



APPEL A CANDIDATURES 2010

**Labellisation de centres
d'essais cliniques de phase précoce
en cancérologie
(et de référence pour le suivi des molécules innovantes)**



**ACTIONS 1.3 ET 1.4
ACTION 21.5**

Date limite de dépôt des candidatures : 8 juillet 2010

SOMMAIRE

1. Contexte et objectifs de l'appel à candidatures	4
1.1. Contexte	4
1.2. Objectifs	5
2. Organismes éligibles	6
3. Cahier des charges	6
3.1. Pré requis	6
3.2. Missions	7
4. Conditions de recevabilité des dossiers.....	7
5. Modalités d'examen des candidatures	8
5.1. Critères d'évaluation	8
5.2. Procédure d'évaluation	8
6. Décision de labellisation – suivi - renouvellement	9
7. Modalités de financement	9
8. Calendrier de l'appel à candidatures	10
9. Modalités de soumission	10
10. Contacts	10

Conformément au plan cancer 2009-2013, cet appel à candidatures vise à identifier et à labelliser, par l'INCa, une dizaine de centres d'essais cliniques précoces (essais de phases I-II) portant sur les médicaments innovants en cancérologie.

Le Plan Cancer 2009-2013

Mesure 1

– Action 1.3 : Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux.

De nombreux médicaments anticancéreux sont en cours de développement dans le monde : la majorité d'entre eux vise des cibles nouvelles issues des découvertes de la biologie et se différencient de façon radicale de l'usage de la chimiothérapie anticancéreuse (cytotoxique) classique.

Avant leur développement à grande échelle, il est essentiel de réaliser des «essais cliniques précoces» de ces nouveaux médicaments (phases I-II), dont seront générées des informations cruciales sur le mode d'action et l'activité thérapeutique, les effets secondaires, et « cibler » au mieux les catégories de malades qui vont en bénéficier.

Notre pays a besoin de structures visibles et compétitives pour répondre aux attentes des patients, des cliniciens et des industriels. Il est ainsi proposé d'identifier, de labelliser puis de soutenir des centres investigateurs spécialisés dans les essais cliniques précoces des nouveaux médicaments.

– Action 1.4 Établir des partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux et les acteurs de la recherche en cancérologie fédérés dans l'ITMO Cancer (LIR-G5-LEEM).

L'objectif est de mettre en valeur la recherche française pour la rendre plus attractive et faciliter les échanges avec les laboratoires internationaux. Ces partenariats permettront de faire bénéficier les patients et les chercheurs en France de nouvelles molécules fournies par ces laboratoires. La lisibilité et la compétitivité, permises par l'identification et le financement public de sites, devraient faciliter les engagements des industriels à utiliser ces compétences et à mettre à disposition leurs molécules.

Mesure 21

– Action 21.5 Promouvoir au niveau des pôles régionaux de cancérologie des actions nouvelles et émergentes.

En relais des recommandations portées par le rapport de la Fédération hospitalière de France (FHF) et de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), les pôles régionaux de cancérologie ont vocation à promouvoir au niveau de leur région des actions nouvelles, innovantes et émergentes. En lien avec les mesures de l'axe recherche, trois thématiques seront ciblées en priorité :

- **identifier des équipes expertes sur les nouvelles molécules et renforcer le partage des connaissances en termes de chimiovigilance par des appels à projets ciblés de l'INCa dès 2010 ;**
- **développer une imagerie de haute technicité, dédiée aux examens complexes, et de recherche chez les malades atteints de cancer (cf. mesure 21.4) ;**
- centraliser au niveau des pôles régionaux des appareils de radiothérapie de très haute technicité (Cyberknife® - RCMI par tomothérapie - ions lourds) (cf. mesure 22.1).

1. Contexte et objectifs de l'appel à candidatures

1.1. Contexte

Les plans cancer

Le premier plan cancer (2003-2007) a permis de développer la recherche en cancérologie en finançant un certain nombre d'actions notamment la recherche clinique au travers du PHRC2 (Programme Hospitalier de Recherche Clinique Cancer) et la recherche translationnelle par des appels à projets dédiés. Ces différentes actions permettent aujourd'hui à la France de disposer de centres de recherche clinique de grande qualité. Cependant, il existe toujours un manque de visibilité nationale et internationale autour des structures réalisant des essais cliniques de phase précoce en cancérologie, que ces structures soient des centres d'investigation clinique (CIC) ayant une activité dominante dans le domaine du cancer, des services hospitaliers ayant des collaborations privilégiées avec les industries pharmaceutiques ou qu'elles constituent des réseaux d'investigation clinique ayant reçu un soutien de financeurs privés ou publics. La recherche clinique de phase précoce en cancérologie n'est cependant pas encore assez développée en France. Il apparaît donc souhaitable de développer la structuration de cette recherche, au-delà des efforts individuels de certains sites, pour qu'elle acquière une visibilité internationale et offre des infrastructures attractives pour les innovations dans le domaine du cancer.

Le deuxième Plan cancer (2009-2013) vise à la fois à consolider les acquis du plan précédent et à aller bien au-delà en relevant de nouveaux défis. Il met l'accent sur de nouveaux efforts de recherche et d'innovation en intégrant leur transfert plus rapide dans le système de santé. Depuis 2009 et le début du nouveau plan cancer, d'importantes collaborations ont été initiées par l'INCa et en particulier avec le NCI américain (National Cancer Institute). Cette collaboration a principalement pour objectif d'améliorer l'accès aux molécules innovantes dans le traitement des cancers pour les patients français, va permettre prochainement la mise en place de plusieurs essais de phase précoce sur de nouvelles molécules mises à disposition du NCI et de l'INCa, par l'industrie pharmaceutique.

En matière de recherche clinique, sur les essais de phase précoce (Phases I-II), le deuxième plan cancer a pour objectif de promouvoir le développement des recherches cliniques sur les nouvelles molécules en France. Cela passe par un renforcement des partenariats public/privé, des partenariats internationaux, par l'initiation d'une nouvelle forme, plus structurée, de collaboration avec l'industrie pharmaceutique en France et la collaboration entre les plates-formes innovantes de biologie, d'imagerie, de radiothérapie et de clinique.

L'amélioration des standards de qualité ainsi qu'une coordination au niveau national par l'INCa et l'ITMO Cancer d'un réseau de centres identifiés et labellisés de phase précoce permettra l'atteinte de ces objectifs.

De plus dans le cadre de la mesure 21, le plan cancer 2009-2013 demande de mieux évaluer le rapport bénéfices/risques liés à l'utilisation de nouvelles molécules en post-AMM : ces centres experts devraient avoir un rôle majeur pour piloter cette démarche et mobiliser en leur sein l'expertise nécessaire aux différentes étapes de sa réalisation.

L'appel à candidatures

Un grand nombre de molécules innovantes anticancéreuses sont en cours de développement dans le monde. La grande majorité de ces molécules, essentiellement des médicaments ciblant un événement spécifique du cancer, a été mise au point grâce aux avancées de la biotechnologie en matière de biologie moléculaire et de génétique. Ces thérapies dites ciblées (sur des événements biologiques) se différencient de façon radicale de l'usage de la

chimiothérapie anticancéreuse (cytotoxique) classique, tant dans son mode d'action thérapeutique, que dans la façon dont est réalisé leur développement.

Le nombre important de nouvelles molécules à évaluer souligne le rôle essentiel des structures d'essais précoces dans leur développement. Ces essais permettent en effet d'obtenir au plus tôt des informations cruciales sur les cibles d'activité anti-tumorale de ces nouvelles drogues, de cibler au mieux les catégories de malades qui pourront en bénéficier, de développer des tests biologiques témoins de l'efficacité thérapeutique et prédictifs de leur toxicité et de faire la preuve du concept.

Cette démarche s'inscrit en complète synergie avec celle des centres d'investigations cliniques (CIC – INSERM - Hôpitaux) lorsque ceux-ci ont une forte activité dans le domaine du cancer.

Dans ce contexte, l'Institut national du cancer souhaite labelliser des centres, faisant partis d'un établissement de santé hospitalo-universitaire, spécialisés dans les essais cliniques de phase précoce de nouveaux médicaments.

L'expertise de ces centres labellisés d'essais cliniques de phase précoce sera également mise à profit pour améliorer le suivi post-AMM des molécules innovantes. Ces centres s'insèrent dans la dynamique des pôles régionaux de cancérologie.

Cette labellisation par l'INCa s'inscrit dans le champ d'application de la procédure générique d'identification d'organisations œuvrant dans le domaine du cancer adoptée par son conseil d'administration, conformément à l'article D. 1415-1-8, 5° du code de santé publique.

Le présent appel à candidatures constitue le cahier des charges spécifique à la labellisation des centres spécialisés dans les essais cliniques de phase précoce de nouveaux médicaments.

1.2. Objectifs

Le présent appel à candidatures a pour objectif de labelliser des centres spécialisés dans les essais précoces de nouveaux médicaments, et de leur apporter un soutien financier et opérationnel. Une dizaine de centres serait susceptible d'être labellisée.

La labellisation et le soutien apporté par l'INCa à ces centres visent à :

- Faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients ;
- Augmenter la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger ;
- Améliorer la qualité des essais de phase précoce en France et en augmenter le nombre ;
- Couvrir à la fois les différentes pathologies du cancer et l'ensemble du territoire ;
- Améliorer le suivi des molécules innovantes qui ont reçu une AMM (chimiovigilance), en cohérence avec les études post-AMM demandées dans le cadre des Programmes de Gestion des Risques (PGR) gérés par l'AFSSAPS.

2. Organismes éligibles

Sont éligibles au titre du présent appel à candidatures les établissements de santé hospitalo-universitaires (CHU et CLCC).

Ces établissements doivent être autorisés à traiter des patients en cancérologie (chimiothérapie et chirurgie) et disposer de lieux autorisés à mener des recherches biomédicales aux termes de l'article L1121-13 du code de santé publique.

3. Cahier des charges

Le centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie est constitué d'un site unique au sein de l'établissement et est placé sous la responsabilité d'un coordonnateur clairement identifié, il sera responsable de la mise en place des modalités du projet, de la production des documents requis et de la transmission des rapports d'activité.

Ce centre pourra s'appuyer le cas échéant sur des compétences complémentaires locales ou régionales.

3.1. Pré requis

Le centre d'essais de phase précoce candidat devra impérativement justifier des éléments suivants:

- Disposer d'une autorisation à mener des recherches biomédicales aux termes de l'article L1121-13 du code de santé publique.
- Disposer de ressources humaines dédiées concernant les différents métiers impliqués dans la réalisation d'un essai de phase précoce (Investigateurs cliniciens, personnel soignant, techniciens, pharmaciens, personne compétente dans le domaine de la pharmacovigilance, personnel de recherche clinique, TEC,...) ;
- Disposer d'un lieu dédié (au sein du site) et des différents plateaux techniques et laboratoires (exemple : pharmacie, biologie moléculaire, anatomo-pathologie, génomique, bio-statistique, imagerie, PET-scan, tumorotheque, recherche translationnelle, théranostic ...) nécessaires à la réalisation de tels essais (le cas échéant, une ou plusieurs collaborations externes au centre sur une ou plusieurs compétences particulières pourront être envisagées) ;
- Disposer d'un service administratif et/ou juridique en charge de la gestion des essais et de leur bonne réalisation selon les standards internationaux (S.O.P.) les plus stricts (ARC promoteur, statisticien, responsable de qualité, responsable réglementaire, responsable bonnes pratiques cliniques, chef de projet ...) ;
- Faire preuve d'une expérience de haut niveau concernant la recherche clinique précoce en cancérologie objectivée, notamment, par la liste des publications, l'appartenance à un ou plusieurs réseaux d'investigations cliniques, l'affiliation à un ou plusieurs groupes coopératifs et sociétés savantes ainsi que la disponibilité de rapports d'activités de la structure d'essais de phase précoce (Nombre d'essais cliniques précoces, nombre de patients inclus, type de molécules ayant fait l'objet d'essais précoces, résultats de la recherche ...) ;
- Démontrer une capacité à travailler en collaboration avec d'autres institutions/équipes, au niveau national comme international (par exemple : essais multicentriques, appartenance à des groupes coopérateurs ou à des réseaux de recherche...).

3.2. Missions

Les missions du centre labellisé seront notamment de :

- Concevoir, planifier, conduire et analyser des essais cliniques de phase précoce (Phases I-II) nationaux comme internationaux, dans le domaine du cancer, avec le meilleur standard de qualité international sur des molécules innovantes (notamment les thérapies ciblées) issus de la recherche privée comme publique ;
- Participer, avec l'aide de l'imagerie et de la biologie, à faire la preuve du concept de l'efficacité thérapeutique des molécules étudiées ;
- Répondre, selon leurs domaines d'expertise (organes, spécialités, etc.), aux appels à projets lancés ou gérés par l'INCa et aux sollicitations industrielles ou académiques ;
- Répondre, dans le domaine des essais cliniques précoces et des nouvelles molécules, aux questions spécifiques de l'INCa et jouer le rôle de référent pour les sujets pour lesquels l'INCa est sollicité par les pouvoirs publics ;
- Développer l'accessibilité à l'imagerie de haute technicité pour les essais de phase précoce ; les IRM et les TEP disposant de plages dédiées à la recherche clinique seront identifiées ;
- Assurer une surveillance des molécules innovantes (chimiovigilance) prescrites après l'AMM, par un suivi sur le rapport bénéfices/risques des nouvelles molécules : les données sur leur efficacité et leurs effets indésirables, ainsi que les données de morbi-mortalité dans les pathologies concernées par ces prescriptions devront être colligées, en cohérence avec le PGR, dont les éléments de suivi et de minimisation ont été validés par les autorités compétentes. Cette mission spécifique aura pour but de faire remonter des informations sur l'utilisation des molécules innovantes vers les agences et institutions concernées ;
- Continuer à se structurer afin de pouvoir répondre de façon optimale à la complexité croissante des procédures et de la réglementation internationale en matière d'essais cliniques précoces. Une organisation multidisciplinaire coordonnée et mobilisable est en effet essentielle à l'évaluation précoce de l'efficacité et de la tolérance de ces molécules innovantes ;
- Développer des collaborations avec l'ensemble des centres labellisés et, à terme, avec les différentes structures coordonnées par l'INCa.

4. Conditions de recevabilité des dossiers

Pour être recevable :

- Le dossier devra être rédigé en français et en anglais ;
- Le dossier de candidature, disponible sur le site de l'INCa, doit être **complet**, soumis sous forme électronique au format demandé et sous forme papier, **dûment signé** par l'établissement candidat, il doit respecter le délai de dépôt du dossier et doit être composé des éléments requis.

5. Modalités d'examen des candidatures

5.1. Critères d'évaluation¹

Les candidatures seront évaluées sur la pertinence et la cohérence du projet, l'expérience de l'équipe dans les essais cliniques précoces, la capacité (budget, composition de l'équipe, plateaux techniques et laboratoires, structure administrative et juridique, S.O.P., etc.) du centre à conduire des essais cliniques de phase précoce.

Pour cela, les centres candidats fourniront dans le dossier de candidatures les informations suivantes :

- La description du projet ;
- La liste et la description des procédures de qualité ;
- La liste des organismes et/ou des industriels utilisant le centre pour réaliser des essais de phase précoce (promotion et/ou participation) ;
- La liste des publications attribuables au centre d'essais cliniques de phase précoce des 3 dernières années ;
- Un rapport d'activité du centre d'essais de phase précoce candidat, comportant la liste et un bref descriptif des essais cliniques de phase précoce auxquels a participé le centre au cours des trois dernières années ;
- La description de l'organisation du centre d'essais de phase précoce avec un focus particulier sur le respect des critères de qualité et sur l'ensemble des procédures de la structure (S.O.P) ;
- La description de l'activité (files actives de patients) ;
- La description des lieux et des moyens humains dédiés ;
- La description des différentes structures et plateaux techniques utilisés ;
- L'adéquation du budget aux missions du centre d'essais de phase précoce ;
- Fournir un historique des audits, des inspections et des autres critères BPC ;
- La description de l'organisation pour assurer un suivi de prescriptions post-AMM de molécules innovantes identifiées.

5.2. Procédure d'évaluation

Un comité consultatif d'experts constitué par le président de l'INCa, examinera les candidatures reçues. Cet examen sera réalisé sur la base des critères d'évaluation spécifiques arrêtés dans le présent appel à candidatures.

Un avis motivé est rendu sur chaque demande par le comité et est transmis au président de l'INCa. Cet avis ne lie pas le président dans sa décision.

¹ Ces critères valent critères d'éligibilité spécifiques au sens de la procédure générique.

6. Décision de labellisation – suivi – renouvellement

- **Notification de la décision**

Le président de l'INCa notifie à l'établissement demandeur la décision de labellisation par lettre recommandée avec accusé de réception.

- **Durée et renouvellement**

La labellisation est prononcée pour une durée de 4 ans.

Au terme de ces 4 ans, l'INCa décidera de renouveler ou non cette labellisation sur la base d'une évaluation.

- **Publication et diffusion**

La décision de labellisation sera publiée sur le bulletin officiel « Santé - Protection sociale - Solidarité » et diffusée sur le site internet de l'INCa.

- **Suivi**

Les centres labellisés devront transmettre un rapport annuel d'activité à l'INCa sur l'état d'avancement des différentes missions faisant l'objet de cette labellisation.

Des audits du centre pourront être diligentés par l'INCa.

7. Modalités de financement

Chaque centre labellisé pourra être doté d'un financement maximal de 100 000 € par an. Ce financement sera attribué pour une période de 4 ans dans le cadre d'une convention de subvention signée entre l'INCa et le centre labellisé. Il est versé uniquement à ce dernier et ne peut comprendre de reversement à d'autres établissements.

Le financement concernera :

- Le recrutement de personnel notamment afin d'améliorer la qualité et le suivi des essais cliniques de phase précoce ;
- Le fonctionnement.

Les dépenses doivent être payées pendant la durée contractuelle du projet. Toute dépense effectuée au-delà des dates contractuelles sera rejetée.

Un bilan financier détaillé par poste devra être établi et joint au rapport d'activité annuel visé au point 6 ci-dessus.

Ce financement est indépendant des éventuels financements par projet d'essai clinique précoce, il est exclusivement destiné à promouvoir l'amélioration de la qualité globale de chaque centre labellisé.

Il est rappelé que l'INCa n'acquiert, au titre des financements qu'il alloue, aucun droit de propriété intellectuelle. Dès lors, aucune revendication au titre de la valorisation des résultats issus, notamment, des essais cliniques de phase précoce, ne pourra être effectuée par ses soins.

8. Calendrier de l'appel à candidatures

Calendrier	
6 Mai 2010	Publication de l'appel à candidatures
<u>8 Juillet 2010</u>	Date limite d'envoi des dossiers
Octobre 2010	Publication des résultats

9. Modalités de soumission

Le dossier de candidature (*à télécharger*) est disponible sur le site internet de l'INCa :
www.e-cancer.fr

Le dossier devra comprendre l'ensemble des éléments requis et nécessaire à l'examen des candidatures y compris les documents complémentaires. Il doit être rédigé en français **et** en anglais. La version électronique et la version papier devront être identiques.

Il devra être transmis :

- **Par courriel** à l'adresse suivante au plus tard le 8 Juillet 2010 :
cepp2010@institutcancer.fr

ET

- **Par courrier postal**, en 3 exemplaires au plus tard le 8 Juillet 2010, le cachet de la poste faisant foi (2 originaux et 1 copie) à l'adresse suivante :

Institut National du cancer
AAC centre de phase précoce
Département de Recherche Clinique
52, avenue André Morizet –
92 513 Boulogne-Billancourt Cedex

ATTENTION :

Une copie du dossier devra être adressée au cancéropôle de référence

10. Contacts

Pour tout renseignement scientifique ou technique s'adresser à :

Christian CAILLIOT – [ccailliot@institutcancer.fr](mailto:cailliot@institutcancer.fr) – Tel. 01 41 10 14 84

ou Antoine HOMMAIS – ahommais@institutcancer.fr – Tel. 01 41 10 14 94