

Tribune

En cancérologie, le verre est plus qu'à moitié plein

**Alexander Eggermont, Directeur général de Gustave Roussy, Villejuif ;
Christian Cailliot, Directeur de la R&D. UNICANCER**

Le New-York Times publiait récemment un bilan alarmiste de la recherche en cancérologie* dénonçant l'excès de médicaments expérimentaux, le nombre insuffisant de patients pour les tester, la course entre les industriels, le bénéfice réel des thérapies développées, la gabegie financière.

C'est en partie vrai ! Mais le verre est loin d'être aussi vide que cela...

Alors que les pipelines foisonnent de molécules en développement, peut-on se plaindre que la mariée soit trop belle ? Faut-il rappeler les tournants historiques de ces dernières décennies dans la lutte contre le cancer avec l'avènement de nombreuses thérapies innovantes jusqu'à ce jour avec l'immunothérapie, et l'arrivée prochaine des CAR-T et autres avancées majeures en devenir ? La défiance est-elle de mise quand le gain de survie globale dans certaines pathologies se chiffre en années et que l'espoir renaît parfois après un ou plusieurs échecs thérapeutiques ?

L'enjeu réside plutôt dans la maîtrise de l'affluence des nouvelles molécules et la rapidité d'accès au marché pour celles qui modifient réellement et significativement le pronostic. Il nous appartient d'être plus exigeants quant à l'amélioration du bénéfice-risque escompté et de définir une stratégie de recherche adaptée. Les nouveaux modèles cliniques d'investigation visent à tester plus d'hypothèses de traitements et ne qualifier pour la phase III que les candidats les plus efficaces. Ils appelleront de nouvelles dispositions réglementaires pour accélérer le démarrage des essais cliniques, mieux encadrer l'utilisation des endpoints prédictifs d'efficacité (notamment en termes de survie) et mieux définir la méthodologie des études en données de vraie vie post-AMM pour l'évaluation de chaque approche thérapeutique.

Enfin, les dépenses de santé doivent absolument s'autoréguler, en privilégiant les vraies innovations au détriment des médicaments aux bénéfices contestables et encore bien trop nombreux : Le très récent article dans le British Medical Journal** fait le constat édifiant que seul 16 % (11 sur 68) des médicaments ayant obtenu une AMM en Europe apporteraient un réel bénéfice clinique...

Pour en finir avec le pessimisme, rappelons que le point de convergence entre industriels, académiques et pouvoirs publics réside dans la finalité même du développement clinique : l'accès rapide des patients aux médicaments innovants.

À votre santé ! 

*A Cancer Conundrum: Too Many Drug Trials, Too Few Patients By G. KOLATA-AUG. 12, 2017

**Availability of evidence of benefits on overall survival, and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13- BMJ 2017;359:j4530 doi: 10.1136/bmj.j4530 (Published 2017 October 05).

Actualités

MyPeBS dans les starting-blocks

Présenté dans le cadre de l'appel à projets européen Horizon 2020, MyPeBS (My Personal Breast Screening) propose d'étudier un nouveau protocole de dépistage du cancer du sein stratifié en fonction du risque individuel de chaque femme. Retenu parmi les 6 finalistes de sa catégorie, ce grand projet européen est actuellement en préparation finale et sera lancé en octobre 2018.

Sur fond de polémique autour du dépistage organisé du cancer du sein, le projet MyPeBS, porté par UNICANCER et coordonné par le Dr Suzette Delaloge, Chef du Comité de Pathologie Mammaire de Gustave Roussy et présidente de l'UCBG, vise à évaluer un mode de dépistage innovant fondé sur l'estimation du risque individuel de cancer du sein, avec pour finalité une réduction des stades avancés au diagnostic.


Le contexte clinique

En France, le dépistage organisé invite toutes les femmes de 50 à 74 ans à réaliser une mammographie tous les 2 ans. Seules les femmes à haut risque (antécédent de cancer, mutation BRCA1/BRCA2...) bénéficient d'une surveillance plus rapprochée.

La stratégie MyPeBS, va moduler la fréquence et le type d'examen en fonction du risque individuel de développer la maladie dans les 5 ans. Ce risque sera évalué par un score mathématique intégrant les critères prédictifs validés : âge, antécédents familiaux et de biopsie, densité mammaire, génotypage constitutionnel. Cette stratégie sera comparée, pour les femmes de 40 à 70 ans, au standard en vigueur.

L'efficacité de la méthode sera évaluée dans un essai clinique randomisé comparatif sur 4 ans qui débutera en octobre 2018, avec 85 000 femmes incluses dans les 5 pays participant à l'étude (Belgique, France, Italie, Israël, Royaume-Uni).

Une vision d'ensemble et de long terme

Le projet s'appuie sur une évaluation médico-économique des deux systèmes (coûts de dépistage, de diagnostic, de traitement) et sur une comparaison de l'impact psychosocial des deux méthodes de dépistage (adhésion, représentativité sociale, impact psychologique, satisfaction). Issue de l'analyse de ces données, une recommandation éclairée de la meilleure stratégie de dépistage pour le futur devrait être présentée aux autorités en décembre 2025. 

Télescope

Les statisticiens : un esprit de partage et d'échange, une vision de l'excellence

Le Groupe des Statisticiens des Centres de lutte contre le cancer (CLCC) s'organise autour d'un Bureau composé de son Président Stefan Michiels, statisticien du service de Biostatistique et d'Épidémiologie de Gustave Roussy à Villejuif et responsable de l'équipe de recherche Oncostat (labélisé INSERM-Univ. Paris-Sud), de Sophie Gourgou, responsable de l'Unité de Biométrie de l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM) et de Xavier Paoletti, statisticien du service de Biostatistique et d'Épidémiologie de Gustave Roussy.

Ce trio anime et coordonne un réseau d'une centaine de professionnels répartis dans les Centres.

Les statisticiens des CLCC interviennent dans la conception, la mise en place et l'analyse d'essais cliniques promus par leur Centre, UNICANCER ou des sociétés savantes. Ils accompagnent également des projets portés par les groupes de recherche d'UNICANCER en tant que référents méthodologistes.

— Un acteur majeur dans la valorisation des projets de recherche

Dans le cadre d'unités labellisées par l'INSERM, les universités ou l'INCa, des équipes conduisent leurs études méthodologiques propres – études de phase I, critères de jugement dans les essais cliniques, biomarqueurs, qualité de vie – dont les résultats,

conformément à l'esprit de partage qui anime le groupe, seront diffusés et bénéficieront à l'ensemble des statisticiens des Centres. Cette recherche utilise des données réelles générées par les CLCC et contribue de ce fait à la valorisation des essais cliniques. Chaque année, elle donne lieu à de nombreuses publications dans des revues médicales ou de bio-statistiques.

— Une optique de complémentarité et de collaboration

Afin d'actualiser la connaissance et de diffuser les bonnes pratiques dans les essais thérapeutiques en oncologie, le groupe favorise les croisements d'expérience.

Deux événements majeurs rassemblent chaque année chercheurs, épidémiologistes et biostatisticiens :

– la Journée des Statisticiens des Centres, dont la 25ème édition se tiendra au printemps, s'organise conjointement avec la Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique EPICLIN ; elle facilite l'échange de connaissances sur des thématiques communes avec les chercheurs hospitalo-universitaires en épidémiologie clinique et en santé publique,

– la réunion dite « d'hiver », en comité plus restreint, s'intéresse aux projets communs et procédures internes des Centres.

— Un conseil émérite au service de la performance

Reconnus par les institutions, les biostatisticiens des CLCC sont fortement sollicités dans les commissions nationales et internationales des grands acteurs académiques et siègent désormais au Comité de Revue des protocoles de R&D UNICANCER pour l'évaluation des protocoles. ▲

Microscope

L'hommage des statisticiens à un leader incontesté : Franck Bonnetain

Responsable de l'Unité de Biostatistiques et d'Épidémiologie du Centre Georges-François Leclerc à Dijon, puis professeur universitaire praticien hospitalier (PU-HP) à Besançon, Franck Bonnetain, disparu prématurément en mai dernier, impose le respect par son parcours hors norme et le grand vide qu'il laisse dans l'animation du Groupe des Statisticiens des CLCC.

Particulièrement attentif à la qualité de vie des patients atteints de cancers, il avait co-fondé et dirigeait l'Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie au CHU de Besançon.

La portée de ses travaux et leur impact réel, dans la prise en charge de la maladie, se mesurent notamment en oncologie digestive : expert statistique et méthodologique de groupes coopérateurs tels que UNICANCER Gastro-Intestinal group, le réseau Gercor et la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), il était également membre actif de la stratégie de recherche clinique de la fondation ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive).

Il a marqué par son engagement deux des axes de recherche les plus porteurs pour le groupe : la standardisation de la définition des critères de survie utilisés dans les essais thérapeutiques en oncologie qu'il pilotait dans le cadre du programme DATECAN, et la recherche clinique en oncogériatrie sur l'acceptabilité des traitements et la qualité de vie, portée par le groupe UNICANCER GERICO, dont il était le méthodologiste référent.

Franck Bonnetain incarnait la reconnaissance et le dynamisme scientifiques ; c'est sous son impulsion qu'en 2005, le cycle des Journées des Statisticiens s'était résolument orienté vers les aspects scientifiques et méthodologiques de la statistique, mettant en avant un savoir-faire valorisant et valorisé. ▲

Question à ...



Crédit photo EORTC

Stefan Michiels,
Statisticien du service
de Biostatistique et
d'Épidémiologie de
Gustave Roussy à Villejuif,
responsable de l'équipe
de recherche Oncostat et
Président du Groupe des
Statisticiens des CLCC.

*L'innovation pour un système
intégré, l'adaptation à la complexité*

des nouvelles demandes, la qualité et l'agilité organisationnelles, sont les enjeux liés à l'environnement auquel s'applique la biostatistique des Centres. La stratégie visant à répondre aux défis de ces enjeux s'articule autour de trois axes que nous décrit Stefan Michiels.

___ **Le premier axe, le partage de la connaissance, constitue l'essence de votre groupe : comment cela se concrétise-t-il ?**

Nous sommes entrés dans une nouvelle ère du partage des données et des méthodes biostatistiques qui participe de la puissance de nouveaux outils informatiques. C'est aussi leur utilisation par tous qui permet une exploitation optimale des données, des analyses de plus en plus fines et une qualité accrue des conclusions.

Leur mise à la disposition de la communauté correspond à une demande forte de nos instances. Nous nous sommes petit à petit structurés autour de cet objectif.

___ **Le deuxième axe porte sur le développement de méthodologies biostatistiques propres : sur quel objectif se concentre-t-il ?**

Les CLCC occupent une large place dans la recherche clinique en France. Les méthodes que nous développons ont pour objectif de mieux évaluer les effets de traitement en optimisant le potentiel des connaissances produites au cours d'un même essai clinique, tout en réduisant les coûts et les délais nécessaires au développement clinique. Nous sommes les garants de la méthodologie de ces essais et de l'intégration dans nos méthodes des nouvelles contraintes réglementaires.

___ **Le troisième axe, la professionnalisation de la recherche, vise à vous démarquer en tant qu'experts indépendants ?**

L'analyse obéit de plus en plus à des règles de neutralité, quel que soit le lien avec le promoteur, permise par la finesse et la rigueur des systèmes d'exploitation. La professionnalisation de la recherche clinique et de la gestion des données est un gage d'indépendance et de crédibilité scientifique. Elle s'illustre dans l'envergure de nos rencontres annuelles du Groupe des Statisticiens des CLCC qui s'ouvrent à des collaborations à plus grande échelle, avec un comité scientifique, des abstracts, des orateurs étrangers. ▲

Speed news



----> Journée DIALOG 2018

L'intergroupe DIALOG organise sa deuxième journée scientifique le mercredi 13 décembre 2017 dans l'enceinte de la Cité Internationale Universitaire à Paris, sur le thème « Développement de la recherche clinique et à l'accès à l'innovation chez le sujet âgé dans le domaine de la chirurgie et dans le domaine des thérapies médicamenteuses ». La journée est organisée grâce au soutien de la Ligue contre le cancer et de l'Institut national du cancer.

► Vous trouverez les d'informations relatives à cet évènement sur le site : <http://www.unicancer.fr/actualites/agenda/les-evenements-unicancer/deuxieme-journee-scientifique-dialog-recherche-en-oncogeriatric>



----> Save the date pour MAP 2018 !

La 4^e édition du congrès de médecine personnalisée "Molecular Analysis for Personalised Therapy" se tiendra à Paris, les 14 et 15 septembre 2018.

----> 4^e édition des Cours ABCD

Le Groupe Gastro-intestinal d'UNICANCER (UCGI) organise, sous l'égide de l'intergroupe PRODIGE, la 4^e édition de ses cours Accélérés en Biologie des Cancers Digestifs (Cours ABCD) le 25 janvier 2018 au Cercle National des Armées (Paris).



----> 4^e édition de MEET2WIN

MATWIN organisera les 17 et 18 mai 2018 à Bordeaux, la 4^e édition MEET2WIN, sa convention d'affaires en oncologie entièrement dédiée à l'open innovation, à la recherche collaborative et au transfert de technologies.

Organisée autour de rendez-vous face-à-face et fédérant l'ensemble des acteurs de la chaîne de l'innovation en oncologie, MEET2WIN offre l'opportunité de rencontrer les représentants de grandes entreprises, biotechs, start-up, porteurs de projets chercheurs, cliniciens, TTO, investisseurs etc. pour favoriser l'accroissement du nombre de projets partenariaux de R&D public/privé.

Le programme préliminaire sera mis en ligne prochainement et les inscriptions sont d'ores et déjà ouvertes.

► www.matwin.fr



L'organisation de la recherche clermontoise repensée et optimisée

Structurée autour de la Section Innovation Recherche Enseignement (SIRE), la recherche du Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand s'est réorganisée dans une optique d'optimisation du potentiel de recherche au sein d'une structure pluridisciplinaire unique appelée IMoST.

— Rapprocher les compétences, augmenter le rendement scientifique

Le 1^{er} janvier 2017, une structure de recherche commune est née de la fusion des trois unités d'appui à l'activité fonctionnelle de la SIRE :

- l'unité ERTICa (Équipe de recherche sur les Traitements Individualisés des Cancers en Auvergne), dédiée à la recherche de biomarqueurs dans les cancers du sein et de l'ovaire fondée sur une approche exploratoire, mécanistique et clinique,
- l'unité CREaT (Cancer Resistance Exploring and Targeting) d'exploration des sites de radiorésistance en neuro-oncologie, notamment dans le glioblastome,
- L'UMR (Unité Mixte de Recherche) INSERM 990 IMTV (Imagerie Moléculaire et Thérapie Vectorisée) axées sur la chimie et la radiochimie du vecteur pour la conception de radiopharmaceutiques.

L'UMR INSERM 1240 IMoST (Imagerie Moléculaire et Stratégie Théranostique), transversale et pluridisciplinaire, a ainsi été créée afin de renforcer les échanges et valoriser la complémentarité des expertises.

— Une approche intégrée, des collaborations étroites

Au sein de cette nouvelle unité, deux équipes développent des technologies théranostiques innovantes : l'une orientée vers la recherche mécanistique (radiotraceurs pour l'imagerie et la thérapie ciblée, biomarqueurs et études mécanistiques dans les cancers de la femme), l'autre vers la recherche translationnelle (transfert clinique des radiotraceurs, validation clinique de biomarqueurs innovants).

En concertation avec le CHU, l'INSERM et l'Université Clermont-Auvergne (UCA), elles s'intéressent au caractère supplétoire de l'imagerie fonctionnelle, des radiopharmaceutiques et des biomarqueurs dans trois cibles préférentielles : le mélanome, le cancer du sein et le chondrosarcome.

« Pour résumer le concept IMoST, il s'agit de rechercher pour ces trois axes, le biomarqueur en même temps que son traceur compagnon » précise le Pr. Cachin, directeur scientifique du Centre Jean Perrin.

L'unité étudie également les voies de signalisation des récepteurs HER1, HER2 et HER3, ainsi que le phénomène d'apoptose dans le sein et l'ovaire.

— Un potentiel de développement accru de la médecine nucléaire

Les traceurs élaborés par l'UMR INSERM 1240 actuellement en phase de transfert clinique, pour le diagnostic et la thérapie du mélanome d'une part, du chondrosarcome et des maladies du cartilage d'autre part (ciblage des protéoglycanes), confèrent à la région Auvergne une place de premier choix dans le domaine radiopharmaceutique.

Le cancer du sein, troisième axe d'expertise, fait l'objet de recherches en cours sur des biomarqueurs et des radiopharmaceutiques novateurs ciblant les points de contrôle du système immunitaire. L'alliance des connaissances académiques et de terrain

En point d'orgue, une chaire d'enseignement et de recherche s'ouvre sur un projet inédit de management des organisations de lutte contre le cancer initié par le groupe ASCLEPIOS du Centre.

Une réflexion qui, conjointement avec l'École de Management de l'Université Clermont-Auvergne, démarque la recherche clermontoise en associant médecine et gestion dans une démarche de recherche intervention originale : comment, dans un contexte économique contraint, valoriser l'expérience de terrain dans le pilotage stratégique des organisations de lutte contre le cancer.

ASCLEPIOS peut d'ores et déjà se prévaloir de nombreuses publications qui contribuent au rayonnement du Centre. ▲



...> La recherche au Centre Jean-Perrin

2

équipes IMoST - UMR INSERM 1240 : 73 personnes

- R&D cibles et d'outils pour l'imagerie et la thérapie,
- Recherche translationnelle, radiopharmacie et biomarqueurs théranostiques

100

essais ouverts : 526 patients inclus

- 20 à promotion industrielle
- 80 à promotion académique

4

essais de phase précoce financés par le Ministère de la Santé et des solidarités :

- 2 programmes de recherche translationnelle en cancérologie (PRT-K)
- 1 essai Centre Labellisé d'Investigation Précoce (CLIP²)
- 1 programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC)

Publication d'UNICANCER, direction R&D UNICANCER

Directeur de la publication :

Pr Patrice Viens, Président d'UNICANCER

Rédacteur en Chef :

Christian Cailliot, directeur de R&D UNICANCER
c-cailliot@unicancer.fr

Coordination :

Christophe Jamain, responsable recherche pré-clinique et fondamentale
c-jamain@unicancer.fr
Agathe Lasne, chef de projet communication
a-lasne@unicancer.fr

Ont participé à ce numéro :

Les équipes de R&D UNICANCER et la Direction de la recherche du Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand



www.unicancer.fr