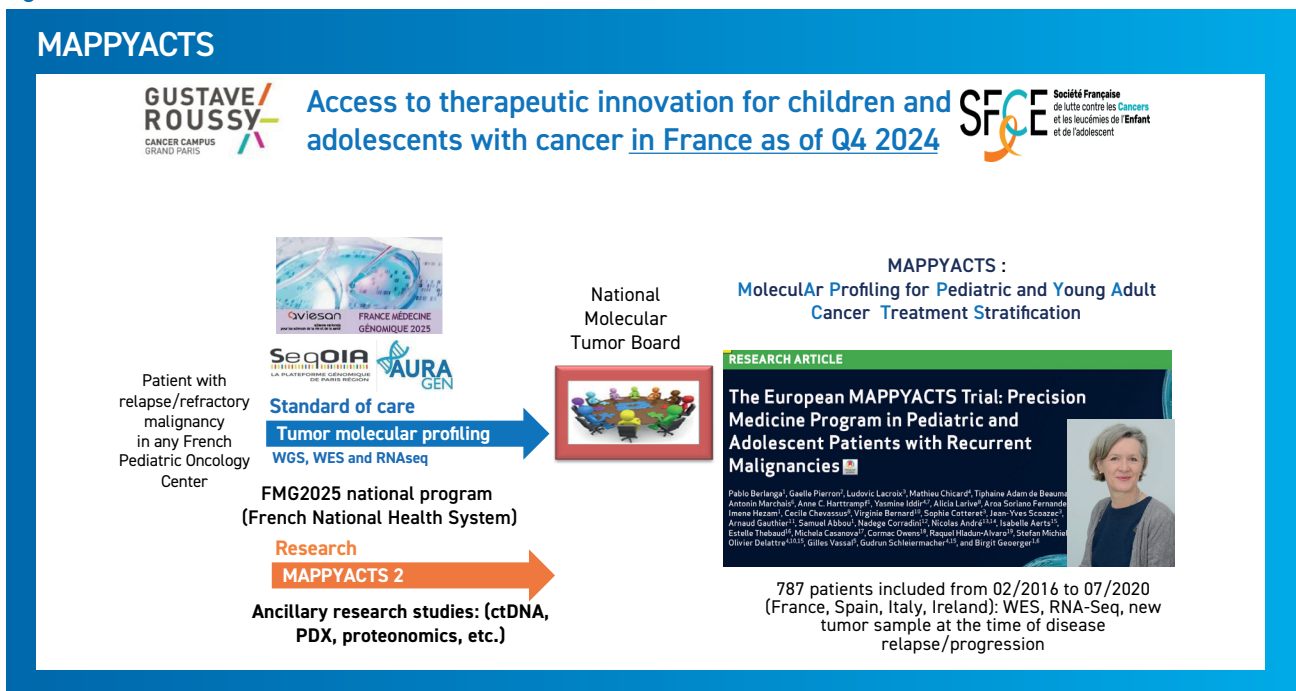


Figure 13





Cette étude est devenue internationale et s'est étendue à d'autres pays : le Royaume-Uni, l'Espagne, l'Autriche, le Danemark, l'Irlande et bientôt l'Italie, l'Australie et d'autres.

CAR-T GD2 de 3^e génération dans le neuroblastome de haut risque de l'enfant (Del Bufalo F, *et al.*, *NEJM* 2023).

CELLULES CAR-T ET TUMEURS SOLIDES : ENJEUX ET OPPORTUNITÉS D'INITIATIVES ACADÉMIQUES



Amaury LERUSTE
INSTITUT CURIE

Amaury Leruste (Onco-pédiatre au SIREDO - Soins Innovations Recherche en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune, Institut Curie, Paris)

Les thérapies cellulaires comme les CAR T-cells sont un nouveau concept de traitement promet-

teur en oncopédiatrie qui pourrait améliorer le pronostic global des cancers pédiatriques mais qui s'est heurté à de multiples défis discutés au cours du consortium ACCELERATE qui a réuni pédiatres, chercheurs, associations de parents, régulateurs de l'EMA et de la FDA. Du fait de la segmentation de plus en plus fine des cancers pédiatriques, le recrutement d'un nombre suffisant de patients pour chacune des sous-entités est difficile et les partenaires industriels sont de plus en plus frileux pour développer et financer ces programmes. L'innovation repose donc en partie sur le secteur académique comme le montrent les récentes avancées réalisées avec les

Comment accompagner ce type d'innovation, sachant que le modèle attendu est que chaque pays soit capable de produire la thérapie cellulaire pour ses propres patients (sites de production, évaluation, autorisations réglementaires, coûts, critères d'accès et parcours de soins des patients) (Figure 14) ? Plusieurs projets sont en cours notamment en France avec de nouveaux types de CAR GD2 qui présentent des profils différents de tolérance et d'efficacité et pour lesquels, s'agissant de nouveaux médicaments, il faut accompagner leur évaluation, leur développement et les aspects réglementaires.

Des *designs* d'essais innovants et adaptés à la pédiatrie doivent être mis en place avec la réalisation conjointe d'essais chez l'adulte et chez l'enfant (et non adultes puis enfants) avec une évaluation très précise de la tolérance de ces traitements chez les enfants. D'autres points pourraient favoriser l'accès à ces nouvelles thérapies ciblées, parmi lesquelles une diminution du nombre d'essais précoces et un accès facilité aux thérapies innovantes au-delà d'un PIP (*Pediatric Investigation Plan*). Par ailleurs, des essais *First in Child* seraient intéressants pour évaluer des thérapies cellulaires dirigées vers des cibles strictement pédiatriques. Les *designs* d'essais de phase I et II adaptés à la pédiatrie devraient permettre de limiter le risque de défaut d'inclusion pour des indications rares, diminuer les inclusions à des paliers de doses attendus inefficaces et réduire le nombre de patients en cas d'ab-

Figure 14

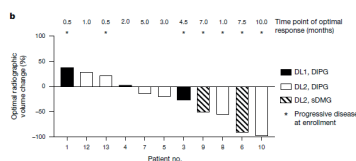
PLAIDOYER POUR DES *DESIGNS* D'ESSAIS INNOVANTS

Âges d'inclusion :

- Essais adultes + enfants et non adultes puis enfants
 - Profil de tolérance des thérapies cellulaires T Enfant > Adulte
 - Réduction du nombre d'essais précoces
 - Accès aux thérapies innovantes au-delà d'un PIP
- Essais « First-in-child »
 - Cibles pédiatriques : oncogéniques vs développementales

Designs phase 1 et 2 adaptés à la pédiatrie

- Réduire le risque de défaut d'inclusion pour des indications rares
- Réduire les inclusions à des paliers de doses attendus inefficaces
- Réduire le nombre de participants en cas d'absence de signal d'activité



Traitement de rattrapage et statut de la maladie

- Intégration dans la stratégie de traitement de 2^{de}/3^e ligne
- Consolidation vs traitement de rattrapage : inclusion en réponse ou en progression ?
- Intégration d'autres types de traitement : ex DMG et irradiation



sence de signal d'efficacité. Il s'agit d'une démarche de soins avant tout qui nécessite l'intégration du statut de la maladie et l'intégration d'autres types de traitements comme une irradiation, dans la stratégie globale de prise en charge du patient.

LA VISION DE L'INDUSTRIEL



Jean-Claude Roche (Directeur général France, *Recordati Rare Diseases*)

Pour les industriels, la principale problématique des essais cliniques précoces en pédiatrie concerne les médicaments développés chez l'adulte qui doivent être adaptés dans un deuxième temps en pédiatrie (adaptation

des doses, risque de dilution des résultats, nombre de patients à inclure), ce qui n'est pas le cas des molécules développées initialement à visée pédiatrique. En France, les alternatives comme l'accès compassionnel, l'inclusion dans des registres comme SACHA permettent de mettre très tôt à la disposition des patients une molécule dans une nouvelle indication.

LA VISION DES PATIENTS ET DES PARENTS DE PATIENTS



Yannick Tanguy (Responsable recherche et mobilisation d'*Imagine for Margo*)

L'association *Imagine for Margo* a été créée à partir d'une expérience personnelle pour faire en sorte que tous les enfants puissent bénéficier d'un traitement innovant, avec deux grands problèmes :

- l'aspect financier et la possibilité de financer davantage la recherche et en particulier la recherche clinique ;
- la communication et les échanges autour de ces sujets.

C'est ainsi qu'au cours du parcours de vie de *Imagine For Margo*, des projets menés collectivement avec l'ensemble des acteurs impliqués dans la recherche clinique, comme AcSé-ESMART, MAPPYACTS, SACHA, ont permis de généraliser le séquençage génétique, de proposer des traitements à des enfants atteints de cancer en rechute et d'aborder différentes questions comme



celles des conditions d'accès des essais cliniques aux adolescents et du développement des *CAR T-cells*.

Aujourd'hui, *Imagine For Margo* bénéficie de financements privés qui permettent entre autres de financer des projets menés avec les *CAR T-cells*, le plus souvent en Europe, en particulier en situation préclinique, avec des résultats encourageants. Mais au-delà de ces stades précliniques, une réflexion en amont doit anticiper les besoins futurs avec des moyens spécifiques prévus pour la poursuite du développement clinique.

DÉVELOPPEMENTS EN ONCOPÉDIATRIE



Sylvie Benchetrit (Référente pédiatrie à l'ANSM, vice-présidente et déléguée française du Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA)

Le dialogue en amont avec les autorités réglementaires au niveau national et européen, en justifiant le développement proposé, est essentiel et cette démarche est devenue habituelle pour les essais menés en pédiatrie en France. Le nombre de patients et la structure du réseau hospitalier constituent un atout d'attractivité de la France.



- En France, le guichet « innovation et orientation » et le comité scientifique permanent de pédiatrie au sein de l'ANSM peuvent donner des premières orientations.
- Le programme ACCELERATE, dont l'objectif est d'améliorer et d'accélérer l'accès des enfants et adolescents à de nouveaux traitements anticancéreux, fait intervenir des groupes de travail multipartites bien établis avec des réunions et un dialogue régulier avec l'ensemble des professionnels concernés, académiques, industriels, EMA et FDA.
- Le Plan d'investigation pédiatrique (PIP) contient toutes les premières données disponibles (données précliniques, pharmacocinétiques, cliniques) et un synopsis du projet établi dès la phase I ou II de développement, et peut être soumis en support de la demande d'autorisation d'un essai clinique auprès du CTIS (*Clinician Trial Information System*).

Pour l'inclusion des adolescents dans les essais cliniques adultes, des recommandations ont été élaborées par le *Pediatric Committee* (PDCO), transmises au *Clinician Trial Coordination Group* (CTCG), et des groupes de travail sur cette question sont en cours de structuration avec le CTCG et d'autres groupes ou comités de l'EMA.

La phase pilote du *Step-wise* PIP est maintenant finalisée et les agences réglementaires vont devenir plus exigeantes sur un développement préclinique en pédiatrie et l'obtention de données spécifiques.

Pour l'ANSM, les points clés des essais pédiatriques en phase précoce sont le dépôt d'un PIP quand il est disponible, l'apport d'informations justifiant la dose initiale envisagée (ICH S11), la galénique, le mode et le schéma d'administration du médicament, le *design* de l'étude et le suivi des patients (Figure 15).

L'ANSM adopte la stratégie européenne avec une implication particulière pour favoriser l'inclusion des adolescents dans les essais cliniques adultes et encourager le développement pédiatrique dès les premières données chez l'adulte.

Figure 15

PARTICULARITÉS DE L'ESSAI PÉDIATRIQUE EN PHASE PRÉCOCE

• Les points clés :

- *Le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP, si disponible)* : vérification de la compliance
- *La starting dose* : clairement définie et justifiée dans le protocole/BI (Données cliniques en population adultes si disponible, Études de toxicologie générale et études juvéniles au cas par cas (absence à justifier au regard de ICH S11), Modélisation (PBPk et POP PK/PD)
- *Le design* : clairement défini et justifié. Fonction de la maladie, profil safety, safety lead-in vs escalade de dose
- *Le monitoring* : selon le profil toxicologique de la molécule mais aussi, la phase de développement de l'enfant en fonction de l'âge (ex : produit entraînant des neurotoxicités testées chez des nourrissons), suivi régulier du poids, de la taille, PK/PD, paramètres biologiques. Une vigilance particulière autour des volumes de prélèvements sanguins
- *L'Investigational Medicinal Product* : prise orale/âge, écrasable, palatabilité, administration à domicile (mesures de manipulation)



L'Agence adopte la stratégie européenne et est proactive : favorise l'inclusion adolescents dans les EC adultes et encourage au développement pédiatrique dès les premières données chez l'adulte

Toutes les positions doivent être justifiées à l'aide de données supportives.



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

- **Jean-Emmanuel Bibault** (Co-fondateur de la *start-up* JAIDE et professeur d'oncologie radiothérapie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris) ;
- **Franck Odoul** (Conseiller recherche clinique, direction de l'offre de soins, ARS d'Ile-de-France).

COMMENT L'IA GÉNÉRATIVE, POUR LES PATIENTS ET LES MEDECINS, PEUT-ELLE AIDER LA RECHERCHE CLINIQUE, APPORT ET INTÉRÊT DE JAIDE ?



Jean-Emmanuel
BIBAULT
JAIDE

Jean-Emmanuel Bibault
(Co-fondateur de la *start-up* JAIDE et professeur d'oncologie radiothérapie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris)

La caractérisation des effets secondaires n'est souvent pas optimale et on estime à environ 20 % le pourcentage d'effets secondaires sous-estimés par les médecins en consultation, qui aboutit à une perte de chance du suivi des

patients de l'ordre de 30 %. JAIDE est une *start-up* créée avec David Wu, médecin à Stanford et chercheur en *machine learning*, dont l'objectif initial est d'automatiser les consultations des patients atteints d'un cancer et en cours de traitement.

Le premier modèle d'IA développé par JAIDE, véritable aide à la documentation, visait à générer des résumés très courts mais aussi très exhaustifs des patients *reported outcomes* (PROs), remplis par les patients sur une plateforme digitale. La performance de cet outil a été évaluée dans des études *in silico* sur des « patients virtuels » puis validée dans des études *in vivo* auprès de patients, dont les résultats ont été rapportés dans plusieurs publications. Ce modèle d'IA se positionne dans le parcours de soins habituel d'un patient atteint de cancer et en cours de traitement avec l'objectif que le médecin ait déjà reçu, au moment de la consultation, un compte rendu entièrement automatisé et très exhaustif de la situation du patient, décrivant en particulier les effets secondaires. Le dossier du patient est rempli au départ par le médecin (informations sur sa maladie et son traitement) puis mis en ligne sur la plateforme digitale, et le patient reçoit un lien qui lui permet d'avoir accès à une interface textuelle ou vocale et de décrire ses effets secondaires.



Ce premier projet est aujourd'hui validé et un partenariat avec Bayer a été mis en place afin de collecter les PROs dans une étude de phase III menée avec une nouvelle hormonothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la prostate (25 centres) qui devrait débuter en janvier 2025. Le deuxième volet d'activité de JAIDE est l'élaboration de modèles prédictifs qui permettent de prédire l'histoire de la maladie en utilisant les effets secondaires et les données cliniques initiales des patients.

DONNER PLUS DE LISIBILITÉ AUX LIEUX DE RECHERCHES : UNE ACTION DE L'ARS D'ILE-DE-FRANCE

Franck Odoul (Conseiller recherche clinique, direction de l'offre de soins, ARS d'Ile-de-France)

Une des missions des agences régionales de santé est de délivrer des autorisations de lieux pour la réalisation des études de phase précoce et des études *First in Human*.



Franck ODOUL
ARS ÎLE-DE-FRANCE

Il en existe actuellement 84 dont les coordonnées figurent sur le site des ARS. Pour leur donner plus de lisibilité, la démarche a été de réaliser une cartographie permettant de géolocaliser les lieux de recherche, d'obtenir des informations très complètes en français et en anglais en zoomant et en cliquant sur un lieu

(nom du centre et des investigateurs, mode d'autorisation, âge et profils des patients recrutés dans les essais des différents centres, spécialités médicales, produits de santé...) avec la possibilité de croiser les données. Cet outil facilement accessible et gratuit est destiné aux volontaires sains, aux patients, aux équipes de recherche, mais aussi aux promoteurs, aux CROs et aux *start-ups*. Il s'agit de données fiables qui font l'objet d'une vérification et d'une réactualisation régulière, et modifiables sur la demande des responsables de lieux.





TAKE HOME MESSAGES

Christophe Massard (Chef du Département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces (DITEP) de Gustave Roussy, Villejuif)



Cette 6^e « Rencontre 2024 Phases Précoces en Cancérologie » a connu un grand succès avec plus de 500 personnes inscrites. Les tables rondes et regards croisés organisés pendant cette 6^e journée ont permis de souligner plusieurs points marquants :

- parallèlement à la notoriété et la reconnaissance de l'expertise française, médicale et scientifique, l'existence de plateformes translationnelles de qualité et le groupe de recherche académique UNICANCER, des efforts doivent être développés en France pour améliorer les circuits organisationnels de la recherche clinique, optimiser les délais d'autorisation et d'ouverture des essais cliniques, et une réflexion nécessite d'être menée à l'échelle européenne sur la réglementation concernant les tests *in vitro* (IVDR) ;
- les essais de phase I en cancérologie, peu nombreux il y a encore quelques années, se multiplient aujourd'hui avec le développement de très nombreuses molécules et la nécessité de développer des structures de recherche dédiées ;
- la démarche active de l'INCa avec 16 CLIP² labellisés et 3 en cours de labellisation, la mise à disposition d'outils de visualisation de l'activité des CLIP² et d'identification des essais cliniques avec *screening* moléculaire et la mise en place d'un nouveau programme AcSé pour les cancers de mauvais pronostic ;
- l'utilisation d'outils et de modèles d'IA pour l'obtention de données structurées, la construction de vastes bases de données, la création de jumeaux numériques avec la possibilité de recours à des bras synthétiques ;
- la réflexion menée sur les méthodologies à privilégier pour développer les essais de phase précoce en pédiatrie ;
- et les actions à mener par l'ensemble des acteurs, administratifs, réglementaires, industriels, académiques, patients, pour accélérer la recherche clinique en France et augmenter l'attractivité des métiers dans ce domaine.