

# Bilan de l'activité des Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>) 2010-2012

COLLECTION  
Bilans d'activité & d'évaluations

LES POINTS CLÉS

MÉTHODE

SYNTHÈSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ

BILAN COLLABORATION NCI

BILAN COLLABORATION  
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'Institut National du Cancer est l'agence sanitaire et scientifique dédiée à la cancérologie. Il a pour vocation d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France.

**Ont participé à l'élaboration de ce document :**

- Antoine HOMMAIS, département biologie, transfert et innovations, direction de la recherche et de l'innovation
- Béatrice BUSSIÈRE, département biologie, transfert et innovations, direction de la recherche et de l'innovation
- Charlotte GUDEWICZ, département biologie, transfert et innovations, direction de la recherche et de l'innovation
- Frédérique NOWAK, responsable du département biologie, transfert et innovations, direction de la recherche et de l'innovation

Ce document peut être cité comme suit : ©*Bilan de l'activité des Centres Labellisés INCa de Phase Précoce (CLIP<sup>2</sup>) 2010-2012*, collection Bilans d'activités et d'évaluations, INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2014

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>LES POINTS CLÉS DU BILAN 2010-2012 DES CLIP<sup>2</sup></b> .....	<b>5</b>
<b>MÉTHODE</b> .....	<b>6</b>
<hr/>	
<b>SYNTHÈSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ</b> .....	<b>7</b>
1. ACTIVITÉ DES CLIP <sup>2</sup> .....	7
2. ACTIVITÉ PAR PHASE.....	8
3. ACTIVITÉ PAR TYPE DE PROMOTEUR .....	10
4. ACTIVITÉ PAR TYPE DE PROMOTEUR ET PAR PHASE .....	12
5. ACTIVITÉ PAR GROUPE D'ORGANES.....	14
6. ACTIVITÉ PAR TYPE DE TRAITEMENT.....	17
7. ACTIVITÉ PAR CENTRE .....	20
<hr/>	
<b>BILAN DE LA COLLABORATION AVEC LE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)</b> .....	<b>24</b>
1. MISE EN PLACE DE LA COLLABORATION NCI-INCA.....	24
2. MODALITÉS DE LA COLLABORATION.....	25
3. RÉSULTATS.....	25
4. ÉVOLUTION DE LA COLLABORATION.....	26
<hr/>	
<b>BILAN DE LA COLLABORATION AVEC LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>27</b>
1. DESCRIPTION DU PROCESS .....	27
2. RÔLE DES DIFFÉRENTES PARTIES.....	29
3. CLAUSES DE LA COLLABORATION.....	29
4. RÉSULTATS.....	30
<hr/>	
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>32</b>
<hr/>	
<b>ANNEXES</b> .....	<b>33</b>
ANNEXE 1. LES ESSAIS CLINIQUES.....	34
ANNEXE 2. AVIS DU COMITÉ DE DÉONTOLOGIE .....	43
ANNEXE 3. LES CLIP <sup>2</sup> .....	44
ANNEXE 4. SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	45

# INTRODUCTION

La labellisation et le soutien à des centres investigateurs spécialisés dans les essais précoces ont été inscrits dans la mesure 1.3 du Plan cancer 2009-2013 intitulée « Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux ». Pour mener ces initiatives, l'INCa a bénéficié du soutien du Centre national de gestion des essais de produits de santé (CeNGEPS), de celui de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer et de l'Institut Lilly.

Ainsi, dès fin 2010, l'INCa a procédé à la labellisation<sup>1</sup> et a soutenu 16 centres de recherche clinique de phase précoce en oncologie pour une durée de quatre ans. Ces centres se répartissent en 11 centres de lutte contre le cancer et 5 centres hospitalo-universitaires (Figure 1 et Annexe 3).

Ces centres ont notamment pour mission de :

- concevoir, planifier, conduire et analyser des essais cliniques de phase précoce (phases I-II) nationaux comme internationaux issus de la recherche privée comme publique, dans le domaine du cancer, avec le meilleur standard de qualité international sur des molécules innovantes (notamment les thérapies ciblées) ;
- répondre, selon leurs domaines d'expertise (organes, spécialités, etc.), aux appels à projets lancés ou gérés par l'INCa et aux sollicitations académiques ou industrielles.

Outre cette mesure de structuration de la recherche précoce en France en cancérologie, la mesure 1.4 du Plan cancer 2009-2013 prévoyait l'établissement de partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux de recherche et les acteurs de la recherche en cancérologie.

En effet, l'émergence des traitements ciblés dans la lutte contre le cancer a entraîné un changement dans la façon de développer de nouveaux médicaments. Du fait de leur mécanisme d'action, ces molécules peuvent être efficaces dans un grand nombre de tumeurs partageant la même anomalie moléculaire, multipliant de ce fait le nombre d'essais de phase précoce à mener. Ce changement de paradigme conduit les laboratoires pharmaceutiques à établir des partenariats avec des équipes académiques expertes en phase précoce.

Cette seconde mesure en faveur du développement des essais de phase précoce visait à augmenter l'attractivité de la recherche et à permettre aux patients de bénéficier en France de nouvelles thérapeutiques fournies par les laboratoires.

La labellisation des CLIP<sup>2</sup> prend fin en octobre 2014. Ces actions seront poursuivies dans le Plan cancer 2014-2019, avec un effort particulier sur la pédiatrie, grâce à la labellisation de centres avec une activité en pédiatrie. Il apparaît de ce fait opportun d'établir un premier bilan de l'activité de ces CLIP<sup>2</sup> à partir des données annuelles qu'ils transmettent à l'INCa et d'évaluer la valeur ajoutée qu'a apportée la structuration de ces centres à la recherche clinique en France.

Ce document fait la synthèse de l'activité dans les centres labellisés entre 2009 et 2012, à partir des données d'inclusion de patients et d'essais cliniques précoces (phase I, I/II et II) déclarées par les 16 centres ; puis dresse un premier bilan des collaborations mises en place entre l'INCa et le *National Cancer Institute* (NCI) américain d'une part et différents laboratoires pharmaceutiques d'autre part.

Ce rapport s'adresse plus particulièrement aux professionnels concernés par le développement précoce de nouveaux médicaments.

---

1 Au terme de la procédure générique d'identification d'organisations œuvrant dans le domaine du cancer [http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-02/ste\\_20100002\\_0100\\_0093.pdf](http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-02/ste_20100002_0100_0093.pdf)

# Les points clés du bilan 2010-2012 des CLIP<sup>2</sup>

## ► 16 centres spécialisés dans les essais cliniques de phase précoce (I et II) en cancérologie sont labellisés depuis 2010 par l'INCa.

- ✓ Les services spécialement destinés à ce type de recherche, au sein d'établissements de soins (CHU et CLCC), disposent du personnel et des plateaux techniques nécessaires à la promotion, la mise en place et la réalisation de ce type d'essais ;
- ✓ Ils mettent en œuvre leurs propres essais mais également ceux confiés par d'autres promoteurs académiques ou par des laboratoires pharmaceutiques, souhaitant bénéficier de leur expertise dans le domaine ;
- ✓ En 2012, 2 873 patients ont été inclus et 187 nouveaux essais ont été ouverts, dans ces centres de phase précoce ;
- ✓ 6 710 patients ont été inclus et 496 nouveaux essais ont été réalisés au total depuis la labellisation.

## ► Depuis 2010, la collaboration avec le National Cancer Institute (NCI) a permis la mise en place de deux essais et deux essais en préparation :

- ✓ CHONDROG, évaluation d'un inhibiteur de la voie Hedgehog dans les chondrosarcomes, essai promu par l'Institut Bergonié, Bordeaux ;
- ✓ AKTIL, évaluation d'un inhibiteur d'AKT dans les lymphomes diffus à grands cellules B, essai promu par le Centre Léon-Bérard, Lyon ;
- ✓ BrAVHo, évaluation d'un anticorps anti-CD30 dans les lymphomes liés au VIH, partie française d'un essai américain ;
- ✓ un essai avec le cabozantinib, évaluation d'un inhibiteur de cMET et VEGFR2 dans les sarcomes d'Ewing et les ostéosarcomes, promu par l'Institut Bergonié, Bordeaux.

## ► Depuis 2011, les collaborations avec des laboratoires pharmaceutiques ont permis de mener 9 appels à projets sur des molécules fournies par 6 laboratoires pharmaceutiques différents. Neuf projets d'essais cliniques de phase précoce ont été retenus dans ce cadre :

- ✓ PIK-ORL, évaluation d'un inhibiteur de PI3K dans les cancers tête et cou, essai promu par le Centre Léon-Bérard, Lyon ;
- ✓ CYCLIGIST, évaluation d'un inhibiteur des CDK 4/6 dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), essai promu par l'Institut Bergonié, Bordeaux ;
- ✓ OPTIMUM, évaluation d'un inhibiteur des CDK 4/6 dans le mélanome métastatique, essai promu par l'Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ;
- ✓ LAM-PIK, évaluation d'un inhibiteur de PI3K/mTor dans les hémopathies myéloïdes et les leucémies aiguës myéloïdes, essai promu par l'Institut Curie, Paris ;
- ✓ TAKTIC, évaluation d'un inhibiteur d'AKT dans les cancers du sein métastatiques ou localement avancés HER2-, essai promu par l'Institut Paoli-Calmettes, Marseille ;
- ✓ INPAKT, évaluation d'un inhibiteur d'AKT dans les cancers avancés ou métastatiques, essai promu par Gustave-Roussy, Villejuif ;
- ✓ METROmaJX, évaluation d'un virus oncolytique dans les cancers du sein et les sarcomes des tissus mous avancés, essai promu par l'Institut Bergonié, Bordeaux ;
- ✓ OLYMPE, évaluation d'inhibiteur de P38 MAPK dans les cancers du sein métastatiques ou localement avancés, essai promu par le Centre François-Baclesse, Caen ;
- ✓ GLYRaD, évaluation d'inhibiteur de P38 MAPK dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués, essai promu par le Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand.

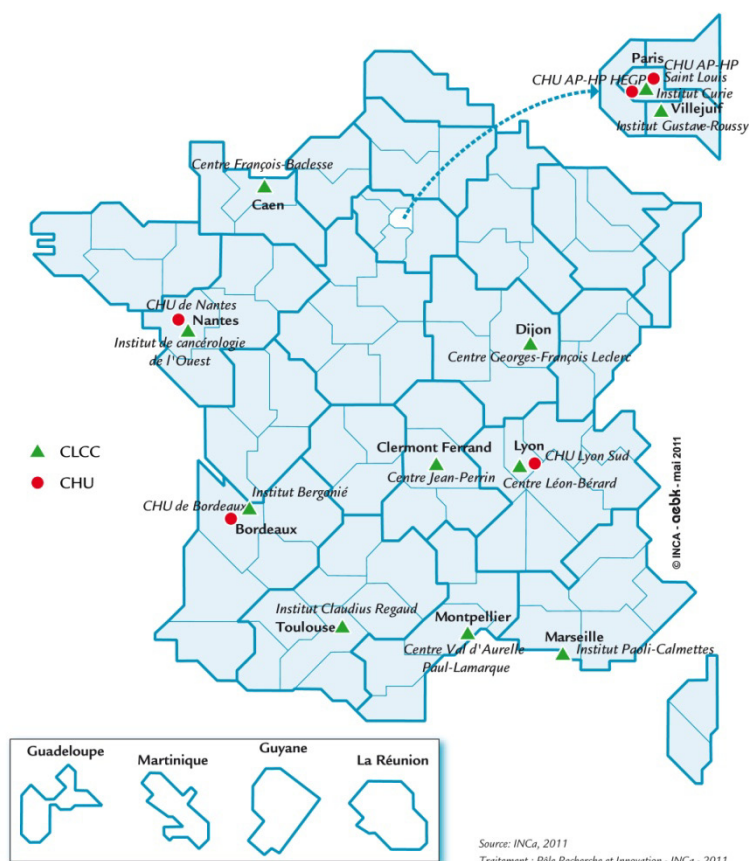
# MÉTHODE

Depuis 2010 et la labellisation des centres d'essais de phase précoce, l'INCa lance une enquête annuelle auprès des 16 CLIP<sup>2</sup> afin de recenser des informations sur leur activité. Les données suivantes sont ainsi collectées :

- le nombre de nouveaux essais ouverts chaque année. Il s'agit des essais dont les centres sont promoteurs et de ceux pour lesquels ils sont centres investigateurs, dans le cadre d'essais à promotion académique ou industrielle ;
- le nombre de patients inclus durant l'année dans chacun des essais de phase précoce menés au sein du centre CLIP<sup>2</sup> ;
- le descriptif des essais : le titre, le N° EudraCT, le promoteur et la phase de l'essai.

Les données présentées dans ce document sont le résultat des informations transmises lors des enquêtes menées de 2011 à 2013, sur l'activité de 2010 à 2012.

Figure 1. Les centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>)



Les CLIP<sup>2</sup> étant intégrés dans des structures de recherche et de soins allant au-delà des seuls essais de phase précoce, nous avons veillé à ne prendre en compte dans cette première partie que les données d'inclusion dans des essais cliniques de phase précoce (I et II).

Pour rappel, la labellisation des 16 centres est intervenue fin 2010, cette année constitue donc le T0 de ce bilan. Par conséquent, les données de l'année 2011 peuvent être considérées comme celles de la première année de labellisation.

Ce premier bilan de l'activité des CLIP<sup>2</sup> ne s'intéresse qu'aux données d'inclusion et au nombre de nouveaux essais dans ces centres. Néanmoins, l'inclusion de patients dans des essais cliniques ne résume pas à elle seule le déroulement d'un essai clinique. En effet, en amont de cette étape, l'identification des patients présentant l'ensemble des critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion constitue une part importante de l'activité des centres. De même, en aval de l'inclusion, le traitement et le suivi des patients inclus dans ces essais génèrent une file active de patients dont le nombre est largement supérieur à celui des patients inclus au cours d'une année donnée. Ce document ne reflète donc qu'une partie de l'activité globale de ces centres.

# SYNTHÈSE DES DONNÉES D'ACTIVITÉ

## 1. ACTIVITÉ DES CLIP<sup>2</sup>

### ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DES CLIP<sup>2</sup> ENTRE 2010 ET 2012

Sur la période 2010-2012, 496 essais de phase précoce ont été ouverts aux inclusions dans les CLIP<sup>2</sup> et 6 710 patients ont été inclus dans un essai clinique au sein d'un CLIP<sup>2</sup>.

Figure 2 : Évolution du nombre de nouveaux essais ouverts dans les CLIP<sup>2</sup> - 2010-2012

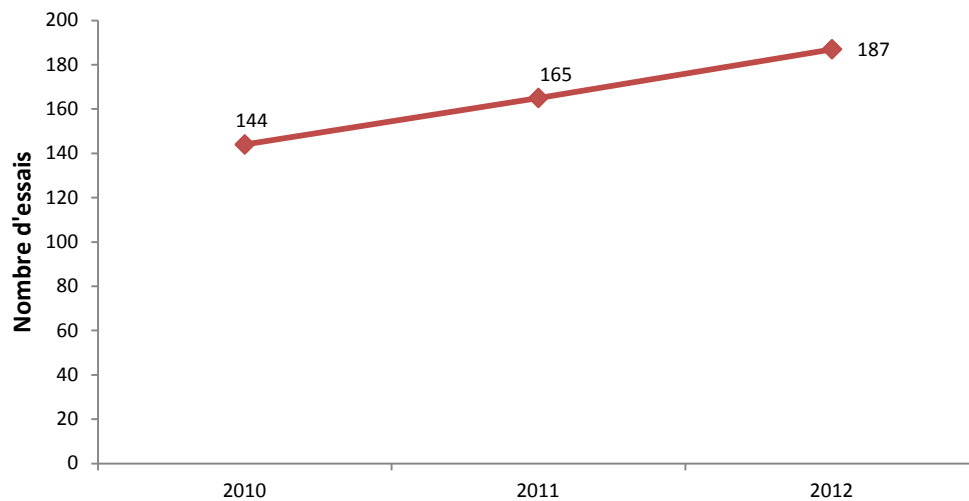
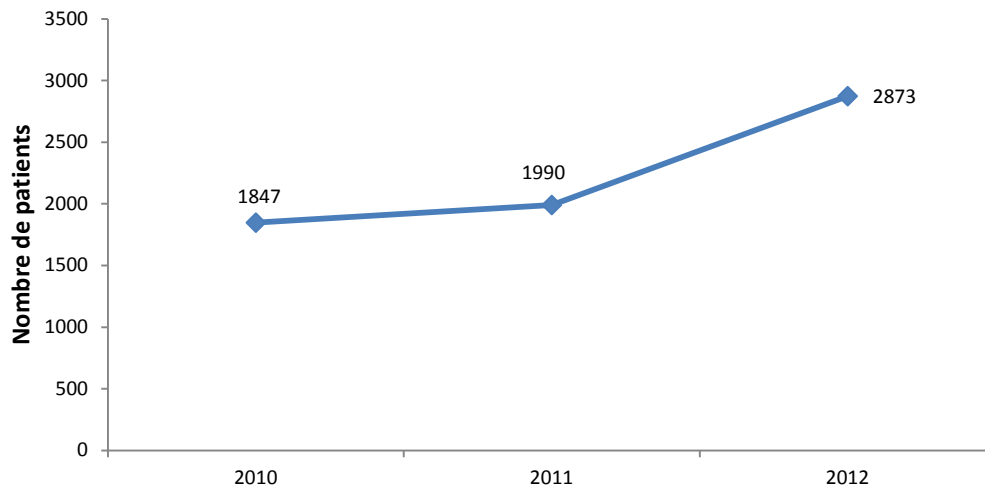


Figure 3 : Évolution du nombre d'inclusions dans les essais menés par les CLIP<sup>2</sup> - 2010-2012



En 2012, 187 nouveaux essais ont été ouverts aux inclusions dans un ou plusieurs centres labellisés (essais multicentriques), soit une augmentation de 29 % depuis 2010 (Figure 2). Cette croissance est régulière, avec près de 15 % de nouveaux essais ouverts en plus chaque année dans les CLIP<sup>2</sup>.

En parallèle, 2 873 patients ont été inclus dans l'un des essais cliniques de phase précoce au sein des 16 centres labellisés en 2012, soit une augmentation de 55 % par rapport à l'année 2010 (Figure 3). L'augmentation de l'activité des CLIP<sup>2</sup> témoigne de l'apport de la labellisation de ces centres (cf. page 13).

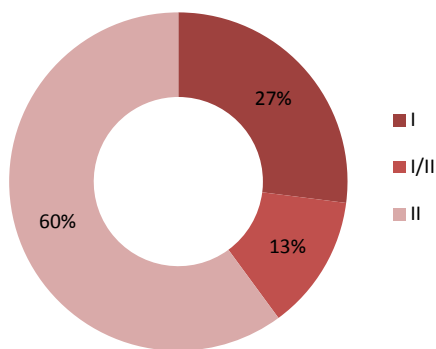
## 2. ACTIVITÉ PAR PHASE

Si les essais cliniques se distinguent en 4 phases (de I à IV), on parle de phases précoces pour les phases I et II avec un sous-type : les phases I/II.

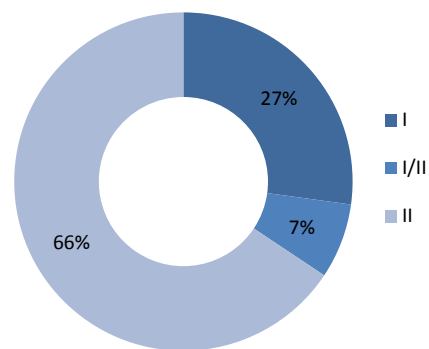
- Les essais de phase I ont pour principal objectif de déterminer la dose maximale tolérée et les toxicités limitantes de la molécule testée. Ils incluent les essais de première administration à l'homme. Ils sont menés sur un petit nombre de patients (quelques dizaines).
- Les essais de phase II ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du produit en termes d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients (quelques centaines).
- Les essais de phase I/II combinent ces deux phases, avec détermination de la dose tout d'abord puis recherche d'efficacité, avec un plus grand nombre de patients traités à la dose déterminée dans la première partie de l'essai.

L'activité des CLIP<sup>2</sup> dans les essais de phase précoce peut être détaillée en fonction des différents types de phase des essais menés, tant sur le plan du nombre de patients inclus que du nombre d'essais initiés entre 2010-2012.

**Figure 4 : Répartition par type de phase des nouveaux essais ouverts dans les CLIP<sup>2</sup> 2010-2012**



**Figure 5 : Répartition par type de phase des patients inclus dans les CLIP<sup>2</sup> 2010-2012**



Le bilan des trois premières années de labellisation montre que 27 % des essais initiés dans les CLIP<sup>2</sup> sont des essais de phase I et 60 % des essais de phase II (Figure 4).

Par ailleurs, 27 % des patients inclus dans un essai l'ont été dans un essai de phase I et 66 % des patients ont été inclus dans un essai de phase II (Figure 5).

Au vu de la répartition des nouveaux essais dans les CLIP<sup>2</sup> (Figure 4), le pourcentage de patients inclus dans un essai de phase II devrait être plus important que celui retrouvé Figure 5. Sachant que, d'après les données du Registre d'essais cliniques français en cancérologie (RECF), les essais de phase II incluent en moyenne 2,5 fois plus de patients qu'un essai de phase I<sup>2</sup>, ce rapport permet de calculer, en se fondant sur la Figure 4, que 84 % des patients devraient être inclus dans des essais de phase II et non pas 66 % comme observé. Cet écart suggère qu'une partie des patients inclus dans ces essais de phase II le sont donc en dehors des CLIP<sup>2</sup>. Il peut s'agir d'autres établissements de santé ou des services au sein du même établissement de santé que le CLIP<sup>2</sup> mais n'appartenant pas à celui-ci. De plus, toujours d'après les données du RECF, le nombre moyen de centres participant à un essai de phase I s'établit à 4 et peut aller jusqu'à 12, il est donc légitime de penser que la majorité des centres participant à un essai de phase I soit un CLIP<sup>2</sup>. En revanche, concernant les phases II, le nombre moyen de centres est de 17, mais ce nombre peut aller jusqu'à 94, expliquant pourquoi des patients inclus dans un essai de phase II le sont en dehors des CLIP<sup>2</sup>.

2 © Registre des essais cliniques en cancérologie - Bilan 2007-2012, collection Bilans d'activités et d'évaluations, INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2013.



Figure 6 : Évolution du nombre de nouveaux essais par type de phase - 2010-2012

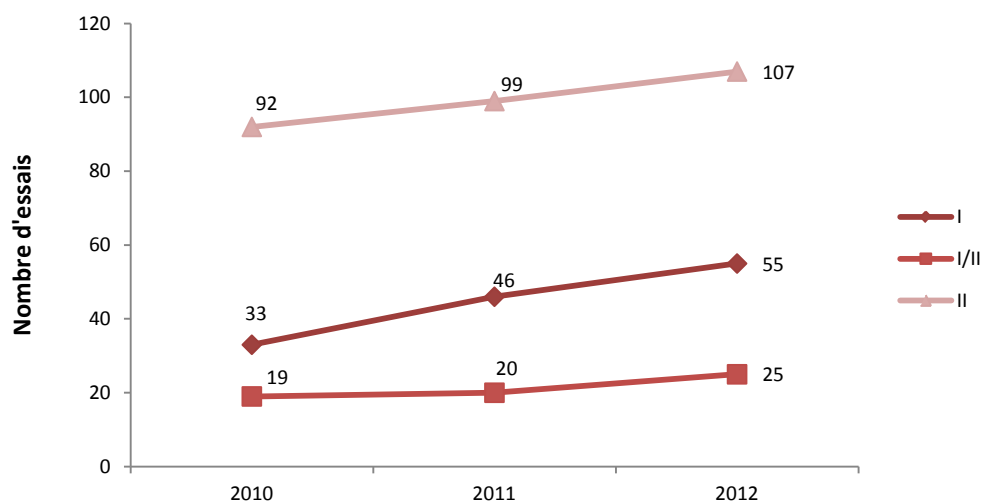
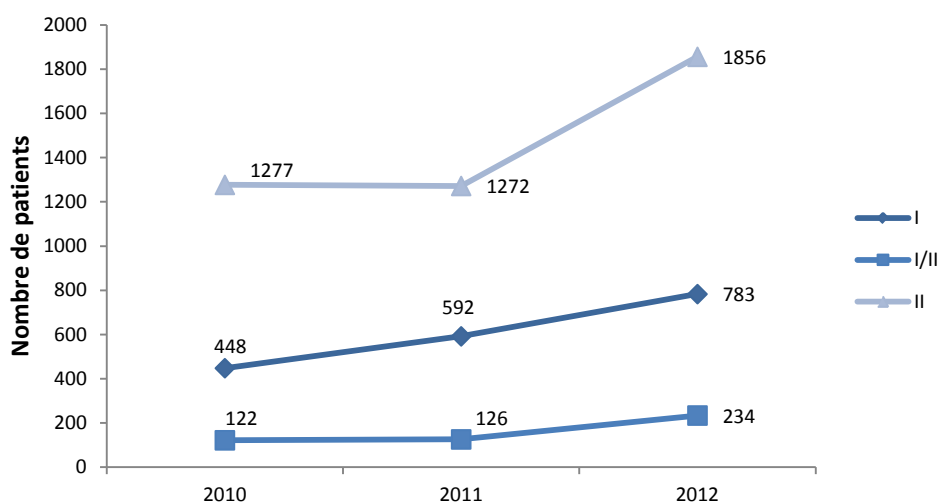


Figure 7 : Évolution du nombre d'inclusions par type de phase - 2010-2012



Le nombre de nouveaux essais conduits dans les CLIP<sup>2</sup> et le nombre des inclusions ont augmenté régulièrement entre 2010 et 2012 pour les trois types de phase.

Le nombre de nouveaux essais de phase I a augmenté de 66 % au cours de ces trois années. Sur la même période, les essais de phase I/II n'ont progressé que de 31 % et ceux de phase II de 16 % (Figure 6).

Dans le même temps, le nombre de patients inclus a très fortement progressé pour tous les types d'essais, + 91 % pour les essais de phase I/II, + 75 % pour les essais de phase I et + 45 % pour les essais de phase II (Figure 7).

On peut remarquer que le nombre de patients inclus dans un essai de phase II a progressé beaucoup plus rapidement que le nombre de nouveaux essais de phase II (45 % vs 16 %), laissant penser qu'un des effets de la labellisation des CLIP<sup>2</sup> a été d'augmenter leur capacité de recrutement dans ces essais, grâce à une meilleure structuration et au recours à du personnel supplémentaire dédié.

### 3. ACTIVITÉ PAR TYPE DE PROMOTEUR

Deux types de promoteur des essais menés au sein des CLIP<sup>2</sup> peuvent être distingués :

- les promoteurs académiques regroupent les promoteurs tels que les CHU, les CLCC, les associations et les groupes coopérateurs ;
- les promoteurs industriels regroupent les sociétés privées : laboratoires pharmaceutiques ou sociétés prestataires de service.

Figure 8 : Répartition des nouveaux essais ouverts dans les CLIP<sup>2</sup> par type de promoteur – 2010-2012

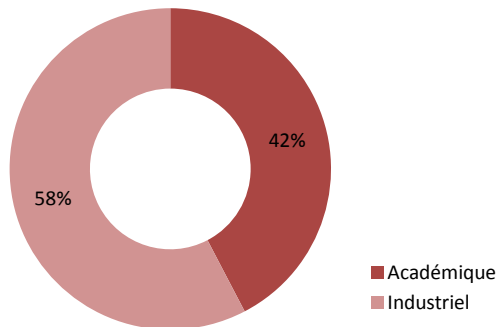
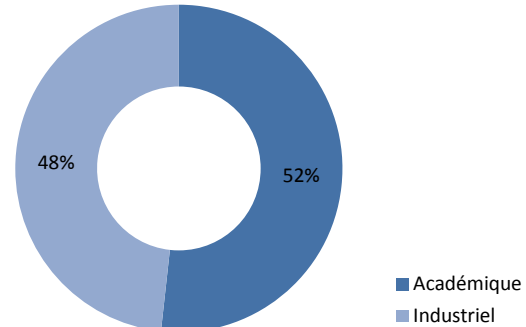


Figure 9 : Répartition des inclusions dans les CLIP<sup>2</sup> par type de promoteur - 2010-2012



Une majorité des essais menés au sein des CLIP<sup>2</sup> est à promotion industrielle (58 %). Il s'agit d'une spécificité des CLIP<sup>2</sup> liée au fait qu'ils mènent des essais de phase précoce, plus fréquemment promus par les industriels, contrairement aux données du RECF, où seuls 40 % des essais sont à promotion industrielle, quel que soit le type d'essai. En revanche, la répartition des patients inclus sur cette même période est pratiquement équivalente entre les essais à promotion académique et industrielle (48 % vs 52 %).

Figure 10 : Évolution du nombre de nouveaux essais par type de promoteur - 2010-2012

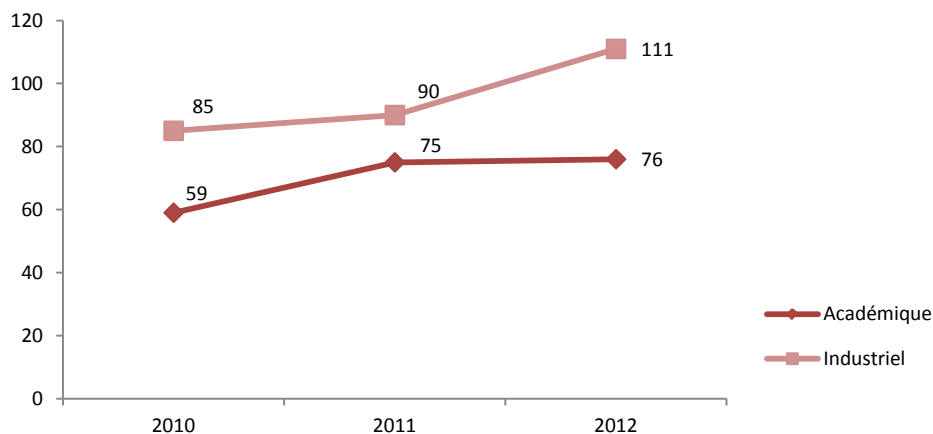
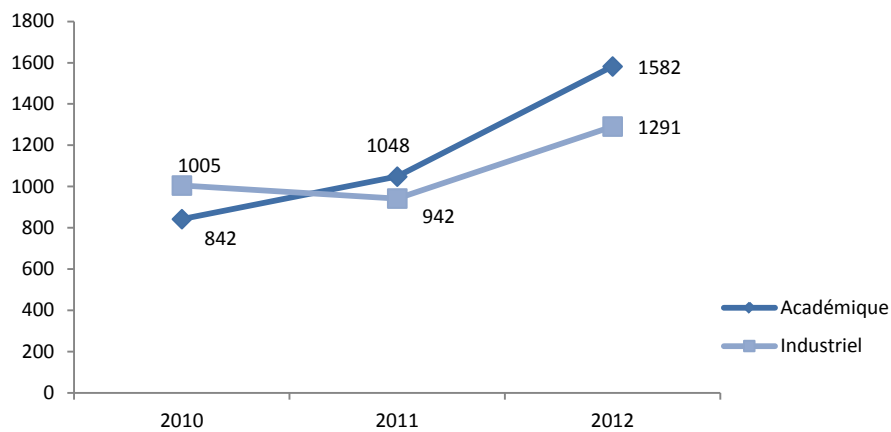


Figure 11 : Évolution du nombre d'inclusions dans les CLIP<sup>2</sup> par type de promoteur - 2010-2012



Depuis 2010, le nombre de nouveaux essais académiques et industriels progresse de manière similaire (+ 30 % environ), et les essais initiés par les promoteurs industriels restent ainsi plus nombreux que ceux initiés par les promoteurs académiques.

En revanche, le nombre de patients inclus dans les essais à promotion académique a progressé de façon plus rapide (+ 88 %) que le nombre de patients inclus dans les essais industriels (+ 28 %). Cette observation est corrélée aux phases d'essais majoritairement menées par chaque type de promoteur, comme l'atteste l'analyse présentée au chapitre suivant.

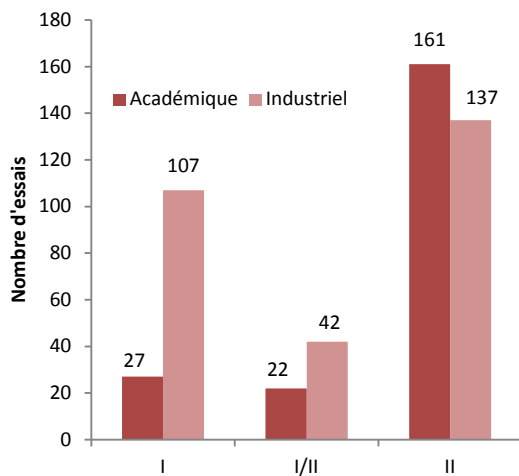
Ainsi, en 2012, les patients inclus dans des essais académiques ont été plus nombreux que ceux inclus dans des essais industriels (55 %). La situation était inverse avant 2011 : en 2010, 54 % des patients étaient inclus dans des essais à promotion industrielle.

## 4. ACTIVITÉ PAR TYPE DE PROMOTEUR ET PAR PHASE

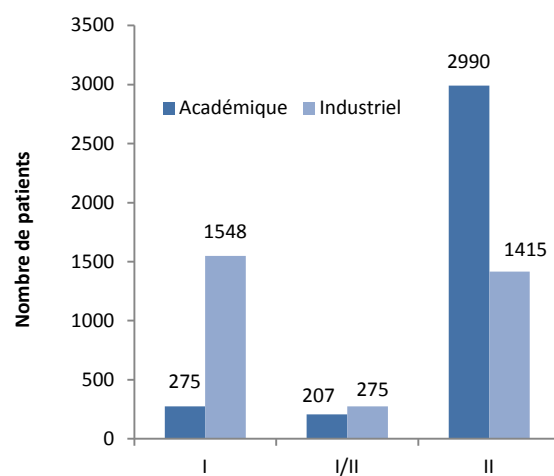
L'analyse de la répartition globale des nouveaux essais ouverts et des patients inclus peut être affinée selon les différents types de phases et de promotions.

Les nouveaux essais de phase I à promotion industrielle ont été quatre fois plus nombreux que ceux à promotion académique (Figure 12). Ceci confirme que les essais de phase I évaluant de nouveaux traitements sont majoritairement conduits par l'industrie. Les promoteurs académiques n'ont généralement accès à ces molécules innovantes que plus tardivement. En effet, 70 % des essais de phase I académiques concernent des associations de traitement contre 46 % pour ceux industriels. Cinq fois plus de patients ont été inclus dans un essai industriel de phase I que dans un essai de phase I académique (Figure 13).

**Figure 12 : Répartition des nouveaux essais par type de promoteur et par phase – 2010-2012**



**Figure 13 : Répartition des inclusions dans les CLIP<sup>2</sup> par type de promoteur et par phase - 2010-2012**



En revanche, si les nouveaux essais de phase II académiques ont été légèrement plus nombreux que les essais de phase II industriels (161 vs 137), deux fois plus de patients ont été inclus dans les essais de phase II académiques que dans les essais de phase II industriels au sein des CLIP<sup>2</sup> (2 990 vs 1 415). Ainsi, les essais de phase II académiques recrutent relativement plus de patients que les essais de phase II industriels.

Il est également intéressant de noter qu'un plus grand nombre de patients ont été inclus dans les essais de phase I industriels (1 548) que dans les essais de phase II industriels (1 415), alors que les nouveaux essais de phase II industriels ont été plus nombreux que les nouveaux essais de phase I industriels (137 vs 107). Ceci est certainement dû au fait que pour les essais de phases II des centres sont ouverts en dehors des CLIP<sup>2</sup>.

**Figure 14 : Évolution du nombre de nouveaux essais par phase et type de promoteur - 2010-2012**

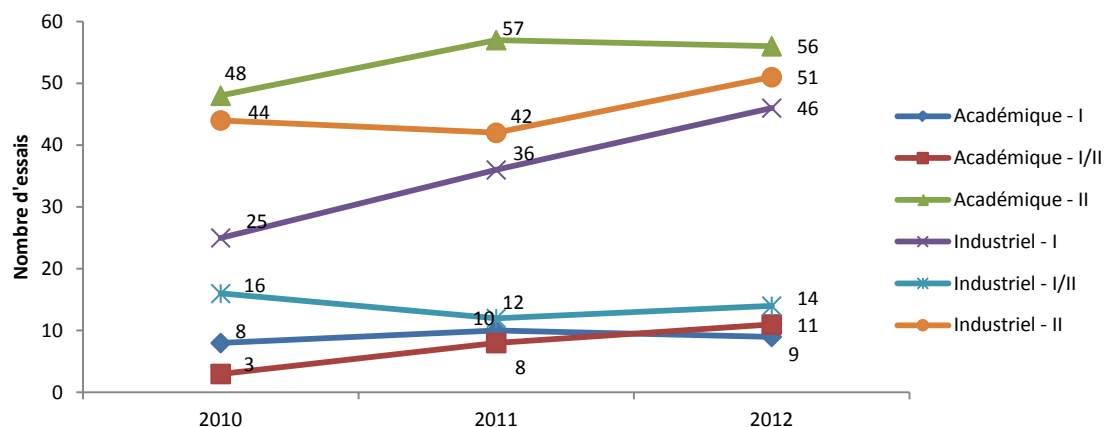
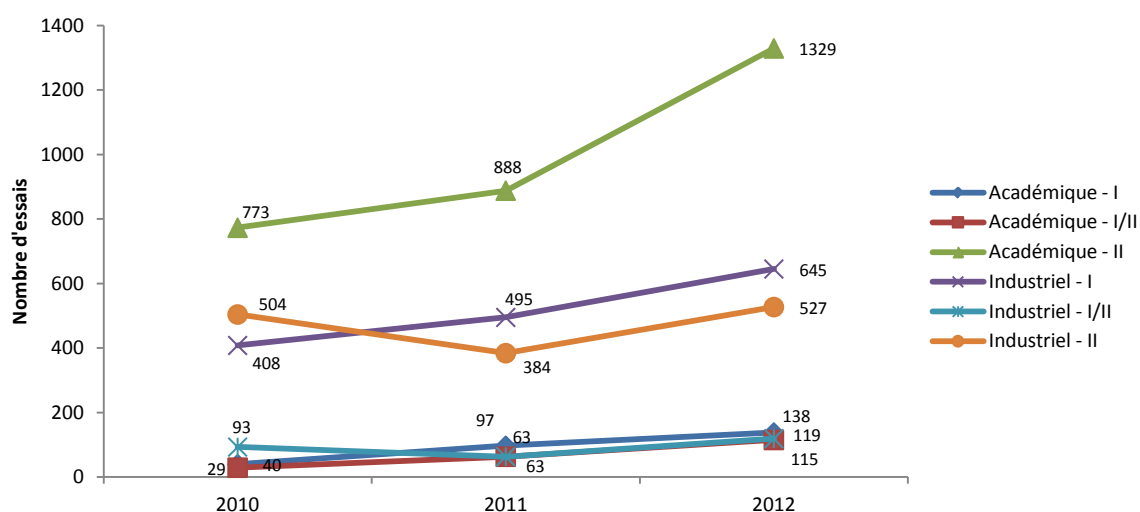


Figure 15 : Évolution du nombre de patients inclus par phase et type de promoteur – 2010-2012



L'évolution entre 2010 et 2012 du nombre de nouveaux essais, comme celle du nombre d'inclusions, est variable selon la phase de l'essai ou le type de promoteur.

Ainsi sur la période étudiée, le nombre de nouveaux essais de phase II a progressé assez lentement, qu'ils soient à promotion académique (+ 17 %) ou industrielle (+ 16 %) (Figure 14). En revanche, si la progression du nombre de nouveaux essais de phase I académique est assez faible (+ 12 %), celle des essais de phase I industriels est très rapide (+ 84 % en deux ans). Cette catégorie d'essai se démarque ainsi nettement des autres. La forte augmentation du nombre d'essais de phase I industriels est un indicateur de l'amélioration de l'attractivité de la recherche clinique précoce en oncologie en France et répond à l'un des objectifs majeurs de la labellisation des centres experts de phase précoce qui était d'attirer en France de nouvelles molécules en cours de développement. Dans le même temps, le nombre de patients inclus dans des essais de phase I industriels a progressé de 58 % depuis 2010.

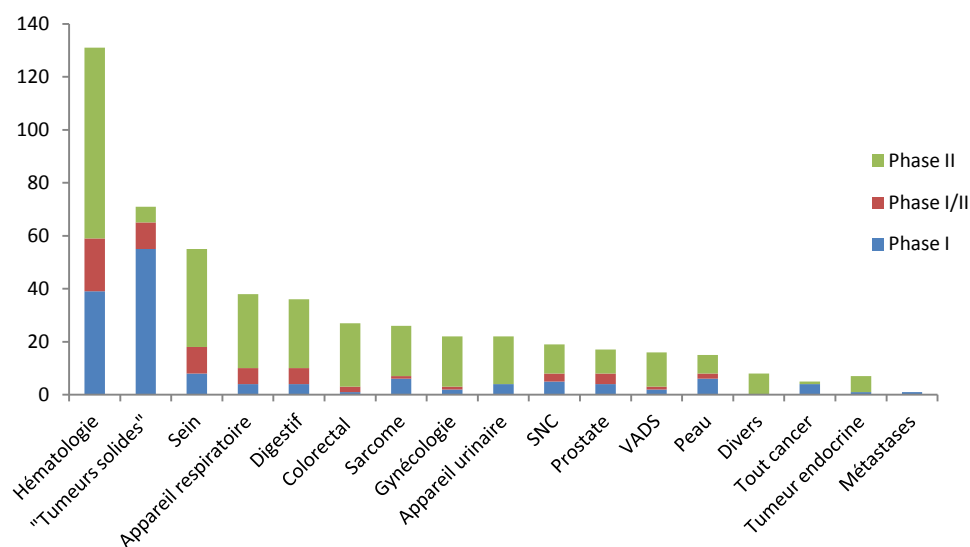
Les données présentées Figure 15 permettent d'expliquer plus finement la différence d'évolution des inclusions observée entre les essais académiques et industriels (Figure 11). Ainsi la forte augmentation des inclusions dans les essais à promotion académique est essentiellement due à la progression des inclusions dans les phases II (+ 72 %), alors que le nombre de nouveaux essais de phase II académiques a peu progressé dans le même temps (+ 16 %). Le nombre de patients inclus dans les essais de phase II industriels a, lui, peu progressé (+ 4 %), en corrélation avec la progression du nombre d'essais de phase II industriels (+ 16 %). L'augmentation importante du nombre de patients inclus dans des essais de phase II à promotion académique laisse penser que ce type d'essai a fortement bénéficié de la structuration qui a suivi la labellisation des centres.

## 5. ACTIVITÉ PAR GROUPE D'ORGANES

Dans ce chapitre, les données ont été rassemblées par groupe d'organes, selon le classement établi par le registre des essais cliniques de l'INCa<sup>3</sup>. Pour information :

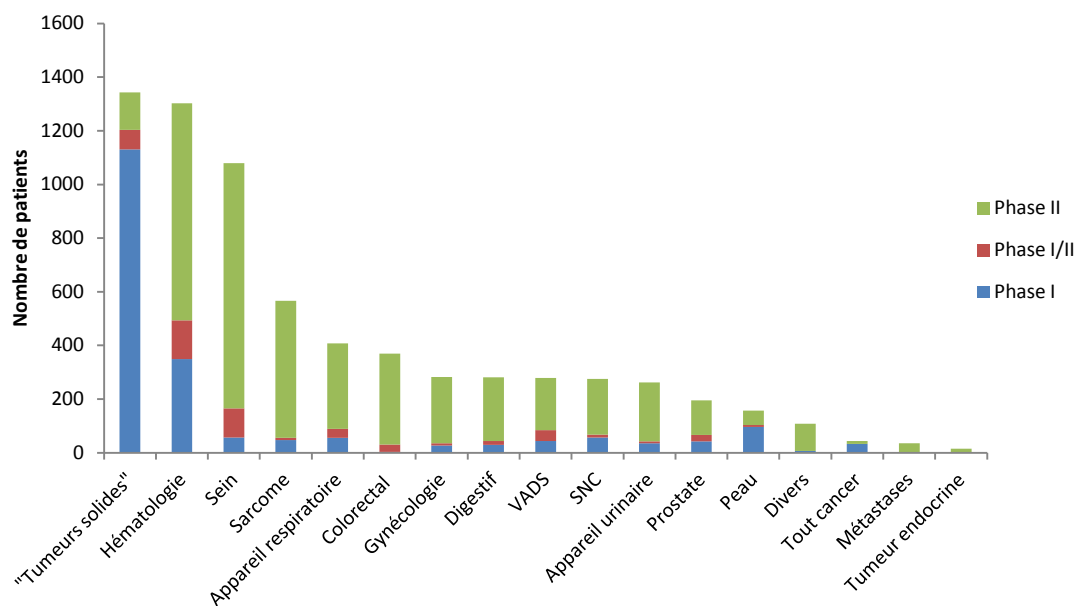
- le groupe « Tumeurs solides » est une désignation essentiellement liée aux essais de phase I cherchant à déterminer la tolérance de nouvelles molécules. Dans ces essais, tout patient présentant un cancer atteignant un organe « solide », par opposition aux hémopathies malignes, peut être inclus. Ce groupe inclut également les essais où des pathologies de groupes d'organes hétérogènes sont rassemblées, généralement en phase II. Ainsi, dans les figures suivantes, le groupe d'organes « Tumeurs solides » ne correspond pas à la somme des différents groupes d'organes différenciés comme « Sein », « Appareil respiratoire », « Sarcome », etc. ;
- le groupe « Métastases » correspond à des essais ne s'intéressant qu'au traitement des métastases et pas aux cancers primitifs ;
- le groupe « Tout cancer » rassemble les essais pour lesquels la pathologie n'est pas précisée, ou qui s'adresse à tout type de cancers « solides » ou « liquides » ;
- le groupe « Divers » rassemble les pathologies rares ne pouvant pas être associées à un groupe d'organes.

Figure 16 : Répartition des nouveaux essais dans les CLIP<sup>2</sup> par groupe d'organes - 2010-2012



3 <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques>

Figure 17 : Répartition des inclusions dans les CLIP<sup>2</sup> par groupe d'organes - 2010-2012



Trois groupes d'organes se démarquent en termes de nouveaux essais et d'inclusions :

- l'hématologie, qui est la pathologie la plus représentée, avec 25,3 % des nouveaux essais ouverts aux inclusions, et 18,8 % des patients inclus ;
- le groupe « Tumeurs solides », qui représente 13,7 % des nouveaux essais, pour 19,1 % des patients inclus ;
- le cancer du sein, qui, avec 10,6 % des nouveaux essais, représente 15,4 % des inclusions. Ces trois groupes d'organes représentent plus de la moitié des nouveaux essais de phase précoce et des inclusions des CLIP<sup>2</sup> entre 2010-2012.

Cette représentation s'explique :

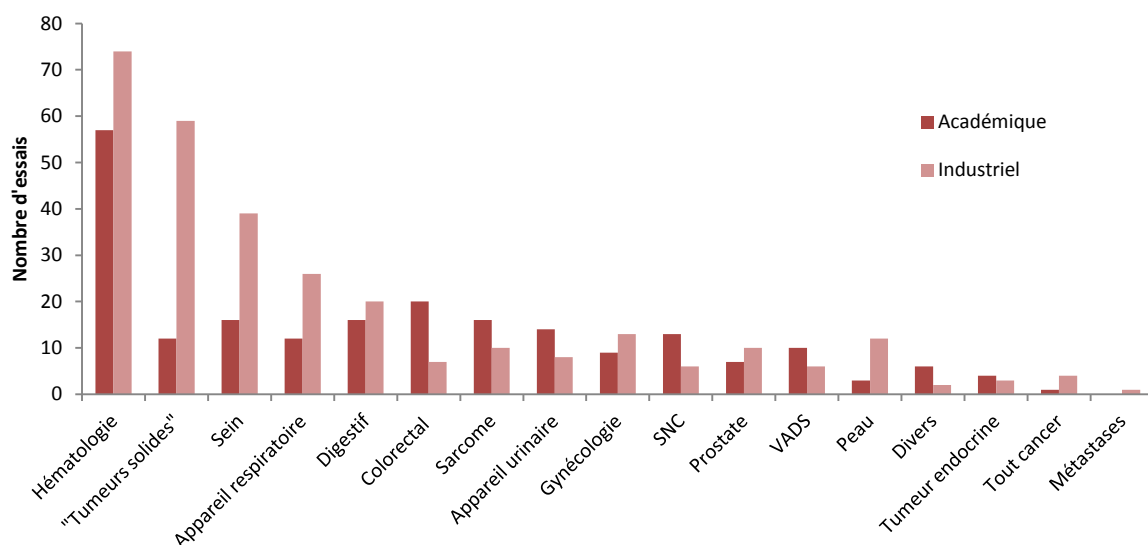
- en hématologie, par la multiplicité des différentes situations cliniques et l'implication des équipes qui en font un domaine de prédilection pour la recherche clinique. Il est cependant surprenant de constater qu'avec un nombre très supérieur de nouveaux essais le nombre de patients inclus est le même en hématologie que dans le groupe « Tumeurs solides ». Cela est d'autant plus vrai que les essais sur les « Tumeurs solides » sont surtout des essais de phase I (incluant en moyenne moins de patients que les phases II) contrairement aux essais en hématologie qui sont des essais de phase II. Les hémopathies malignes étant plus souvent prises en charge dans les CHU et ces derniers étant moins représentés au sein des CLIP<sup>2</sup>, on peut penser que la discordance observée est liée au fait qu'une partie non négligeable des patients inclus dans les 131 nouveaux essais en hématologie l'ont été en dehors des CLIP<sup>2</sup>. Au contraire, la majorité des patients inclus dans les essais de phase I sur des tumeurs solides le sont dans ces centres ;
- pour les « Tumeurs solides », par l'activité de phase I des CLIP<sup>2</sup> ;
- pour le cancer du sein, en raison de son incidence élevée et de l'attractivité de la recherche clinique pour cette pathologie. Le cancer du sein est la pathologie la plus étudiée en phase II, ce qui montre bien que le cancer du sein est une des voies de développement les plus explorées.

On notera par ailleurs un nombre relativement faible de nouveaux essais dans les cancers de la prostate, probablement dû à l'existence de traitements bien standardisés pour les situations localisées. L'arrivée de nouveaux traitements dans les phases avancées pourrait changer la situation actuelle et donner lieu à d'avantage d'essais cliniques dans cette pathologie.

*A contrario*, on observe une forte représentation d'essais dans les sarcomes. Le nombre relativement élevé de nouveaux essais au regard de leur incidence peut s'expliquer par l'intérêt porté par un certain nombre de CLIP<sup>2</sup> à ces pathologies, avec une forte activité de recherche académique.

**Ces données montrent que les pathologies étudiées dans les essais de phase précoce ne sont pas corrélées avec l'incidence des cancers.**

Figure 18 : Répartition des essais dans les CLIP<sup>2</sup> par groupe d'organes et type de promoteur - 2010-2012



L'analyse de la répartition des nouveaux essais par groupe d'organes en fonction du type de promoteur permet de montrer qu'il existe une spécificité des pathologies étudiées par les promoteurs académiques versus industriels.

La plus grande partie des essais du groupe « Tumeurs solides » est logiquement promue par l'industrie, car fortement liée à l'activité de phase I. Il apparaît également que les essais dans les cancers du sein, dans l'appareil respiratoire (poumon) et dans le mélanome sont majoritairement promus par l'industrie. Ceci met en évidence les localisations tumorales prioritaires pour les industriels dans leur stratégie de développement. Si l'incidence des cancers du sein et des cancers de l'appareil respiratoire est élevée, il n'en est pas de même pour le mélanome. Pour cette pathologie, le dynamisme de la recherche clinique industrielle peut s'expliquer par la mise en évidence de cibles thérapeutiques et par des preuves d'efficacité des immunothérapies.

En revanche, les essais sur les cancers colorectaux sont majoritairement à promotion académique, bien que l'incidence de cette pathologie soit élevée. Ces différences peuvent être expliquées par les considérations d'indications thérapeutiques prises en compte par les industriels dans leur stratégie de développement mais également par les prises en charge bien standardisées dans cette localisation tumorale. De la même façon, la promotion d'essais est essentiellement académique pour d'autres localisations tumorales, comme les sarcomes ou les cancers du SNC.



## 6. ACTIVITÉ PAR TYPE DE TRAITEMENT

### CARACTÉRISTIQUES DES TRAITEMENTS

Tableau 1 : Caractéristiques des essais de phase précoce - 2010-2012

Caractéristique des essais	Nombre d'essais	%	Nombre de patients	%
<b>Type de traitement</b>	496		6 710	
Médicaments	451	90,9	6 095	90,8
Radiothérapie	13	2,6	159	2,4
Chirurgie	5	1,0	127	1,9
Autre	7	1,4	99	1,5
Greffe	7	1,4	71	1,1
Marqueurs	1	0,2	66	1,0
Radiochimiothérapie	4	0,4	46	0,5
Imagerie	4	0,4	44	0,7
Radio-immunothérapie	4	0,4	29	0,3
<b>Médicaments</b>	451		6 095	
Monothérapie	203	45	2 688	55,6
Association	248	55	3 389	44,1
NA			18	0,3

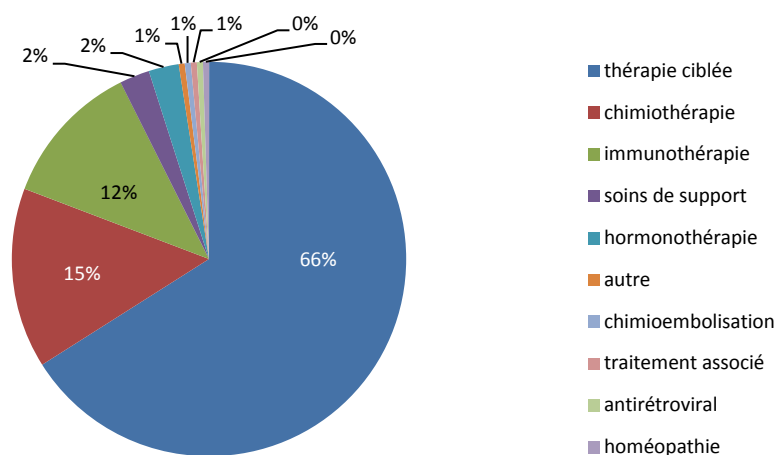
Il est possible de distinguer les différents types de traitements faisant l'objet des nouveaux essais cliniques menés dans les CLIP<sup>2</sup> sur la période 2010-2012. Ainsi, les essais menés concernent très majoritairement l'évaluation d'un médicament (90 %), mais les CLIP<sup>2</sup> participent également à des essais évaluant des stratégies chirurgicales ou à des essais de radiothérapie (Tableau 1).

45 % des essais « médicaments » menés au sein des CLIP<sup>2</sup> concernent l'évaluation d'une monothérapie. Dans 66 % des cas, cette monothérapie n'a pas encore reçu d'AMM en France. Les 33 % restant correspondent à des extensions d'indication.

Les essais d'association combinant au moins une molécule n'ayant pas d'AMM représentent 51 % des essais d'association de médicaments. On peut noter, même s'ils restent marginaux, l'existence d'essais combinant deux molécules n'ayant pas l'AMM. Ainsi, cinq essais de ce type sur les 248 essais d'association de médicaments ont été initiés dans les CLIP<sup>2</sup> entre 2010 et 2012, soit 2 %.

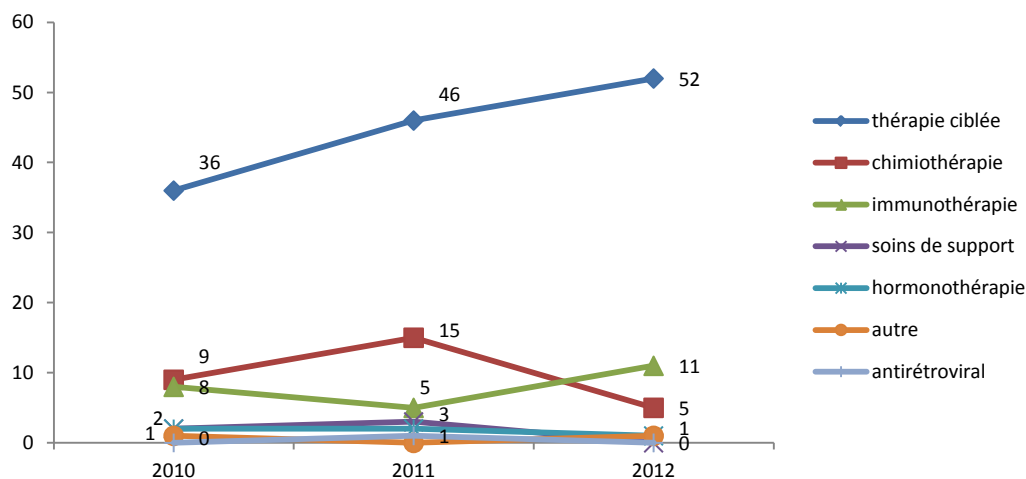
Au total, 59 % des 451 essais « médicaments », en monothérapie ou en association, évaluent une molécule n'ayant pas encore d'AMM et 2 970 patients ont ainsi eu accès à une molécule innovante dans le cadre des CLIP<sup>2</sup> entre 2010 et 2012 (soit 44 % des patients ayant été inclus dans un essai clinique au sein des CLIP<sup>2</sup>).

Figure 19 : Répartition du type de traitement dans les essais en monothérapie - 2010-2012

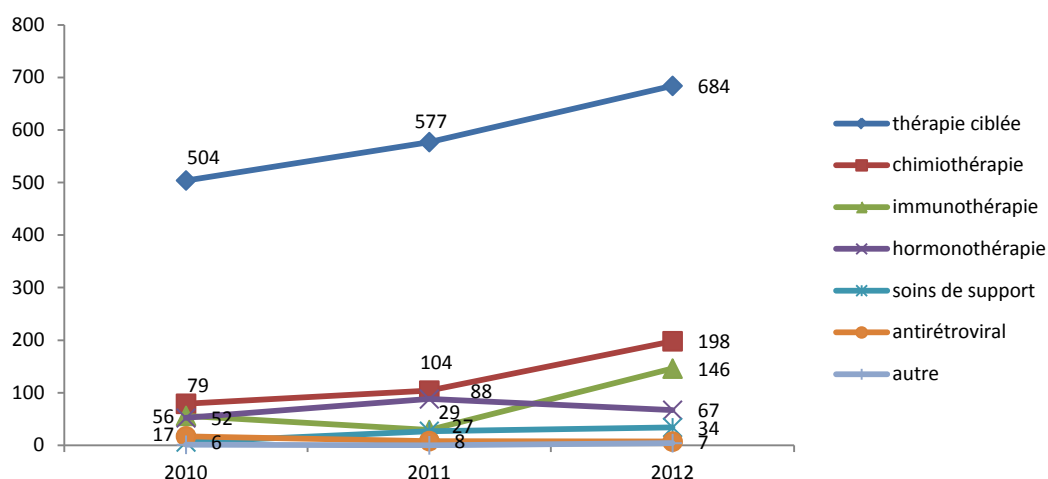


De la même manière, les essais de monothérapie peuvent être analysés en fonction du type de mécanisme d'action de la molécule étudiée (Figure 19). 66 % de ces essais évaluent des thérapies ciblées et 14 % d'entre eux évaluent une chimiothérapie, démontrant la part importante prise par les thérapies ciblées dans la recherche et développement industrielle en cancérologie.

**Figure 20 : Évolution du nombre de nouveaux essais de monothérapie par type de traitement – 2010-2012**



**Figure 21 : Évolution du nombre de patients inclus dans les essais de monothérapie par type de traitement – 2010-2012**



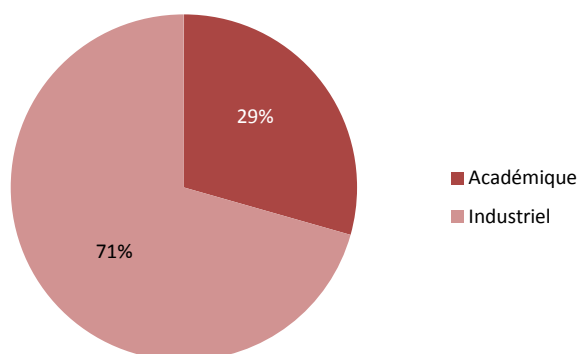
Entre 2010 et 2012, le nombre de patients traités par une thérapie ciblée a ainsi fortement augmenté, en raison du nombre important de nouveaux essais portant sur ce type de molécules.

Les essais cliniques de phase précoce évaluant des chimiothérapies restent toujours d'actualité en 2012, en termes d'inclusions. En revanche, une baisse du nombre de nouveaux essais évaluant une chimiothérapie étant observée entre 2011 et 2012, il est possible que les inclusions dans des essais évaluant un composé de chimiothérapie diminuent en 2013.

On observe également une nette augmentation des inclusions dans les essais d'immunothérapie à partir de 2011. Les courbes des nouveaux essais chimiothérapie et immunothérapie se croisant entre 2011 et 2012, la répartition des inclusions pour ces deux types de traitement risque donc d'évoluer dans les années à venir.

Les essais précoces de monothérapie sont majoritairement promus par les laboratoires pharmaceutiques et représentent 71 % des essais initiés entre 2010 et 2012 (Figure 22), contre 58 % de l'ensemble des nouveaux essais (Figure 8). Ces résultats montrent que le développement initial d'un nouveau composé se fait par des essais de monothérapie promus par l'industrie pharmaceutique, alors que les promoteurs académiques évaluent plutôt des associations. Ainsi, alors que le nombre d'essais à promotion industrielle est équivalent pour les essais de monothérapie ou d'association, les essais à promotion académique d'association sont deux fois plus nombreux que les essais de monothérapie.

Figure 22 : Répartition des nouveaux essais de monothérapie par type de promoteur – 2010-2012



## CARACTÉRISTIQUES DES MOLÉCULES

Tableau 2 : Caractéristiques des molécules testées en monothérapie

Caractéristiques des molécules testées en monothérapie	
<b>Nombre de molécules</b>	108
<b>Nombre d'essais</b>	134
<b>Thérapie ciblée</b>	70
<b>Immunothérapie</b>	18
<b>Autre (chimiothérapie)</b>	18
<b>Hormonothérapie</b>	2
<b>Thérapie ciblée</b>	70
Anticorps	13
Petites molécules	57
<b>Immunothérapie</b>	18
Anticorps	11
Petites molécules	1
Vaccins	6
<b>Thérapie ciblée</b>	70
Inhibiteur de la transduction du signal	49
Voie PI3K/AKT/mTor	10
Voie RAF/MEK/ERK	3
Notch	2
Voie Hedgehog	2
Voie JAK/STAT	1
Inhibiteurs multikinases	3
Récepteurs HER	6
Autres récepteurs	10
HSP	2
Divers	10
Régulation de l'expression des gènes / cycle cellulaire	9
Inducteur de l'apoptose	3
Antiangiogéniques	4
Anticorps conjugué à des composés toxiques	5
<b>Immunothérapie</b>	18
Ciblant les récepteurs de surface des cellules hématopoïétiques	6
Activateur du système immunitaire	12

Ce tableau présente les différents types de molécules évaluées dans les essais de monothérapie menés par les 16 CLIP<sup>2</sup>. Cent huit molécules différentes sont testées dans 134 essais évaluant une molécule n'ayant pas encore d'AMM.

Comme observé précédemment, le tableau 2 montre la prédominance des thérapies ciblées parmi ces nouveaux traitements ainsi que la part grandissante de l'immunothérapie.

Les molécules classées en tant que thérapie ciblée et immunothérapie peuvent être distinguées en fonction de leur nature, qu'elles soient des anticorps ou des petites molécules administrées oralement mais également des vaccins thérapeutiques pour l'immunothérapie.

De même, au sein des thérapies ciblées, il est possible de distinguer les mécanismes d'action ciblés par ces nouvelles molécules, en particulier les inhibiteurs des voies de transduction du signal, qui sont à l'heure actuelle les plus étudiés. Ainsi, 49 de ces nouvelles molécules ont été testées entre 2010 et 2012 dans les CLIP<sup>2</sup>, elles ciblent des voies de signalisation variées, la voie PI3K/AKT/mTor étant la plus représentée (Tableau 2). D'autres catégories de thérapies ciblées peuvent être distinguées au sein des essais réalisés dans les CLIP<sup>2</sup>, comme les molécules ciblant la régulation de l'expression des gènes/cycle cellulaire, les inducteurs de l'apoptose ou les antiangiogéniques. Le nombre élevé de thérapies ciblées en cours de développement s'explique donc notamment par la grande diversité des cibles thérapeutiques identifiées et traduit le dynamisme de la recherche précoce.

## 7. ACTIVITÉ PAR CENTRE

### ACTIVITÉ GLOBALE DES CENTRES

Figure 23 : Essais initiés par CLIP<sup>2</sup> – 2010-2012

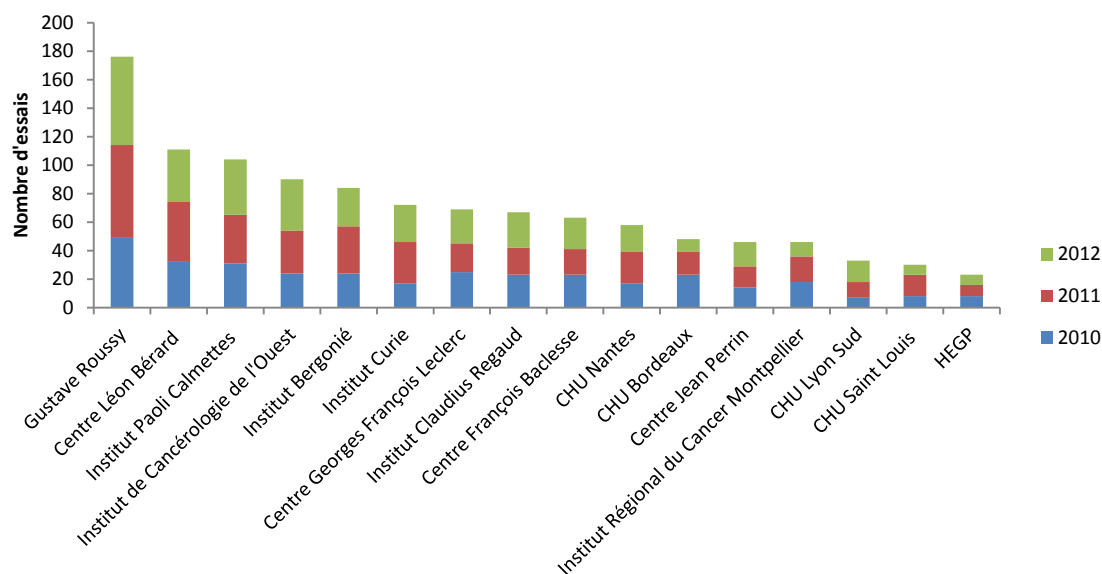
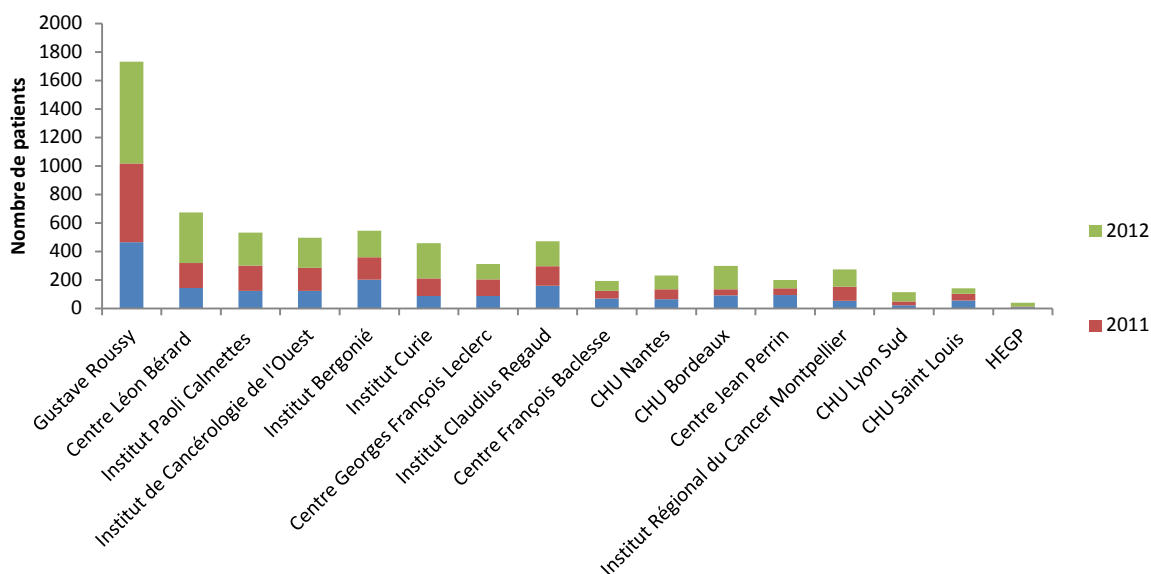


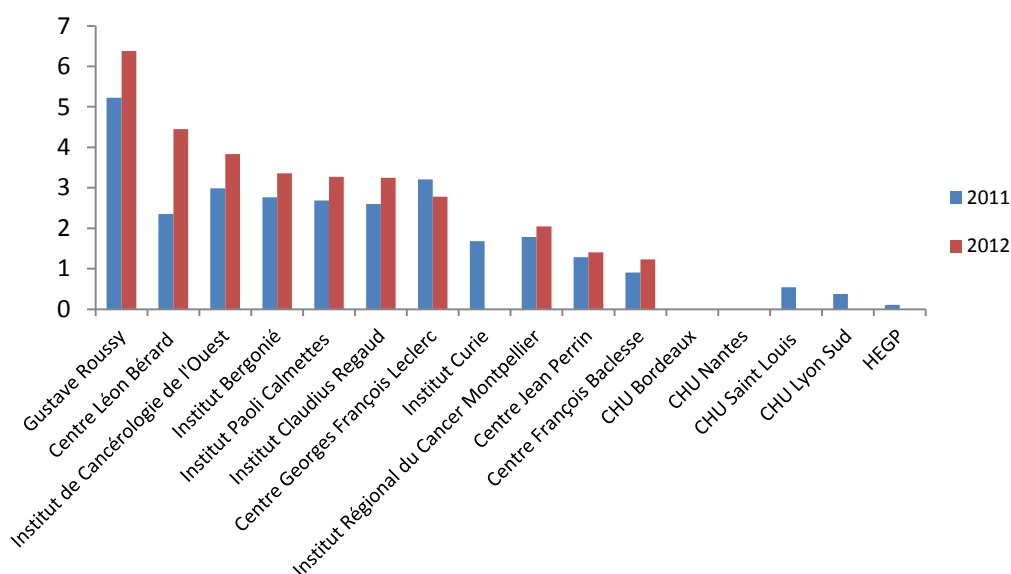
Figure 24 : Inclusions par CLIP<sup>2</sup> entre 2010 et 2012



L'activité médiane d'un CLIP<sup>2</sup> entre 2010 et 2012 est de 305 [40-1 731] patients inclus, pour 65 [23-176] nouveaux essais ouverts aux inclusions. Sur la période 2010-2012, les 16 centres labellisés ont déclaré un niveau d'activité très variable, tant au niveau du nombre de nouveaux essais menés (rapport de 1 à 10) que du nombre de patients inclus (rapport de 1 à 50) (Figures 22 et 23).

Il est à noter que la plupart des centres ont vu leur activité croître régulièrement. La labellisation des CLIP<sup>2</sup> a permis aux centres de mieux se structurer et de procéder notamment à des recrutements de personnels, qu'ils soient médicaux ou paramédicaux. L'analyse des données d'activité 2013 et 2014 permettra de voir si la tendance initiale observée depuis la labellisation se confirme. Cependant, les essais cliniques précoces demandant une logistique spécifique, un plateau pourrait être atteint dans certains centres, en particulier pour les essais de phase I.

Figure 25 : Taux d'inclusion dans les CLIP<sup>2</sup> en fonction du nombre de patients pris en charge - 2011 et 2012<sup>4</sup>



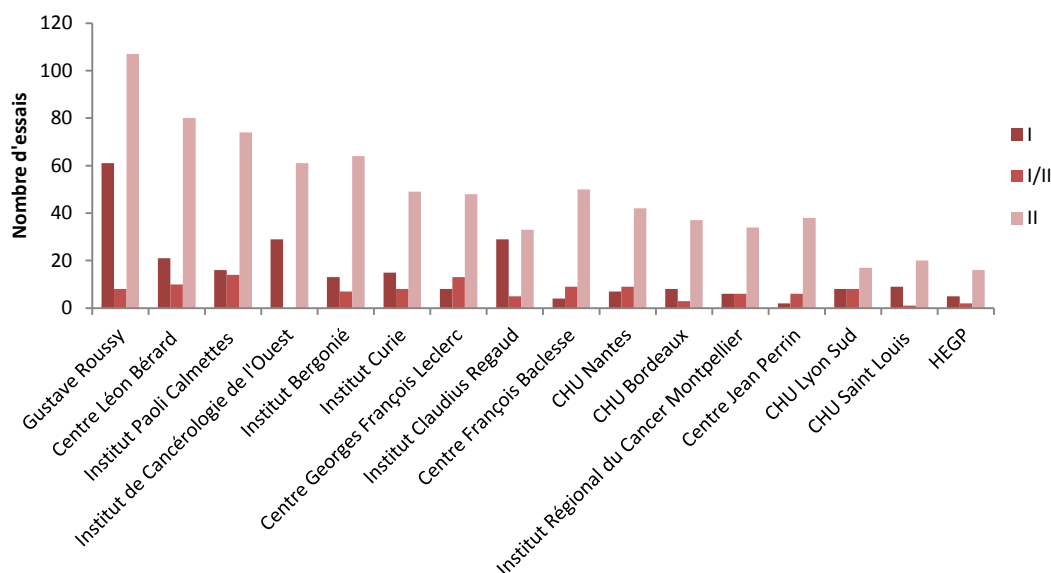
4 Pour les CHU de Bordeaux et Nantes, les données du PMSI ne permettent pas de distinguer les différents établissements du CHU. Pour les CHU de Lyon-Sud, Saint-Louis et HEGP, les données de 2012 ne sont pas disponibles. Pour l'institut Curie, les données ne sont pas homogènes entre 2011 et 2012, les patients de l'hôpital René-Huguenin ayant été pris en compte à partir de 2012.

Les données issues du PMSI<sup>5</sup> permettent de comparer les chiffres de prise en charge pour cancer par établissement hébergeant un CLIP<sup>2</sup> (hospitalisations), avec les chiffres d'inclusions de patients dans chaque CLIP<sup>2</sup>. Ainsi, pour la plupart des centres, un taux de recrutement dans les essais de phase précoce déclarés par les CLIP<sup>2</sup> peut être calculé pour les années 2011 et 2012 (Figure 25). Tout comme les données d'inclusions, ce taux varie fortement en fonction des centres, allant de 0,1 % à plus de 6 %, montrant que l'activité d'inclusion n'est pas liée à l'activité globale de l'établissement en cancérologie. Il reste donc une marge de progression importante pour les centres dont le taux est le plus faible.

Cette observation doit cependant être nuancée par la différence d'organisation de chacun des centres. Dans les CLCC, l'unité de recherche de phase précoce prend en charge tous les patients éligibles à un essai de phase précoce, quelle que soit l'indication, alors que dans les CHU les patients pris en charge dans les services spécialistes d'organes sont amenés à être inclus dans les essais réalisés au sein de ces services et ne sont pas comptabilisés dans l'activité d'essais cliniques précoces.

## ACTIVITÉ DES CENTRES PAR TYPE DE PHASE

Figure 26 : Essais initiés par CLIP<sup>2</sup> par type de phase - 2010-2012

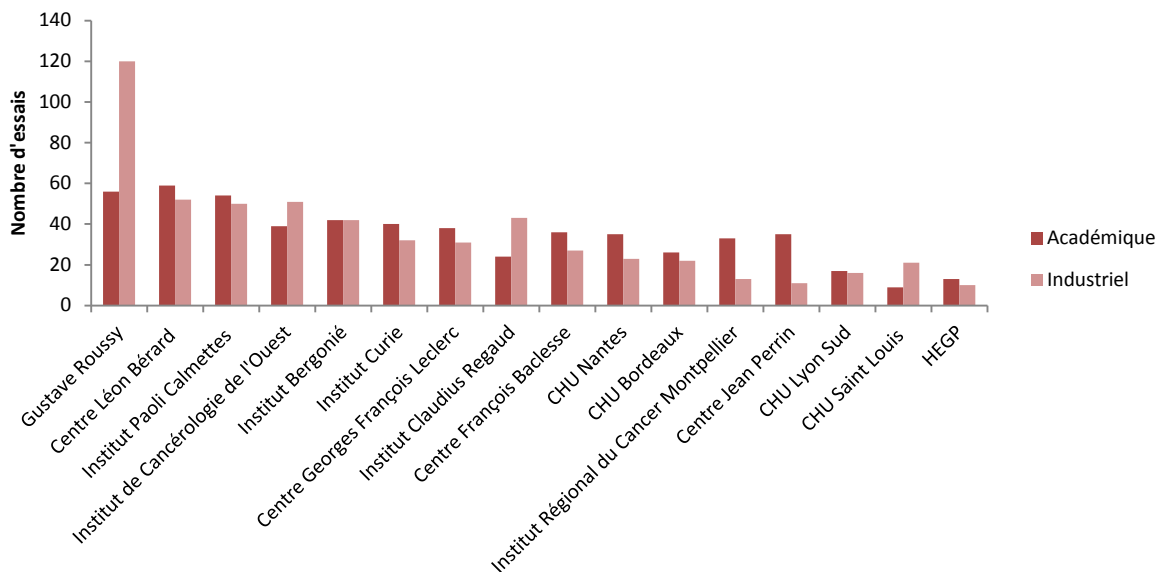


On peut noter que les centres ont une activité prépondérante de phase II (Figure 26). Seuls Gustave-Roussy (GR), l'Institut de cancérologie de l'Ouest (ICO), et l'Institut Claudius-Regaud (ICR) se démarquent avec une activité de phase I importante, représentant respectivement 35, 32 et 43 % des nouveaux essais menés dans ces centres.

5 Source de données : PMSI MCO 2011-2012.

## ACTIVITÉ DES CENTRES PAR TYPE DE PROMOTEUR

Figure 27 : Essais initiés par CLIP<sup>2</sup> par type de promoteurs - 2010-2012



Des centres comme GR, l'ICO et l'ICR présentent une activité industrielle supérieure à l'activité académique (Figure 27), qui s'explique par la forte activité dans les essais de phase I. À l'inverse, le centre Jean-Perrin et l'Institut régional du cancer de Montpellier ont une activité académique prédominante.

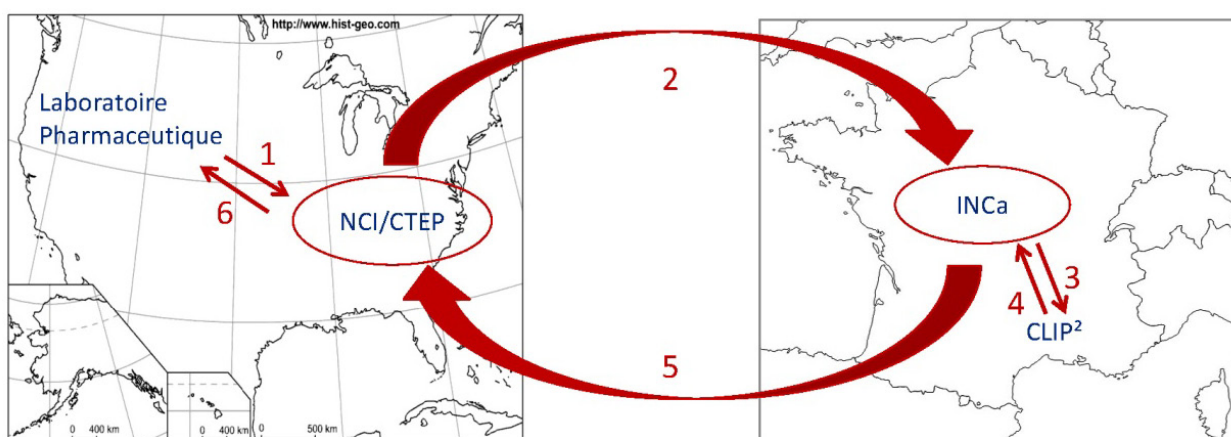
# BILAN DE LA COLLABORATION AVEC LE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI<sup>6</sup>)

## 1. MISE EN PLACE DE LA COLLABORATION NCI-INCa

Dès janvier 2008, l'INCa et la Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD) du NCI ont décidé de coopérer, en particulier dans le domaine des essais cliniques de phase précoce, dans le cadre du « Cancer Therapy Evaluation Program » (CTEP). Le 31 mars 2010, les deux instituts ont signé une convention de collaboration définissant les clauses de participation des centres français experts en phase précoce aux appels à projets du NCI et, surtout, de mise à disposition de molécules innovantes par le NCI à ces centres.

Cette collaboration est mise en œuvre et articulée selon une procédure précise.

Figure 28 : Schéma de la collaboration NCI-CTEP et INCa pour les essais cliniques précoces



Les laboratoires confient des molécules au NCI dans des indications spécifiques non prioritaires dans leur programme de développement.

1. L'AAP lancé par le NCI-CTEP est ouvert à la France via l'INCa.
2. L'INCa sollicite les CLIP<sup>2</sup>.
3. Les CLIP<sup>2</sup> soumettent des lettres d'intention (LOI).
4. Les LOI, revues par l'INCa, sont soumises au NCI pour un examen compétitif par le CTEP puis par la firme.
5. Le NCI-CTEP et le laboratoire évaluent et sélectionnent les LOI. Lorsqu'une LOI est retenue, le CLIP<sup>2</sup> promoteur rédige le protocole et lance l'essai dans les centres français.

Cette collaboration favorise la participation des centres français à des essais de phases I et II testant de nouvelles molécules, non disponibles en France jusque-là.

6 Le National Cancer Institute est l'agence américaine qui coordonne le programme de lutte contre les cancers aux États-Unis.



## 2. MODALITÉS DE LA COLLABORATION

La collaboration avec le NCI entraîne un certain nombre d'obligations pour les CLIP<sup>2</sup> qui sont pour la plupart d'entre elles décrites dans l'accord de collaboration signé entre le NCI et l'INCa et se fondent sur les responsabilités réglementaires du NCI.

Ces exigences concernent :

- des démarches réglementaires supplémentaires auprès des autorités américaines ;
- le report des événements indésirables auprès du NCI ;
- la propriété des données cliniques et les résultats issus de la recherche ;
- la réalisation à la demande du NCI d'audits indépendants dans les centres participant à la recherche ;
- le circuit du médicament.

## 3. RÉSULTATS

Depuis le début de la collaboration et jusqu'en 2012, les centres français ont répondu à six sollicitations du NCI : six lettres d'intention ont été retenues par le NCI, dont un projet en collaboration avec un groupe coopérateur américain (Tableau 3).

Cette collaboration, entre le NCI et une institution étrangère, la première du genre, a abouti à la mise en place d'un premier essai clinique de phase précoce dans les chondrosarcomes avancés testant une molécule inhibitrice de la voie Hedgehog. Le premier patient français a été inclus le 8 février 2011. Il était le premier à recevoir cette molécule en France. Ce premier essai a permis de montrer la faisabilité d'un tel partenariat et la compétence des centres français. En effet, tous les patients ont été inclus en moins d'un an, dans une indication pourtant extrêmement rare. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une présentation orale au congrès international de l'*American Society of Oncology* 2012 (ASCO)<sup>7</sup> et ont été publiés fin 2013<sup>8</sup>.

Un deuxième essai portant sur les lymphomes B à grandes cellules a débuté en 2011 et a inclus 22 patients sur les 51 attendus, en un peu plus d'un an. Il a été interrompu à la suite de l'analyse intermédiaire planifiée au protocole.

Deux projets sont en cours de discussion. Le premier porte sur les sarcomes d'Ewing et ostéosarcomes. Le synopsis a été accepté par le NCI et le protocole est en cours de rédaction. Le second, une collaboration franco-américaine, porte sur les lymphomes liés au VIH. Pour ce projet d'initiative américaine, des investigateurs français ont été contactés par le NCI afin de participer à ce projet. Il devrait aboutir en 2014, établissant ainsi de nouvelles collaborations entre la France et les États-Unis.

---

7 Italiano A, Le Cesne A, Cassier PA, Ray-Coquard I, Domont J, Piperno-Neumann S, Duffaud F, Penel N, Takebe N, Blay JY, Bui B. « GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas: A French Sarcoma Group (FSG)/French and U.S. National Cancer Institutes Phase II collaborative study ». *J. Clin. Oncol.*, 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 30, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2012: 10005.

8 Italiano A, Le Cesne A, Bellera C, Piperno-Neumann S, Duffaud F, Penel N, Cassier P, Domont J, Takebe N, Kind M, Coindre JM, Blay JY, Bui B. GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas: a French Sarcoma Group/US and French National Cancer Institute Single-Arm Phase II Collaborative Study. *Ann Oncol.* 2013 Nov;24(11):2922-6. doi: 10.1093/annonc/mdt391

**Tableau 3 : Tableau résumant les résultats des centres d'essais cliniques précoces français aux appels à projets du NCI dans le cadre de la collaboration entre l'INCa et le NCI**

Molécule	Projets soumis par les CLIP <sup>2</sup>	Projet sélectionné	État d'avancement
<b>Antagoniste de la voie Hedgehog</b>	6	Chondrosarcomes-Essai CHONDROG Institut Bergonié, Bordeaux	46 patients inclus sur 41 attendus
<b>Inhibiteur de Notch</b>	9	Cancer du sein triple négatif Gustave-Roussy, Villejuif	Abandonné, à la suite de l'arrêt du développement de la molécule
<b>Inhibiteur d'AKT</b>	11	Lymphomes diffus à grandes cellules B-Essai AKTIL Centre Léon-Bérard, Lyon	22 patients inclus sur les 51 prévus. Essai arrêté
<b>Inhibiteur de la voie IGF-1R</b>	12	Tumeurs endocrines Institut Paoli-Calmettes, Marseille	Arrêt de la collaboration à la suite d'une réorganisation du laboratoire
<b>Inhibiteur d'Aurora kinase A</b>	1	Sarcomes Institut Bergonié, Bordeaux	Le groupe coopérateur américain promoteur de l'essai n'a finalement pas souhaité intégrer des centres français à ce projet
<b>Inhibiteur de cMet et de VEGFR2</b>	9	Sarcome d'Ewing et ostéosarcome Institut Bergonié, Bordeaux	Essai accepté par le NCI et le laboratoire propriétaire de la molécule, protocole en cours de rédaction
<b>Anticorps anti-CD30</b>	NA	Lymphome lié au VIH	Discussion en cours

## 4. ÉVOLUTION DE LA COLLABORATION

Aujourd'hui, la collaboration avec le NCI-CTEP a évolué, à la suite de la réduction du nombre de groupes coopérateurs américains reconnus par le NCI. Il est désormais demandé aux CLIP<sup>2</sup> de s'associer à ces groupes coopérateurs américains lorsqu'il s'agit de répondre aux sollicitations envoyées par le NCI-CTEP.

Cette nouvelle règle rend la collaboration plus difficile : les CLIP<sup>2</sup> doivent identifier rapidement le réseau de centres américains qui pourrait accepter de collaborer sur une thématique commune et les convaincre de l'intérêt de mener un essai international. En effet, même lorsque l'investigateur principal américain souhaite entreprendre un projet commun avec un CLIP<sup>2</sup>, il reste beaucoup de modalités pratiques à définir : base de données commune, cahier d'observations commun, circuit du médicament, choix du promoteur. Le NCI a formé un groupe de réflexion (*NCI Group International Planning Committee [GIPC]*) réunissant les États-Unis, des pays d'Europe et aussi des pays d'Asie sur l'amélioration de la collaboration internationale en termes d'essais cliniques. Cependant, d'autres modalités de collaboration émergent avec le NCI-CETP, en particulier la possibilité pour les CLIP<sup>2</sup> de proposer des lettres d'intention sur les molécules disponibles au NCI en dehors de ces AAP.

# BILAN DE LA COLLABORATION AVEC LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

Parallèlement à la collaboration avec le NCI, l'INCa a initié des discussions avec des laboratoires pharmaceutiques français et internationaux afin d'établir des partenariats de recherche et développement entre les laboratoires internationaux et les acteurs de la recherche en cancérologie.

Le but de cette initiative est de conduire des essais cliniques précoces à promotion académique dans des indications non encore explorées et en dehors des plans de développement clinique propres de ces laboratoires, avec des molécules ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché. L'objectif final est de donner aux malades un accès précoce à des thérapies innovantes. Ce principe a été approuvé par le comité de déontologie de l'INCa le 27 juin 2011 (Annexe 2). L'ensemble du programme bénéficie d'un cofinancement par la Fondation ARC.

## 1. DESCRIPTION DU PROCESS

Cette collaboration est mise en œuvre selon une procédure précise (Figure 29). Cinq étapes, depuis l'identification des molécules jusqu'au lancement des essais cliniques, ont été définies, ainsi que la durée de chacune.

Figure 29 : Procédure de la collaboration entre l'INCa et les laboratoires pharmaceutiques en France



### IDENTIFICATION DES MOLÉCULES MISES À DISPOSITION

L'identification des molécules susceptibles d'être mises à disposition par un laboratoire pharmaceutique a lieu au cours de discussions entre l'INCa et le laboratoire pharmaceutique propriétaire de ces molécules. Puis, l'INCa sollicite l'avis des coordonnateurs des CLIP<sup>2</sup> sur l'opportunité scientifique de lancer un AAP d'essais cliniques précoces avec chacune des molécules identifiées. La décision de lancer un AAP concernant une molécule donnée conduit à la signature entre l'INCa et le laboratoire pharmaceutique d'un accord de collaboration qui décrit les engagements des parties. Ces clauses et engagements sont inclus plus tard dans le contrat liant le promoteur CLIP<sup>2</sup> de l'essai clinique et le laboratoire.

### APPEL À PROJETS COMPÉTITIF DESTINÉ AUX CLIP<sup>2</sup>

L'INCa lance un AAP réservé aux CLIP<sup>2</sup>. Le texte de l'AAP précise en particulier les domaines d'investigation du laboratoire et donc en dehors du champ de cet appel à projets. Le laboratoire fournit également les données nécessaires sur la molécule. Cette documentation, en général la Brochure Investigateur de la molécule, contient des informations confidentielles. C'est pourquoi l'INCa s'assure au préalable d'avoir recueilli un accord de confidentialité auprès du représentant légal du centre dont dépend le CLIP<sup>2</sup>.

Cette étape se déroule en douze semaines au maximum.

---

## ÉVALUATION DES PROJETS

Les équipes CLIP<sup>2</sup> rédigent une lettre d'intention (synopsis) qui va être évaluée par trois rapporteurs, chacun ayant une expertise soit clinique, soit pharmacologique, soit méthodologique. Au préalable, l'INCa se sera assuré qu'aucun de ces rapporteurs n'a de conflits d'intérêts avec le CLIP<sup>2</sup> porteur du projet ou avec le laboratoire propriétaire de la molécule faisant l'objet de l'AAP.

Les dossiers sont ensuite revus en comité par ces mêmes rapporteurs, et un classement final des dossiers est effectué. Les dossiers des projets susceptibles d'être soutenus sont envoyés au laboratoire.

Ce process d'évaluation se fait dans les six semaines suivant la réception des dossiers de candidature par l'INCa.

---

## SÉLECTION DÉFINITIVE

Le laboratoire a un délai d'un mois pour retourner à l'INCa la liste des projets qu'il n'acceptera pas de soutenir. Chaque projet rejeté doit être accompagné d'un argumentaire. Les raisons de refus peuvent être d'ordre scientifique, lorsque de nouvelles données cliniques sur la molécule font que l'axe de recherche proposé dans le projet n'est plus pertinent, ou d'ordre technique, lorsque le laboratoire n'a pas de forme galénique correspondant à celle nécessaire pour le projet. Une autre raison de refus peut être le lancement d'un essai clinique identique dans un autre pays avec cette même molécule.

L'INCa choisit sur la liste revue par le laboratoire le ou les essais qui seront financés, sur la base du classement établi par le comité d'évaluation. Au maximum deux essais sont financés par l'INCa pour une même molécule.

---

## LANCEMENT DE L'ÉTUDE

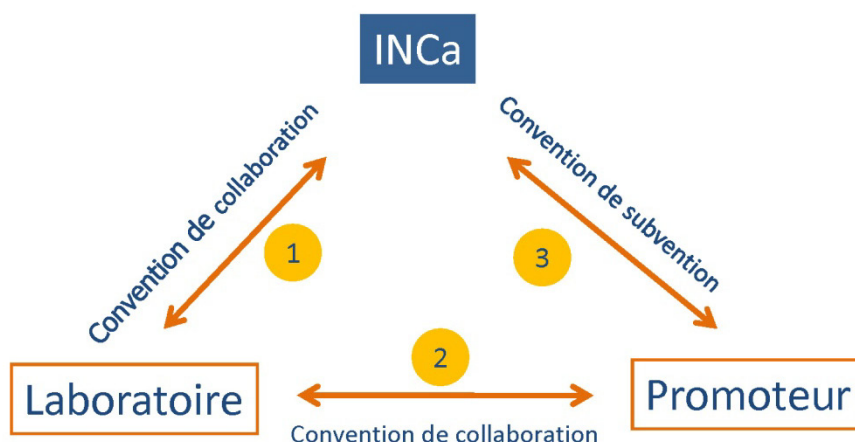
Une fois l'essai sélectionné, le CLIP<sup>2</sup> promoteur doit rédiger le protocole de l'essai et signer une convention avec le laboratoire dans les trois mois suivants.

Une fois cette convention signée, et une copie remise à l'INCa, la convention financière entre l'INCa et l'organisme gestionnaire dont dépend le CLIP<sup>2</sup> peut être signée.

Au total, trois types de contrat sont établis au cours de cette procédure (Figure 30) :

- un accord de collaboration entre l'INCa et le laboratoire fournissant la molécule ;
- un contrat entre le laboratoire et le CLIP<sup>2</sup> promoteur de l'étude concernant les modalités de fourniture de la molécule ;
- une convention de subvention entre l'INCa et le CLIP<sup>2</sup> promoteur de l'étude.

Figure 30 : Le process contractuel



## 2. RÔLE DES DIFFÉRENTES PARTIES

---

### RÔLE DU LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

- Mettre à disposition, gracieusement, des molécules innovantes et fournir toutes les informations relatives à la molécule.
- Soumettre le « dossier pharmaceutique » aux autorités compétentes, en parallèle de la soumission du protocole par le promoteur.
- Assurer, sous sa responsabilité, la libération du produit étiqueté « essai clinique » selon la législation en vigueur et sa livraison aux centres participant à l'étude ou à une société de services désignée par le promoteur.
- Informer, tout au long de l'essai clinique, le promoteur de toutes données sur la molécule pouvant affecter la santé des patients, avoir un impact sur la conduite de l'essai ou modifier l'autorisation des autorités compétentes à poursuivre l'essai clinique.

En dehors des points cités ci-dessus, aucune implication du laboratoire à la fois dans la conduite de l'essai et dans l'analyse des données ne peut être admise.

---

### RÔLE DU PROMOTEUR

- Assumer la responsabilité de l'étude conformément aux dispositions d'ordre public de l'article L.1121-1 du code de la santé publique.
- Assurer la conduite de l'essai clinique conformément à la législation, la réglementation et aux bonnes pratiques applicables.
- Fournir des rapports d'activité et financier à l'INCa.
- Organiser des audits dans chaque centre participant à l'essai clinique mené dans le cadre de cette collaboration.

## 3. CLAUSES DE LA COLLABORATION

---

### PROPRIÉTÉ DES RÉSULTATS

Les données et résultats issus de l'essai sont la pleine et entière propriété du promoteur, celui-ci s'engageant cependant à les transmettre au laboratoire propriétaire de la molécule.

Ce dernier aura la possibilité d'acquérir la totalité des données et des résultats issus de l'essai (notamment à des fins d'enregistrement dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché), sous réserve du versement d'une contrepartie financière dont le montant sera évalué de bonne foi entre le laboratoire et le promoteur. En particulier, le prix devra prendre en considération la subvention versée par l'INCa au titre de la convention, le coût supporté par le promoteur pour la réalisation de l'essai ainsi que l'impact des résultats de l'essai sur le développement de la molécule.

Dans ce cas, le promoteur s'engage à réinvestir, dans la limite de la subvention versée par l'INCa, la somme ainsi perçue dans des essais cliniques de phase précoce réalisés au sein des CLIP<sup>2</sup>.

---

### FINANCEMENT

Le financement de ces essais cliniques de phase précoce est assuré par l'Institut national du cancer en partenariat avec la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Un accord de collaboration entre l'INCa et la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer a été signé le 24 août 2011 pour la durée de la labellisation. La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer se réserve le droit d'accepter ou non de financer à part égale chaque essai clinique de phase précoce proposé par l'INCa.

## 4. RÉSULTATS

---

### PREMIÈRE COLLABORATION – LABORATOIRE NOVARTIS

Les deux premiers accords de collaboration ont été signés entre l'INCa et le laboratoire Novartis. Le premier accord portait sur une molécule inhibitrice des voies de signalisation de PI3kinase et le second sur une molécule inhibitrice des voies de signalisation de PI3kinase et de mTor.

Dates clés :

- accord de collaboration INCa-Novartis : 26 septembre 2011 ;
- publication de l'appel à projets : 7 novembre 2011 ;
- soumission des dossiers : 21 décembre 2011 ;
- comité d'évaluation : 3 février 2012 ;
- sélection définitive des dossiers par l'INCa : 21 mars 2012.

À l'issue de la procédure décrite Figure 29, l'INCa a retenu un projet par molécule en suivant le classement du comité d'évaluation. Il s'agit du projet du Pr Céleste Lebbé du CLIP<sup>2</sup> Saint-Louis dans les sarcomes de Kaposi et de celui du Dr Jérôme Fayette du CLIP<sup>2</sup> Centre Léon-Bérard dans les cancers de la tête et du cou. Cependant, après l'annonce des résultats de ces deux AAP, à la suite de nouvelles données sur la molécule et en accord avec le laboratoire, l'essai du Pr Lebbé n'a pas eu lieu.

En ce qui concerne l'essai du Dr Fayette, une convention entre le Centre Léon-Bérard, le promoteur, et le laboratoire Novartis a été signée. Cette convention reprend les clauses et engagements définis dans l'accord de collaboration entre l'INCa et le laboratoire. En parallèle, le protocole a été rédigé.

Les soumissions pour autorisation d'essai clinique ont été effectuées au Comité de protection des personnes (CPP) et à l'ANSM. Le dossier a obtenu un avis favorable du CPP le 18 septembre 2012 et a reçu l'autorisation de l'ANSM le 25 septembre 2012. Le premier centre a été ouvert en décembre 2012 et le premier patient a été inclus le 4 janvier 2013. Depuis, 8 patients ont été inclus.

Après l'annonce de la sélection du projet, un travail de coordination a été réalisé par l'INCa entre le CLIP<sup>2</sup> promoteur et le laboratoire. De ce fait, moins de onze mois se sont écoulés entre le lancement de l'appel à projets et l'obtention des autorisations de cet essai.

## AUTRES COLLABORATIONS

Depuis la signature des premiers accords de collaboration avec le laboratoire Novartis, l'INCa a signé des accords de collaboration avec six autres laboratoires, pour la mise à disposition de dix molécules supplémentaires (Tableau 4).

**Tableau 4 : Résumé des appels à projets essais cliniques de phase précoce**

Molécule	Nombre de projets soumis	Type de projet sélectionné	IP / Centre	État d'avancement
<b>Novartis</b>				
Inhibiteur de PI3K : BKM120	4	Cancer tête et cou	Dr Fayette, Centre Léon-Bérard	Ouvert aux inclusions
Inhibiteur de PI3K/mTor : BEZ235	18	Sarcome de Kaposi	Pr Lebbé, protocole abandonné	
<b>Pfizer</b>				
Inhibiteur de PI3K: PF	13	Leucémie myéloïde et myélodysplasie	Dr Vargaftig, Institut Curie	Finalisation du protocole
Inhibiteur de CDK4/6 : PD-0332991	7	GIST	Dr Italiano, Institut Bergonié	Ouvert aux inclusions
		Mélanome	Pr Lebbé, Hôpital Saint-Louis	Ouvert aux inclusions
<b>Lilly</b>				
Inhibiteur de P70/AKT	20	Tumeur solide	Pr Soria, Gustave-Roussy	Ouvert aux inclusions
		Cancer du sein	Pr Goncalves, Institut Paoli-Calmettes	Ouvert aux inclusions
<b>Roche</b>				
Anti-EGFR : GA-201	14	Projet abandonné		
<b>Transgène</b>				
Virus oncolytique : JX-594	7	Cancer du sein et sarcome des tissus mous	Dr Italiano, Institut Bergonié	Finalisation du protocole
<b>Lilly</b>				
Inhibiteur de P38/MAPK : LY2228820	8	Cancer du sein	Dr Levy, Centre François-Baclesse	Finalisation du protocole
		Glioblastome	Dr Durando, Centre Jean-Perrin	Finalisation du protocole
<b>Sanofi</b>				
Anticorps anti-HER3 : mm-121	8	Appel à projets en cours		
<b>Ipsen</b>				
Antinéoplasique : tasquinimod	12	Appel à projets en cours		

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Les initiatives et les actions de soutien de l'Institut national du cancer aux essais cliniques précoces ont atteint leurs objectifs premiers : labelliser des centres experts pour mener des essais cliniques de phase précoce et mettre à disposition des malades en France des molécules innovantes.

En effet, en les labellisant et en leur accordant un soutien financier, l'INCa a permis aux 16 centres de recruter du personnel dédié et de se structurer davantage afin d'avoir une organisation opérationnelle optimale. De plus, cette labellisation a augmenté la visibilité des CLIP<sup>2</sup> et suscité un intérêt croissant des filiales françaises des laboratoires pharmaceutiques et de leur maison mère.

Ces initiatives ont contribué à l'augmentation du nombre d'essais cliniques de phase précoce et du nombre de patients inclus dans ces essais depuis 2010. Cette augmentation a été observée notamment pour les phases I industrielles, ce qui démontre l'attractivité des CLIP<sup>2</sup> pour les laboratoires. Ces derniers ont été davantage convaincus d'ouvrir des phases I dans des centres français.

La procédure de partenariat public/privé mise en place par l'INCa pour permettre la conduite d'essais cliniques de phase précoce dans des indications ne faisant pas partie des priorités de développement des laboratoires a été rapidement et favorablement accueillie.

En effet, l'offre de molécules proposées ne cesse de croître depuis la mise en place du programme. Onze laboratoires ont déjà proposé des molécules, et des discussions sont en cours avec de nouveaux laboratoires. Par ailleurs, les laboratoires mettent à disposition désormais plus de molécules dans le cadre de ce partenariat.

Les patients peuvent tirer bénéfice de ce programme en accédant plus tôt à des médicaments innovants qui peuvent s'avérer efficaces. Ainsi, ce programme a permis à un nombre croissant de patients d'accéder à ces médicaments avant leur AMM, ou de pouvoir bénéficier d'associations de médicaments innovants.

La labellisation des CLIP<sup>2</sup> prend fin en octobre 2014. Sur la base des recommandations du Plan cancer 2014-2019, la labellisation des CLIP<sup>2</sup> sera reconduite dès 2014 en améliorant la couverture territoriale et en identifiant spécifiquement des centres ayant une activité pédiatrique (Action 5.3).

Une prochaine étape sera également d'accroître le nombre d'essais cliniques précoces associant plusieurs molécules en développement afin de limiter les résistances aux traitements ciblés développées par les cellules tumorales, de conjuguer les effets des traitements et d'augmenter leur efficacité. Pour cela, la collaboration entre les laboratoires est indispensable et stimulera la collaboration avec les équipes académiques.

Le Plan cancer 2014-2019 met également l'accent sur la recherche sur les cancers rares et les cancers pédiatriques. Il s'agira donc d'augmenter le nombre d'essais cliniques dans ces domaines.

Pour les cancers rares, le recrutement est souvent difficile, et la taille des essais insuffisante pour tirer des conclusions claires. C'est pourquoi le Plan cancer recommande également d'avoir une démarche de soutien aux centres d'essais précoces au plan européen afin de mener des essais en collaboration. Il s'agira de s'inspirer du modèle CLIP<sup>2</sup> et d'organiser des partenariats public/privé entre les laboratoires et des centres reconnus experts de phase précoce en Europe.



# ANNEXES

---

# ANNEXE 1. LES ESSAIS CLINIQUES

## COLLABORATION NCI

CHONDROG	
<b>Molécule</b>	<b>GDC-0449 – vismodegib : inhibiteur de la voie Hedgehog</b>
Investigateur coordonnateur	Dr Antoine Italiano, Institut Bergonié (Bordeaux)
Titre	Étude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité de GDC-0449 chez les patients atteints d'un chondrosarcome localement avancé et/ou métastatique.
Nombre de patients	41 patients évaluable seront inclus dans 6 centres.
Objectif principal	Évaluation de l'activité antitumorale de GDC-0449 en termes de bénéfice clinique à trois mois, la réponse étant définie selon les critères d'évaluation de la réponse tumorale (critères RECIST 2009, v1.1).
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation du taux de réponse objective.</li> <li>• Évaluation de la survie sans progression à un et deux ans.</li> <li>• Évaluation de la survie globale à un et deux ans.</li> <li>• Évaluation de la tolérance associée à GDC-0449 (NCI-CTCAE Active Version), identification de marqueurs prédictifs de la réponse.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut Bergonié</li> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> <li>• Centre Oscar-Lambret, Lille</li> <li>• Institut Curie, Paris</li> <li>• Hôpital La Timone, Marseille</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Le recrutement dans l'essai Chondrog est terminé depuis février 2012.
AKTIL	
<b>Molécule</b>	<b>MK-2206 : inhibiteur d'AKT</b>
Investigateur coordonnateur	Dr Hervé Ghesquières, Centre Léon-Bérard (Lyon)
Titre	Étude de phase II visant à évaluer l'activité d'un inhibiteur d'AKT (MK-2206) chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire.
Nombre de patients	51 patients évaluable seront inclus dans 11 centres.
Objectif principal	Évaluer l'activité antitumorale de MK-2206 objectivée par le taux de réponse objectif à quatre mois selon les critères internationaux de Cheson 2007.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'activité antitumorale de MK-2206 objectivée quatre mois selon les critères internationaux de la durée de la réponse.</li> <li>• Évaluer la survie sans progression (SSP).</li> <li>• Évaluer la survie globale (SG).</li> <li>• Évaluer la tolérance au traitement par MK-2206.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Centre hospitalier Lyon-Sud, HCL, Pierre-Bénite</li> <li>• Centre Henri-Becquerel, Rouen</li> <li>• Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil</li> <li>• CHRU de Lille, Lille</li> <li>• CHU Nancy, Nancy</li> <li>• Hôpital Necker, AP-HP, Paris</li> </ul>

Suite >>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> <li>• Institut Bergonié, Bordeaux</li> <li>• Institut Paoli-Calmettes, Marseille</li> <li>• Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	22 patients ont été inclus dans 6 centres, correspondant à la première étape du plan de Simon. L'essai a été interrompu à la suite de l'analyse intermédiaire.

COLLABORATION AVEC LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

Collaboration INCa-Novartis	
Molécule	<b>BKM120 : inhibiteur de PI3K</b>
<b>PIK-ORL</b>	
Investigateur coordonnateur	Dr Jérôme Fayette, Centre Léon-Bérard (Lyon)
Titre	Étude de phase II, multicentrique, évaluant l'intérêt d'une monothérapie par BKM120 chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou métastatique récurrent ou réfractaire après une chimiothérapie à base de platine et de cetuximab.
Nombre de patients	70 patients évaluable seront inclus dans 8 centres.
Objectif principal	Déterminer l'activité antitumorale de BKM120 en mesurant le taux de contrôle de la maladie après deux mois de traitement (réponse complète + réponse partielle + maladie stable, évaluée selon les critères RECIST 1.1) chez des patients adultes atteints d'un cancer de la tête et du cou métastatique récurrent ou en échec thérapeutique après une chimiothérapie à base de platine et de cetuximab.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'activité de BKM120 en mesurant la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse objective, la durée de la réponse, le délai jusqu'à progression et le délai jusqu'à l'échec thérapeutique.</li> <li>• Évaluer la tolérance de BKM120 dans cette population.</li> <li>• Évaluer l'impact d'un traitement par BKM120 sur l'activité métabolique de la tumeur par 18F-FDG-PET.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Centre Oscar-Lambret, Lille</li> <li>• Centre Antoine-Lacassagne, Nice</li> <li>• Institut Curie, Paris</li> <li>• Institut régional du cancer de Montpellier</li> <li>• Hôpital Saint-André, Bordeaux</li> <li>• Centre hospitalier Lyon-Sud, HCL, Pierre-Bénite</li> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Parmi les 8 centres participants, 5 ont déjà inclus au moins 1 patient pour 18 patients inclus.

[Suite >>](#)

<b>Collaboration INCa-Pfizer</b>	
<b>Molécule</b>	<b>PD-0332991 – palbociclib : inhibiteur des CDK 4/6</b>
<b>Cycligist</b>	
Investigateur coordonnateur	Dr Antoine Italiano, Institut Bergonié (Bordeaux)
Titre	Essai de phase II multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du PD-0332991 chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales avancées réfractaires à l'imatinib et au sunitinib.
Nombre de patients	63 patients évaluable seront inclus dans 10 centres.
Objectif principal	Évaluer le taux de non-progression à quatre mois (critères RECIST v1.1).
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer le taux de non-progression à six mois.</li> <li>• Évaluer la survie sans progression à un an.</li> <li>• Évaluer le taux de réponse objective à six mois.</li> <li>• Évaluer la survie globale à un an.</li> <li>• Évaluer la toxicité associée au PD-0332991 (NCI-CTC v4).</li> <li>• Analyses pharmacogénomiques : identifier les marqueurs prédictifs de la sensibilité au PD-0332991 à partir de prélèvements tumoraux chez les patients consentants.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut Bergonié, Bordeaux</li> <li>• Centre Georges-François-Leclerc, Dijon</li> <li>• Centre Oscar-Lambret, Lille</li> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Hôpital de La Timone, Marseille</li> <li>• Centre Alexis-Vautrin, Nancy</li> <li>• Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain</li> <li>• Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris</li> <li>• Hôpital Robert-Debré, Reims</li> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Six centres sont ouverts aux inclusions et 3 patients sont inclus.
<b>Optimum</b>	
Investigateur coordonnateur	Pr Céleste Lebbé, hôpital Saint-Louis (Paris)
Titre	Étude ouverte multicentrique de phase I-II avec évaluation pharmacodynamique moléculaire (PMD) et pharmacocinétique du PD-0332991 combiné avec le vemurafenib chez des patients souffrant de mélanome métastatique avec une mutation BRAF V600-E/K et une perte de CDKN2A définie par soit une expression faible de l'ARNm, une mutation ou une perte du gène CDKN2A (selon les données récentes de Mac Arthur, ASCO 2012) et expression de Rb.
Nombre de patients	40 patients évaluable seront inclus dans 5 centres.
Objectif principal	Établir la dose maximale tolérée (MTD) pour le PD-0332991 en association avec le vemurafenib chez des patients avec un mélanome métastatique avec une mutation BRAF V600E/K et une perte de CDKN2A, définie par soit une expression faible de l'ARNm de CDKN2A, soit une mutation, soit une perte du gène CDKN2A.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déterminer la dose biologiquement active à partir des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du PD-0332991 associés au vemurafenib.</li> <li>• Évaluer l'efficacité de cette dose.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris</li> <li>• Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux</li> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• CH Lyon-Sud, HCL, Pierre-Bénite</li> <li>• Hôpital Hôtel-Dieu, CHU Nantes</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Essai prochainement ouvert aux inclusions.

Suite >>

<b>Molécule</b>	<b>PF-05212384 – PKI-587 : inhibiteur de PI3K/mTOR</b>
<b>LAM-PIK</b>	
Investigateur coordonnateur	Dr Jacques Vargaftig, Institut Curie, Paris
Titre	Étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de la double inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR par PF-05212384 (PKI-587) chez les patients porteurs d'une hémopathie myéloïde secondaire à la radiochimiothérapie (t-LAM/MDS) ou d'une LAM de novo réfractaire ou en rechute.
Nombre de patients	39 patients évaluable seront inclus dans 9 centres.
Objectif principal	Évaluer l'efficacité de PF-05212384 (PKI-587) sur la réponse globale à quatre mois calculée par la proportion de réponses complètes, réponses complètes avec récupération incomplète et réponses partielles, en fonction des critères de Cheson, IWG, AML et MDS.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolérance et toxicité.</li> <li>• Survie sans progression à un an.</li> <li>• Survie globale.</li> <li>• Qualité de vie.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut Curie, Paris</li> <li>• CHU André-Mignot, Le Chesnay</li> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> <li>• Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris</li> <li>• Institut Paoli-Calmettes, Marseille</li> <li>• Hôpital Cochin, AP-HP, Paris</li> <li>• CHU Purpan, Toulouse</li> <li>• CHU Haut-Lévêque, Pessac</li> <li>• CHU Hôtel-Dieu, Nantes</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Protocole en cours de finalisation

[Suite >>](#)

## Collaboration INCa-Lilly

<b>Molécule</b>	<b>LY2780301 : inhibiteur d'AKT</b>
<b>TAKTIC</b>	
Investigateur coordonnateur	Pr Anthony Gonçalves, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Titre	Étude prospective multicentrique non contrôlée de phase Ib/II évaluant l'association LY2780301 plus paclitaxel hebdomadaire dans les cancers du sein métastatiques ou localement avancés HER2-négatifs, avec ou sans activation de la voie PI3K/AKT et/ou de la protéine S6.
Nombre de patients	18 patients au maximum pour la phase Ib, puis 55 patients pour la phase II seront inclus dans 9 centres.
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phase Ib : déterminer la dose recommandée pour la phase II (RP2D) de LY2780301 administré quotidiennement <i>per os</i> en combinaison à l'administration de paclitaxel une fois par semaine en intraveineux (IV) chez les patientes ayant un cancer du sein HER2-négative, inopérable localement avancé ou métastatique ;</li> <li>• phase II : estimer l'efficacité de cette association à la dose retenue en phase I.</li> </ul>
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer la tolérance et la sécurité de l'association.</li> <li>• Estimer le bénéfice clinique et la durée de la réponse de l'association.</li> <li>• Estimer la survie sans progression (SSP).</li> <li>• Déterminer la pharmacocinétique du LY2780301 et du paclitaxel.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut Paoli-Calmettes, Marseille</li> <li>• Centre Georges-François-Leclerc, Dijon</li> <li>• Institut Claudius-Regaud, Toulouse</li> <li>• Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain</li> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris</li> <li>• Institut Curie, Paris</li> <li>• Centre François-Baclesse, Caen</li> <li>• Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Trois patients inclus dans le premier palier de doses.
<b>INPAKT</b>	
Investigateur coordonnateur	Pr Jean-Charles Soria, Gustave-Roussy, Villejuif
Titre	Étude de phase Ib, en ouvert, d'escalade de doses explorant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du LY2780301 (inhibiteur de p70/AKT) en combinaison avec la gemcitabine chez des patients présentant un cancer avancé ou métastatique.
Nombre de patients	6 à 12 patients dans la partie escalade de doses, et jusqu'à 32 patients dans la phase d'extension seront inclus dans 4 centres.
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escalade de doses : déterminer la dose recommandée en phase 2 du LY2780301 lorsqu'il est associé à la gemcitabine ;</li> <li>• Cohorte d'extension : observer les signes d'activité antitumorale parmi les patientes présentant un cancer de l'ovaire et parmi les patients présentant d'autres cancers avec des altérations moléculaires de la voie PI3L/AKT/mTOR.</li> </ul>

[Suite >>](#)

Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractériser les profils de sécurité et de toxicité du LY2780301 lorsqu'il est administré en association avec la gemcitabine.</li> <li>• Documenter l'activité antitumorale de LY2780301 lorsqu'il est administré en association avec la gemcitabine chez des patients présentant une altération moléculaire de la voie PI3K/AKT/mTOR (groupe toutes tumeurs et groupe cancers ovariens).</li> <li>• Documenter la survie sans progression et le taux de réponse notamment chez les patients présentant une altération moléculaire de la voie PI3K/AKT/mTOR.</li> <li>• Évaluer les paramètres pharmacocinétiques du LY2780301 en combinaison avec la gemcitabine.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> <li>• Institut Bergonié, Bordeaux</li> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Institut Paoli-Calmettes, Marseille</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Neuf patients ont été inclus, les 4 centres participant sont actifs.
<b>Molécule</b>	<b>LY2228820 : inhibiteur de P38 MAPK</b>
<b>Olympe</b>	
Investigateur coordonnateur	Dr Christelle Levy, Centre François-Baclesse, Caen
Titre	Étude de phase II randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association du LY2228820 au tamoxifène chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique ou localement avancé après progression sous antiaromatases - protocole OLYMPE.
Nombre de patients	114 patients seront inclus dans 14 centres.
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer la survie sans progression à six mois.</li> </ul>
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer le profil de toxicité.</li> <li>• Évaluer la survie sans progression.</li> <li>• Évaluer la survie globale.</li> <li>• Évaluer le taux de réponse globale.</li> <li>• Évaluer la durée de réponse.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre François-Baclesse, Caen</li> <li>• Institut Paoli-Calmettes, Marseille</li> <li>• ICO (Institut de cancérologie de l'Ouest), Nantes</li> <li>• Centre Henri-Becquerel, Rouen</li> <li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li> <li>• Centre Georges-François-Leclerc, Dijon</li> <li>• Institut Claudius-Regaud, Toulouse</li> <li>• Institut Curie, site de Saint-Cloud</li> <li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li> <li>• Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand</li> <li>• Institut Bergonié, Bordeaux</li> <li>• Centre Eugène-Marquis, Rennes</li> <li>• Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris</li> <li>• HEGP, AP-HP, Paris</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Protocole en cours de finalisation
<b>GLYRad</b>	
Investigateur coordonnateur	Dr Xavier Durando, Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand
Titre	Étude de phase I/II testant l'association du LY2228820 à une radiochimiothérapie avec temozolomide concomitant chez des patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué.
Nombre de patients	50 patients seront inclus dans 6 centres.
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phase Ib : définir la dose maximale tolérée et/ou la dose recommandée du LY2228820 en association au temozolomide et à la radiothérapie ;</li> <li>• phase II : estimer le taux de survie sans progression à six mois.</li> </ul>



Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer le profil de tolérance du LY2228820 en association au temozolomide et à la radiothérapie.</li> <li>• Évaluer le taux de survie sans progression à douze mois.</li> <li>• Évaluer la médiane de survie sans progression.</li> <li>• Évaluer la survie globale.</li> <li>• Évaluer le taux de réponse objective.</li> <li>• Évaluer l'état neurologique du patient.</li> </ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand</li> <li>• Centre Paul-Strauss, Strasbourg</li> <li>• Centre François-Baclesse, Caen</li> <li>• CHU d'Amiens</li> <li>• Centre Georges-François-Leclerc, Dijon</li> <li>• Institut Bergonié, Bordeaux</li> </ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Protocole en cours de finalisation.

[Suite >>](#)

## Collaboration INCa-Trangène : JX-594 : METROmaJX

Produit	JX-594 : virus oncolytique
Investigateur coordonnateur	Dr Antoine Italiano, Institut Bergonié (Bordeaux)
Titre	Étude de phase Ib/II associant le cyclophosphamide à posologie métronomique et le JX-594 dans les cancers du sein et les sarcomes des tissus mous avancés.
Nombre de patients	20 patients au maximum pour la phase Ib, puis 104 patients pour la phase II seront inclus dans 7 centres.
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Phase Ib : définir la dose maximale tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase II du JX-594 en association avec du cyclophosphamide à posologie métronomique.</li><li>• Phase II : évaluer l'activité antitumorale du JX-594 en association avec du cyclophosphamide à posologie métronomique, chez des patients ayant un cancer du sein avancé ou un sarcome des tissus mous, en termes de meilleure réponse objective pour les cancers du sein et de non-progression à six mois pour les sarcomes des tissus (RECIST v1.1).</li></ul>
Centres participants	<ul style="list-style-type: none"><li>• Institut Bergonié</li><li>• Centre Léon-Bérard, Lyon</li><li>• Centre Georges-François-Leclerc, Dijon</li><li>• Gustave-Roussy, Villejuif</li><li>• Centre Oscar-Lambret, Lille</li><li>• Institut Claudius-Regaud, Toulouse</li><li>• Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain</li></ul>
État d'avancement au 31 mars 2014	Demandes d'autorisations réglementaires en cours.

# ANNEXE 2. AVIS DU COMITÉ DE DÉONTOLOGIE

## AVIS DU COMITÉ DE DÉONTOLOGIE DU 27 JUIN 2011 SUR LA COLLABORATION AVEC L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE « ACCÈS AUX MOLÉCULES INNOVANTES »

Les membres du comité de déontologie émettent un avis favorable sur le cadre de la collaboration envisagé avec l'industrie pharmaceutique pour favoriser l'accès aux molécules innovantes.

Ce cadre devra respecter les grands principes suivants :

1. L'INCa s'engage à solliciter, préalablement à la signature avec un industriel, l'avis du comité d'experts des centres d'essais cliniques de phase précoce labellisés par l'INCa (CLIP<sup>2</sup>) sur l'intérêt de la molécule appartenant audit industriel et qui serait fournie gracieusement aux CLIP<sup>2</sup>.
2. L'INCa s'engage à mener un appel à projets auprès des CLIP<sup>2</sup>.
3. L'INCa présélectionne les projets d'essais cliniques soumis dans le cadre de cet appel à projets et les transmet à l'industriel.
4. Après avis de l'industriel, l'INCa sélectionne parmi les projets présélectionnés, au maximum deux projets d'essai clinique par molécule.
5. L'INCa s'engage à financer au maximum deux projets d'essai clinique ainsi sélectionnés.
6. L'industriel s'engage à ne pas intervenir dans la conduite de l'essai clinique et dans l'analyse des données y afférent.
7. Le promoteur, propriétaire des données et des résultats issus de l'essai clinique, s'engage à les transmettre à l'industriel et à l'INCa. Il s'engage, avant toute communication au public ou publication relative à l'essai clinique, à en informer l'industriel et l'INCa.
8. Si le promoteur vend les données à l'industriel, le promoteur s'engage à ce que :
  - 1°) le prix tienne compte, notamment, de la subvention versée par l'INCa ;
  - 2°) le montant de la subvention versée par l'INCa soit réinvesti par ses soins dans les essais cliniques de phase précoce réalisés au sein des CLIP<sup>2</sup> ;
  - 3°) l'INCa en soit tenu informé.

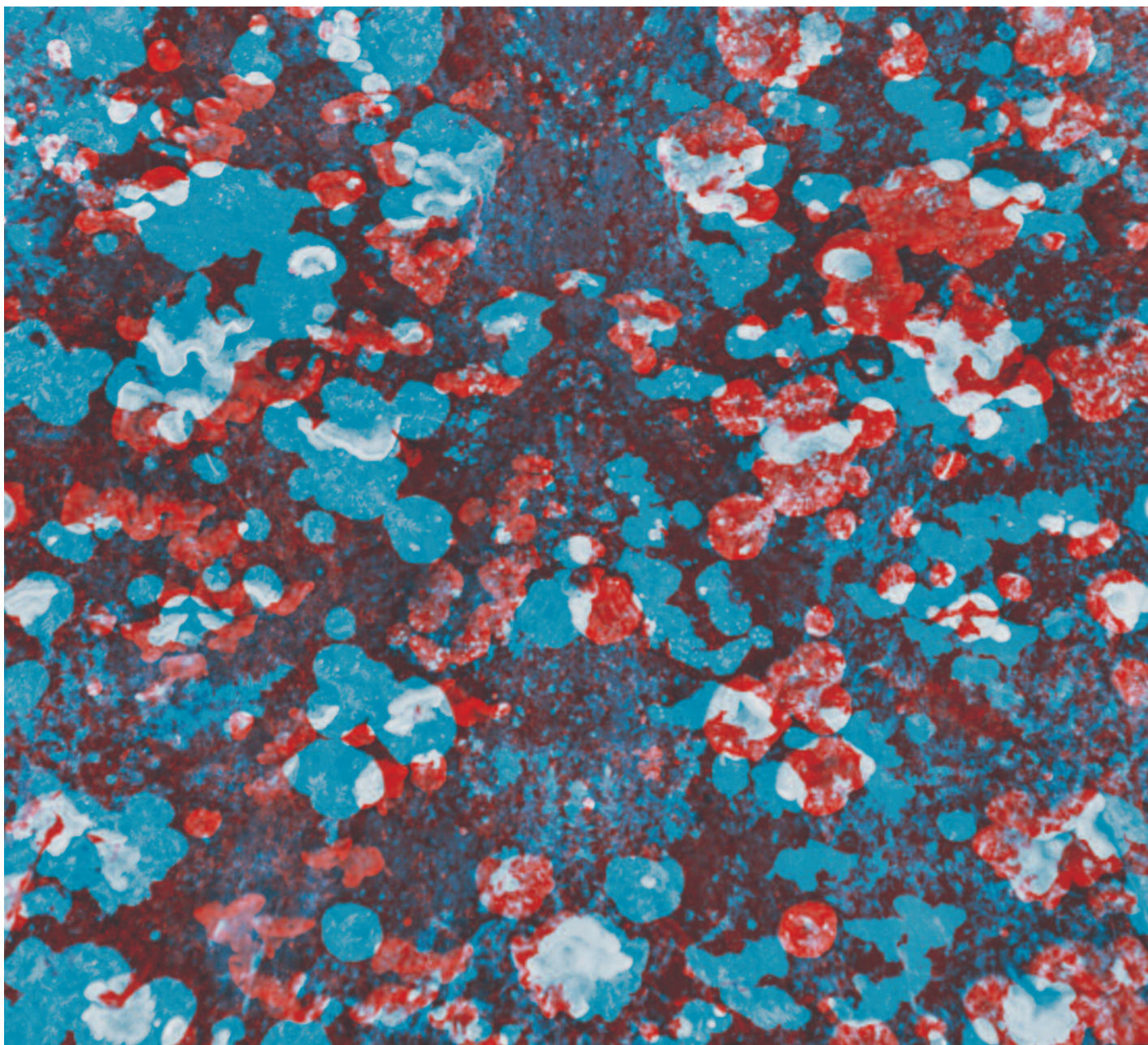
## ANNEXE 3. LES CLIP<sup>2</sup>

Centres labellisés	Établissements	Coordonnateurs
Service des innovations thérapeutiques précoces de Gustave-Roussy	Gustave-Roussy CLCC VILLEJUIF	Pr Jean-Charles SORIA
Unité d'investigation clinique de l'Institut Curie	Institut Curie CLCC PARIS	Dr Véronique DIERAS
Centre d'essais précoces du Centre Léon-Bérard	Centre Léon-Bérard CLCC LYON	Dr Philippe CASSIER
Unité essais précoces de l'Institut Bergonié	Institut Bergonié CLCC BORDEAUX	Dr Antoine ITALIANO
Unité de recherche clinique de l'Institut Claudius-Regaud	Institut Claudius-Regaud CLCC TOULOUSE	Pr Jean-Pierre DELORD
Unité de recherche clinique de phase précoce en hématologie du CHU Hôtel-Dieu de Nantes	CHU de Nantes NANTES	Pr Philippe MOREAU
Unité de développement thérapeutique précoce du Centre René-Gauducheau	Institut de cancérologie de l'Ouest SAINT-HERBLAIN	Pr Mario CAMPONE
Site des essais cliniques de phases I et II précoces du CHU de Bordeaux	CHU de Bordeaux TALENCE - BORDEAUX	Pr Alain RAVAUD
Centre d'essais précoces des services d'hématologie clinique et oncologie médicale du CH Lyon-Sud	Hospices civils de Lyon (HCL) LYON	Pr Bertrand COIFFIER
Centre d'investigations cliniques de l'hôpital Saint-Louis	Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - hôpital Saint-Louis PARIS	Pr Jean-Jacques KILADJIAN
Unité « centre d'essais précoces en cancérologie (CEPEC) » du service d'oncologie médicale de l'Hôpital européen Georges-Pompidou	Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Hôpital européen Georges Pompidou PARIS	Pr Stéphane OUDARD
Unité de phase précoce du Centre Georges-François-Leclerc	Centre Georges-François-Leclerc CLCC DIJON	Pr Pierre FUMOLEAU
Centre d'essais cliniques de phase précoce de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC)	Institut Paoli-Calmettes CLCC MARSEILLE	Pr Norbert VEY
Unité de recherche clinique du Centre Jean-Perrin	Centre Jean-Perrin CLCC CLERMONT-FERRAND	Dr Xavier DURANDO
Centre d'essais cliniques de phase précoce du Centre Val d'Aurelle – Paul-Lamarque	Institut régional du cancer Montpellier CLCC MONTPELLIER	Pr Marc YCHOU
Unité de phases précoces du Centre François-Baclesse	Centre François-Baclesse CLCC CAEN	Pr Florence JOLY-LOBBEDEZ

## ANNEXE 4. SIGLES ET ABRÉVIATIONS

<b>AAP</b>	Appel à projets
<b>AKT</b>	Sérine/thréonine protéine kinase B
<b>AML</b>	Acute Myeloid Leukemia
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>AP-HP</b>	Assistance publique-Hôpitaux de Paris
<b>ASCO</b>	American Society of Oncology
<b>CDK</b>	Cyclin-Dependent Kinase
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CLCC</b>	Centre de lutte contre le cancer
<b>CLIP<sup>2</sup></b>	Centre labellisé INCa de phase précoce
<b>CPP</b>	Comité de protection des personnes
<b>CTEP</b>	Cancer Therapy Evaluation Program
<b>DCTD</b>	Division of Cancer Treatment and Diagnosis
<b>ERK</b>	Extracellular-Signal-Regulated Kinases
<b>GIPC</b>	Group International Planning Committee
<b>GIST</b>	Gastro Intestinale Stromal Tumor - tumeurs stromales gastro-intestinales
<b>HEGP</b>	Hôpital européen Georges-Pompidou
<b>HER</b>	Human Epidermal Receptor
<b>HSP</b>	Heat Shock Protein
<b>ICO</b>	Institut de cancérologie de l'Ouest
<b>ICR</b>	Institut Claudius-Regaud
<b>GR</b>	Gustave-Roussy
<b>IWG</b>	International Working Group
<b>JAK</b>	Janus kinase
<b>LAM</b>	Leucémie aiguë myéloïde
<b>LOI</b>	Letter of Intent
<b>MAPK</b>	Mitogen Activated Protein Kinase
<b>MDS</b>	Myelodysplastic Syndrome – syndrome myélodysplasique
<b>MEK</b>	Mitogen-Activated Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase
<b>MTD</b>	Maximal Tolerated Dose – dose maximale tolérée
<b>MTOR</b>	Mammalian Target of Rapamycin
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>PI3K</b>	Phosphatidyl-Inositol-Tri-Phosphate Kinase
<b>RAF</b>	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
<b>RECF</b>	Registre d'essais cliniques français en cancérologie
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>RP2D</b>	Recommended Phase II Dose
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SSP</b>	Survie sans progression
<b>STAT</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription
<b>VADS</b>	Voie aérodigestive supérieure
<b>VEGFR2</b>	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

# NOTES



Pour plus d'informations  
[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
Fax +33 (1) 41 10 50 20  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

BILCLIPP14