



## **Appel à projets 2013**

# **Structuration du séquençage de nouvelle génération à visée diagnostique en cancérologie**



*Soumission en ligne: <http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/ngs2013>*

**Date limite: 2 juillet 2013**

# Sommaire

1. Contexte et objectifs .....	3
1.1 Contexte .....	3
1.2 Objectifs.....	4
2. Les 3 volets de l'appel à projets .....	5
2.1 Premier volet : Implémentation du NGS dans les laboratoires.....	5
2.1.1 Objectifs et cahier des charges du premier volet de l'appel à projets.....	5
2.1.2 Eligibilité du premier volet .....	6
2.1.3 Critères d'évaluation des projets .....	6
2.2 Deuxième volet : soutien à des équipes référentes en bioinformatique.....	7
2.2.1 Objectifs et cahier des charges du deuxième volet de l'appel à projets .....	7
2.2.2 Eligibilité du deuxième volet .....	7
2.2.3 Critères d'évaluation des projets .....	7
2.3 Troisième volet : Estimation de l'impact économique du NGS .....	8
2.3.1 Objectifs et cahier des charges du troisième volet de l'appel à projets.....	8
2.3.2 Eligibilité du troisième volet .....	8
2.3.3 Critères d'évaluation des projets .....	8
3. Dispositions générales communes pour les 3 volets .....	9
3.1 Durée du projet .....	9
3.2 Coordination du projet.....	9
3.3 Critères de recevabilité .....	9
3.4 Processus de sélection et d'évaluation des projets.....	9
4. Dispositions générales pour le financement .....	10
4.1 Financement.....	10
4.2 Suivi des actions .....	10
5. Calendrier de l'appel à projets.....	11
6. Modalités de soumission .....	12
7. Notification et publication des résultats.....	12
8. Contacts .....	12

### Mesure 21

Garantir un accès égal aux traitements et aux innovations

## 1. Contexte et objectifs

### 1.1 Contexte

Actuellement en France, l'activité de génétique à visée diagnostique dans le domaine du cancer est organisée autour de deux réseaux soutenus par l'INCa et la DGOS:

- **28 plateformes de génétique moléculaire** des cancers réalisent les tests de génétique somatique. Ces plateformes regroupent plusieurs laboratoires pouvant appartenir à des établissements différents. Elles réalisent les tests moléculaires pour tous les patients du territoire indépendamment de l'établissement où ils sont pris en charge. Ainsi, en 2011 les plateformes ont réalisé des tests de génétique moléculaire déterminant l'accès à une thérapie ciblée pour 55 000 patients.
- **25 laboratoires d'oncogénétique** effectuent les recherches d'altérations génétiques constitutionnelles prédisposant à un risque élevé de cancer. Ces laboratoires réalisent les tests prescrits par les consultations d'oncogénétique. En 2011, plus de 40 000 consultations d'oncogénétique et 50 000 tests génétiques ont été réalisés, dans un contexte de syndrome seins-ovaires (mutations *BRCA*) et de syndrome de Lynch (mutations *MMR*) principalement.

La liste des biomarqueurs analysés en génétique somatique est amenée à s'accroître de manière significative à court et moyen terme en raison du nombre croissant de thérapies ciblées en cours de développement pour des groupes de patients définis en fonction des caractéristiques moléculaires de leur tumeur et du nombre croissant de marqueurs identifiés comme ayant un intérêt pronostique et permettant d'orienter la prise en charge des patients. Cette augmentation régulière du nombre de tests à réaliser pour chaque patient conduit les plateformes à adopter des technologies permettant de multiplexer les analyses, et en particulier les nouvelles technologies de séquençage NGS (NGS pour Next Generation Sequencing).

De même, en génétique constitutionnelle, l'implémentation du NGS va contribuer à accroître les capacités d'analyse des laboratoires, permettant de réduire le délai de rendu des résultats. Cette technologie permettra également de séquencer davantage de gènes de prédisposition pour un même patient et d'améliorer ainsi l'identification des personnes à haut risque de cancer.

Une enquête menée par l'INCa en juin 2012 a montré que les laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle et de génétique somatique envisageaient à court terme d'implémenter les techniques de NGS pour leur routine clinique ou avaient d'ores et déjà commencé à le faire.

L'utilisation de ces nouvelles technologies dans le cadre de l'activité diagnostique impose, dans un contexte d'évolution technologique rapide, d'assurer une qualité optimale des examens. Elle va entraîner des réorganisations au sein des laboratoires et rendre indispensable l'acquisition de nouvelles compétences pour la préparation des échantillons et l'analyse des résultats. En particulier, le recours à la bioinformatique sera indispensable pour l'analyse et la gestion des données issues du NGS.

## 1.2 Objectifs

Cet appel à projets a pour objectif de préparer de manière coordonnée l'implémentation nationale du NGS à visée diagnostique dans les laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle et les plateformes de génétique moléculaire, en réalisant une phase pilote sur un nombre limité de laboratoires.

La mise en place d'une coordination nationale *via* un groupe de suivi piloté par l'INCa permettra d'assurer, dans les meilleures conditions, le déploiement ultérieur du NGS à visée diagnostique dans l'ensemble des laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle et les plateformes de génétique moléculaire. Ce groupe de suivi contribuera principalement au partage d'expériences et permettra l'élaboration et la diffusion de bonnes pratiques. Cet appel à projets devra également permettre d'évaluer l'impact financier de l'utilisation du NGS.

L'analyse ciblée d'un panel de gènes constitue à court terme une approche adéquate pour une application diagnostique, que ce soit en génétique constitutionnelle ou somatique. Le recours à cette approche impose de continuer, en parallèle, à utiliser les techniques habituelles pour la recherche d'altérations moléculaires autres que les mutations. L'analyse de l'exome, du génome complet ou le RNAseq sont hors du champ de cet appel à projets.

Cet appel à projets se divise en trois volets :

- Premier volet : **Implémentation du NGS dans les laboratoires**
- Deuxième volet : **Soutien à des équipes référentes en bioinformatique.**
- Troisième volet : **Estimation de l'impact économique du NGS**

## 2. Les 3 volets de l'appel à projets

### 2.1 Premier volet : **Implémentation du NGS dans les laboratoires**

#### 2.1.1 Objectifs et cahier des charges du premier volet

L'objectif de ce volet est d'apporter un soutien au déploiement du NGS à visée diagnostique dans les laboratoires de génétique des cancers (somatique et constitutionnelle). A cet effet, l'INCa apportera un soutien aux laboratoires pour permettre de faire face à l'augmentation de la charge de travail pendant la phase de validation technique et pour accompagner le développement des compétences nécessaires à la mise en œuvre de cette nouvelle technologie (compétences techniques, bioinformatique...).

Pour les équipes retenues, il s'agira de :

- structurer l'activité de NGS au sein des laboratoires d'une même ville ou d'une même région en veillant à l'optimisation des ressources entre ces laboratoires (mutualisation d'équipements et de personnels, échanges de pratiques...) et à l'assurance qualité.
- intégrer une coordination nationale qui permettra l'échange des pratiques *via* la mise en place d'un groupe de suivi piloté par l'INCa.

Les financements de l'INCa permettront de :

- soutenir la phase de validation des techniques de NGS par le recrutement de personnel technique, l'achat de petits équipements et de réactifs ;
- recruter du personnel en bioinformatique dédié à cette activité pour les laboratoires concernés.

Ils ne sont pas destinés à l'achat de séquenceurs.

Chaque candidat devra proposer un projet permettant de répondre aux objectifs suivants :

- Optimiser les évolutions organisationnelles engendrées par l'implémentation du NGS en fonction de l'organisation locale (nombre de laboratoires impliqués, niveau d'activité de ces laboratoires, débit des équipements disponibles, ressources humaines disponibles, collaborations éventuelles avec les plateformes de NGS dédiées à la recherche et les activités de NGS à visée diagnostique pour la génétique hors cancer.) ;
- Assurer la réalisation des tests dans des conditions optimales de qualité pour :
  - les phases préanalytiques et analytiques,
  - l'analyse des résultats de séquençage, en s'appuyant sur du personnel compétent en bioinformatique dédié à cette activité
  - l'interprétation médicale des résultats et leur rendu aux cliniciens.
- Permettre l'utilisation du NGS en routine clinique au terme du projet.

### **2.1.2 Eligibilité du premier volet**

Seront éligibles au titre du premier volet de cet appel à projet :

- les laboratoires des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers,
- les 25 laboratoires d'oncogénétique soutenus par l'INCa et la DGOS.

Les équipes de ces laboratoires devront déjà être engagées dans un processus de commande ou d'installation d'un (ou de plusieurs) séquenceur(s) de nouvelle génération et devront disposer d'un équipement opérationnel au plus tard en septembre 2013.

### **2.1.3 Critères d'évaluation des projets**

Pour ce premier volet, les dossiers seront évalués selon les principaux critères suivants :

- Pertinence du schéma organisationnel proposé ;
- Modalités de collaboration entre les différents professionnels impliqués ;
- Qualité technique du projet ;
- Possibilité d'utiliser le NGS en routine au terme du projet ;
- Adéquation entre les ressources humaines existantes et/ou prévues et l'activité à mettre en œuvre ;
- Formation du personnel existant et/ou recrutement de personnel expérimenté ;
- Adéquation entre le budget sollicité et l'activité à mettre en œuvre, tant sur le plan du montant que sur le plan de l'affectation des crédits.

## **2.2 Deuxième volet : Soutien à des équipes référentes en bioinformatique**

### **2.2.1 Objectifs et cahier des charges du deuxième volet**

Les solutions logicielles pour l'analyse des données sont multiples et en évolution permanente. Aussi, il est indispensable que les bioinformaticiens impliqués dans le NGS à visée diagnostique travaillent en réseau pour mutualiser les efforts, partager les expériences, harmoniser les pratiques et élaborer des référentiels.

A cet effet, ce deuxième volet a pour objectif d'identifier un nombre limité d'équipes référentes dont les missions seront les suivantes :

- animer le travail en réseau des bioinformaticiens présents dans les laboratoires de génétique des cancers (somatique et constitutionnelle) ;
- mettre en place ou valider des solutions d'analyse des données issues du NGS adaptées pour la génétique constitutionnelle et/ou la génétique des tumeurs ;
- assurer la maintenance de ces solutions ;
- assurer des actions de formation auprès des bioinformaticiens et des biologistes des laboratoires retenus ;
- participer au groupe de suivi piloté par l'INCa.

### **2.2.2 Eligibilité du deuxième volet**

Les équipes de bioinformatique candidates au deuxième volet de cet appel à projets devront :

- Justifier d'une forte expertise dans le domaine du NGS ;
- être adossées à un laboratoire candidat au premier volet de l'AAP et être d'ores et déjà impliquées dans l'analyse des résultats du NGS à visée diagnostique ;
- être en interaction avec des équipes de recherche.
- s'engager à partager leur expertise et à animer le travail en réseau des bioinformaticiens présents dans les laboratoires de génétique des cancers (somatique et constitutionnelle) retenus dans le cadre de cet appel à projets.

Sont éligibles, les équipes appartenant aux organismes suivants :

- Organismes publics de recherche (Université, EPST, EPIC, ...),
- Etablissements de santé,

### **2.2.3 Critères d'évaluation des projets**

Pour ce deuxième volet les dossiers seront évalués selon les principaux critères suivants :

- Expertise des équipes pour les analyses bioinformatiques, et plus particulièrement pour leur application dans un contexte diagnostique ;
- Complémentarité des équipes sélectionnées pour assurer une couverture maximale, tant d'un point de vue technique (maîtrise des principales solutions logicielles et matérielles existantes) que territorial ;
- Adéquation entre le budget sollicité et les actions à mettre en œuvre.

## **2.3 Troisième volet : Estimation de l'impact économique du NGS**

### **2.3.1 Objectifs et cahier des charges du troisième volet de l'appel à projets**

Ce volet a pour objectif d'évaluer l'impact économique du NGS. Il s'agira d'évaluer le coût du NGS dans les laboratoires retenus, de la phase préanalytique à la transmission des résultats au clinicien. Ce coût sera comparé aux techniques de référence actuellement utilisées. Cette étude ciblera l'oncogénétique constitutionnelle, la génétique somatique des tumeurs solides et la génétique somatique en onco-hématologie.

### **2.3.2 Eligibilité du troisième volet**

Seront privilégiés les projets fédérateurs associant des plateformes impliquées dans le séquençage de nouvelle génération. Elle s'engagera à réaliser cette étude en collaboration avec l'ensemble des équipes retenues pour le premier volet de cet AAP.

Sont éligibles, les équipes appartenant aux organismes suivants :

- Organismes publics de recherche (Université, EPST, EPIC, ...),
- Etablissements de santé,

### **2.3.3 Critères d'évaluation des projets**

Pour ce troisième volet les dossiers seront évalués selon les principaux critères suivants :

- Qualité méthodologique du projet ;
- Implication préalable des équipes dans des projets similaires ;
- Adéquation entre les ressources humaines existantes et/ou prévues et l'activité à réaliser ;
- Adéquation entre le budget sollicité et l'activité à mettre en œuvre,

### **3. Dispositions générales communes pour les 3 volets**

#### **3.1 Durée du projet**

Les financements sont prévus pour une durée de 18 mois.

#### **3.2 Coordination du projet**

L'ensemble du projet sera mené sous une double coordination : plateformes de génétique moléculaire/oncogénétique. En cas de reversement d'une partie de la subvention à un/des établissement(s) partenaire(s), l'organisme gestionnaire des fonds devra impérativement être doté d'un comptable public.

Les candidats ont toutefois la possibilité de désigner des référents opérationnels spécifiques à chaque volet de l'AAP.

#### **3.3 Critères de recevabilité**

Le dossier de candidature complet sera soumis sous forme électronique et sous forme papier. Il est rédigé en anglais. Il devra impérativement respecter le délai de dépôt du dossier, le champ de l'appel à projets et inclure l'engagement des représentants légaux de chaque établissement associé au projet.

Tout dossier incomplet sera considéré comme non recevable.

#### **3.4 Processus de sélection et d'évaluation des projets**

Les projets, présélectionnés sur la base des critères d'éligibilité de chaque volet, seront soumis au processus d'évaluation.

Pour mener à bien l'évaluation, l'INCa s'appuie sur un comité d'évaluation (CE) dont les membres, reconnus pour leur expertise, sont rapporteurs des projets pour lesquels ils proposent une hiérarchisation.

Les rapporteurs s'engagent à respecter les dispositions de la charte de déontologie de l'INCa, ils s'engagent à déclarer tout conflit d'intérêt. L'INCa dispose d'une procédure d'analyse et de publicité des liens d'intérêts disponible sur le site web : <http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets>. La composition du CE est publiée à l'issue du processus d'évaluation de l'appel à projets.

## 4. Dispositions générales pour le financement

### 4.1 Financement

Le financement sera attribué selon les dispositions du règlement relatif aux subventions allouées par l'INCa – n°2011-01 :

<http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/subventions/attribuees-apres-le-13072011>.

La subvention INCa pourra financer :

- de l'équipement pour un montant inférieur à 30 000 Euros TTC, l'achat des séquenceurs est exclu ;
- du fonctionnement et divers consommables ;
- des frais de personnel (le personnel permanent peut être imputé sur le budget à l'exclusion des fonctionnaires d'état, hospitaliers ou territoriaux). Le financement de post-doctorants peut être demandé ; celui de doctorants n'est en revanche pas éligible ;
- des frais de gestion, maximum à 4 % du montant de la subvention allouée par l'INCa.

### 4.2 Suivi des actions

Les équipes retenues au titre du premier et du second volet de l'appel à projets s'engageront à intégrer une coordination nationale qui permettra l'échange des pratiques *via* la mise en place d'un groupe de suivi spécifique piloté par l'INCa.

Les équipes retenues au titre du premier volet de l'appel à projets s'engageront également à participer aux études d'impact économique (cf troisième volet de l'AAP).

Afin de permettre un suivi de la réalisation des actions, le bénéficiaire d'une subvention devra adresser à l'INCa les rapports d'activité scientifique et financier au terme du projet.

#### **Rapport d'activité**

Un rapport d'activité devra être établi à partir du modèle fourni par l'INCa.

#### **Rapport financier**

Un rapport financier devra être établi par le bénéficiaire selon le modèle figurant sur le site internet de l'INCa et être signé par le comptable public du Bénéficiaire (à défaut par le représentant légal du Bénéficiaire).

## 5. Calendrier de l'appel à projets

Date de lancement de l'appel à projets :	<b>avril 2013</b>	
Date limite de soumission du projet :	<p><b>Soumission en ligne du projet</b> <a href="http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/ngs2013">http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/ngs2013</a></p> <p><b>ET</b></p> <p><b>Envoi papier</b> par courrier postal (le cachet de la poste faisant foi) ou <b>livraison sur place</b> aux heures de bureau à :</p> <p>Institut National du Cancer <b>INCa- AAP NGS 2013</b> A l'attention d'Etienne Lonchamp</p> <p>52, Avenue André Morizet 92513 Boulogne-Billancourt Cedex</p>	<b>02 juillet 2013</b>
Sélection par le comité d'évaluation :	<b>septembre 2013</b>	
Publication des résultats	<b>octobre 2013</b>	

## 6. Modalités de soumission

Le dossier de candidature devra comprendre l'ensemble des éléments requis et nécessaires à l'évaluation du projet.

Le dossier complet est soumis sous format électronique et sous format papier.

Les deux formats sont identiques excepté les signatures qui ne sont exigées qu'en version originale papier.

### ➤ **Format électronique**

Procédure de soumission en ligne, à partir du site de l'INCa :

<http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/ngs2013>

- l'identification du coordinateur (nom, prénom et email),
- l'identification du projet (titre, durée, montant, mots clefs et le résumé) ;
- le dépôt par téléchargement du document demandé sous format Word et Excel.

La taille du fichier Word complet ne doit pas excéder 4 Mo. Attention pas de format PDF.

### ➤ **Format papier**

Le dossier de candidature accompagné de l'annexe budgétaire en version originale dûment signé par les personnes responsables, est envoyé dans le respect des délais à :

Institut National du Cancer  
**INCa- AAP NGS 2013**  
A l'attention d'Etienne Lonchamp  
52, Avenue André Morizet  
92513 Boulogne Billancourt Cedex

## 7. Notification et publication des résultats

La liste des établissements bénéficiaires sera publiée sur le site internet de l'INCa.

Les résultats seront communiqués par écrit aux coordinateurs,

## 8. Contacts

Pour toute information sur cet appel à projets, vous pouvez contacter :

Frédérique Nowak : [fnowak@institutcancer.fr](mailto:fnowak@institutcancer.fr)

ou

Etienne Lonchamp : [elonchamp@institutcancer.fr](mailto:elonchamp@institutcancer.fr)