



Tribune

UNICANCER : un groupe coopératif au service de la performance des Centres

Par le Pr Josy Reiffers, président d'UNICANCER

Les Centres de lutte contre le cancer ont toujours eu une forte activité de recherche clinique et, pour en améliorer les performances, ils ont décidé de mutualiser un certain nombre de moyens et de compétences. Profitant de la création du groupement de coopération sanitaire UNICANCER, les Centres ont substitué au BECT, une direction de recherche dénommée R&D UNICANCER dont l'ambition est de positionner UNICANCER comme un des groupes coopératifs les plus performants sur la recherche clinique en cancérologie en France.

Pour permettre à R&D UNICANCER d'atteindre ses objectifs, il a été nécessaire d'opérer quelques recrutements et une réorganisation des structures internes. En même temps, de nombreux projets, notamment de médecine personnalisée et/ou de recherche translationnelle apparaissent. Cela rend nécessaire le renforcement de nos partenariats existants et la création de nouveaux.

Beaucoup de personnels des Centres participent à cette évolution, qu'ils soient dans les services administratifs, dans les laboratoires de recherche fondamentale ou appliquée et bien sûr dans les services hospitaliers. Ils connaissent la nature de leur contribution à R&D UNICANCER, mais peut-être pas assez l'utilisation qui en est faite. Cette newsletter a pour but de donner des informations sur ce que l'on fait et propose de faire ensemble, et au-delà de cela, de remercier toutes celles et tous ceux qui dans les Centres vont contribuer à l'essor de R&D UNICANCER.



Actualités

R&D UNICANCER : une stratégie 2013 centrée sur la médecine personnalisée et l'accroissement des essais cliniques

Le nombre d'inclusions dans les essais cliniques promus par R&D UNICANCER est en forte augmentation avec plus de 3 100 patients inclus en 2012 (versus 2 500 en 2011). Cette tendance devrait se confirmer en 2013 avec l'activation déjà prévue d'environ 20 nouveaux essais cliniques.

Nombre d'entre eux concernent l'évaluation de l'intérêt d'une médecine dite personnalisée afin de donner « le bon traitement au bon patient ».

Développer la recherche translationnelle et accroître les partenariats

La recherche translationnelle et la médecine personnalisée constituent des axes forts de la nouvelle stratégie de R&D UNICANCER. Un volet de recherche translationnelle est présent dans tous les essais promus par R&D UNICANCER et une tumorotheque centralisée a été mise en place.

Cette stratégie se donne également pour objectifs de renforcer les relations avec les groupes de recherche internationaux et de faire la promotion de la recherche pré-clinique et fondamentale des équipes associées aux CLCC*. Les partenariats, publics comme privés, seront développés et de nouvelles sources de financement de la recherche devront être trouvées.

Une équipe remaniée et renforcée

Pour atteindre ces objectifs, Christian Cailliot, le directeur de la recherche depuis fin 2011, a mis en place une nouvelle organisation. Le Dr François Denjean intègre l'équipe en tant que directeur scientifique et responsable des relations internationales. La recherche clinique et translationnelle est confiée à Anne-Laure Martin. Elle est secondée par Marta Jimenez, responsable du pôle médecine personnalisée, Beata Juzyna, directrice adjointe des opérations cliniques et Nourredine Ait-Rahmoune, en charge des affaires réglementaires, de la pharmacovigilance et des projets EORTC. Christophe Jamain coordonne la recherche préclinique et fondamentale. Enfin, un certain nombre de recrutements sont prévus au cours de l'année 2013 afin de faire face à l'accroissement d'activité.

L'équipe R&D UNICANCER, ainsi étoffée, pourra répondre encore mieux aux missions qui lui sont confiées par les 18 CLCC, pour lesquels elle travaille.

*Centres de Lutte Contre le Cancer



AcSé : Encadrer l'accès aux thérapies ciblées pour tous

D'après les propos recueillis auprès d'Agnès Buzyn, présidente de l'INCa

Face au développement des nouveaux médicaments et du diagnostic moléculaire, l'INCa lance un programme pour faciliter l'accès à l'innovation dans un cadre sécurisé et une dynamique d'acquisition de connaissances dans l'intérêt collectif.

Le programme AcSé pour un « accès sécurisé aux thérapies ciblées » a pour objectif d'encadrer l'accès hors-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux thérapies ciblées chez les patients en échec thérapeutique. Pour ces patients, une cible sur la tumeur est parfois identifiée, qui correspond à une molécule disponible en pré- ou post-AMM, mais dans une autre indication. Il est également à noter que peu d'essais cliniques sont proposés à ces patients.

Sécurité et égalité

Selon Agnès Buzyn, présidente de l'INCa, l'usage hors-AMM ne permet pas la collecte d'information, notamment de pharmacovigilance et ne bénéficie donc pas à l'intérêt collectif. « Seul le cadre réglementé de la recherche biomédicale permet d'assurer la sécurité du patient et d'avoir une organisation optimale pour la collectivité », précise Agnès Buzyn.

Pour ce faire, le programme AcSé soutient des études de phase II exploratoires, ouvertes, multicentriques, guidées par la biologie moléculaire. Les 250 centres autorisés, couverts par des attachés, ou des équipes mobiles, de recherche clinique, permettront une égalité d'accès sur le territoire. Ces essais reposent sur l'identification des mutations en collaboration avec les plateformes de l'INCa pour un pre-screening.

Une charte d'engagement

Une charte encadre les modalités de collaborations entre l'INCa et les promoteurs. Le médicament sera fourni gratuitement par le laboratoire concerné. Par ailleurs, ces essais ne pourront se substituer à des études d'enregistrement qui doivent être menées par les firmes si des signaux d'efficacité se confirment. « En revanche, ils pourront donner des informations sur l'absence de signal », précise Agnès Buzyn.

Les principaux critères d'inclusions sont :

- Un patient présentant une tumeur solide ou hématologique localement avancée ou métastatique sans alternative thérapeutique ;
- La présence de la cible du médicament sur la tumeur quelle que soit l'histologie ou la cytologie ;
- Une situation non couverte par l'AMM ;
- L'absence d'essai clinique ouvert en France avec une thérapie ciblée sur la même anomalie (même molécule ou autre) dans laquelle le patient peut être inclus.

Deux molécules en 2013

Le programme démarre avec deux molécules ayant déjà une AMM et pour lesquelles le besoin d'accès dans des situations non couvertes par l'AMM se fait sentir (cf. *infra*). « Nous avons demandé à UNICANCER d'assurer la promotion de ces deux essais car ses équipes ont une bonne expérience des phases I et II. Je les remercie de s'être lancés dans cette aventure avec nous ».

Le programme AcSé bénéficie donc à l'ensemble des acteurs. Le patient accède plus tôt aux molécules innovantes. Les médecins profitent d'un acquis de connaissance dans une dynamique collective. Les industriels ont une vision des résultats cliniques potentiels de leurs molécules et bénéficient d'une pharmacovigilance dédiée.



UNICANCER assure la promotion des premiers essais du programme AcSé

L'INCa a confié à UNICANCER la promotion des deux premiers essais du programme AcSé. Le premier concerne le crizotinib (Xalkori[®], Pfizer) et le deuxième porte sur le vémurafénib (Zelboraf[®], Roche). Ces essais démarrent au premier semestre 2013.

– **crizotinib** (Xalkori[®], Pfizer) : le protocole est en cours de soumission auprès de l'ANSM. Le médicament a obtenu son AMM en France dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules ALK positif et avancé. Présent dans 3 % à 7 % des cancers du poumon, ce réarrangement est aussi retrouvé dans d'autres cancers comme le neuroblastome.

– **vémurafénib** (Zelboraf[®], Roche) : il sera soumis dans le courant du 1^{er} semestre après validation du premier essai par l'ANSM. Cet inhibiteur de BRAF est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF. Il bloque une voie de signalisation importante dans la progression tumorale.

Dans le cadre de l'accord signé avec UNICANCER, la Fondation ARC s'investit fortement dans ces essais (voir page 3).



Crédit photo « Fondation ARC »

Jacques Raynaud Président de la Fondation ARC

La Fondation ARC a été créée en 2012, suite à une évolution statutaire de l'association ARC créée 50 ans plus tôt. La mission de la Fondation ARC est double : financer la recherche sur le cancer et informer le grand public de ses avancées. Elle y consacre en moyenne 30 M/€ par an. L'objectif affiché est clair : Guérir deux cancers sur trois d'ici 2025. Dans cette perspective, la Fondation ARC renforce son partenariat avec UNICANCER par la signature d'un accord début 2013. Rencontre avec son président.

Quelle est la philosophie du partenariat entre la Fondation ARC et UNICANCER ?

La médecine personnalisée est un axe stratégique de la Fondation ARC. Nous pourrions répondre aux enjeux de santé posés par les cancers grâce aux connaissances apportées par la recherche (génomique, voies de signalisation...), au développement des nouvelles technologies (séquençage, imagerie, tests...), mais aussi avec la mise sur le marché de davantage de thérapies ciblées.

Il est donc urgent de mettre en place des programmes de recherche ambitieux, d'abord pour valider le concept des thérapies ciblées, en déterminer les limites et endiguer les effets secondaires ; avant de le transformer en réalité pour les patients. Face à ces exigences et à ce potentiel, il faut être encore plus proactif avec les investigateurs dans une démarche de qualité et d'excellence. Pour ce faire, UNICANCER est LE partenaire évident.

Et concrètement ?

Nous allons très prochainement signer cet engagement financier sur 3 ans – reconductible – allant jusqu'à 2 M/€ par an, ciblant, en priorité, l'essai SAFIR 2 et le programme AcSé. Au-delà du soutien financier, nous souhaitons contribuer à la mise en place des projets, au suivi et à l'évaluation dans le cadre d'un comité de pilotage. Nous désirons également porter les efforts au niveau national puis européen.

Ce partenariat d'envergure répond à un enjeu stratégique de la recherche et à une logique d'exécution mutualisée et coordonnée. Il s'inscrit parfaitement dans la dynamique actuelle de la médecine 4P – préventive, prédictive, personnalisée, et participative – qui guide nos ambitions.

Des programmes de recherche ambitieux pour transformer le concept de thérapie ciblée en réalité pour les patients



.....> Création de deux nouveaux groupes d'experts au sein d'UNICANCER

UNICANCER et l'Association Francophone pour les Soins de Support en Oncologie (AFSOS) créent ensemble le groupe « Soins de Support – Science Humaines et Sociales ». Ce groupe aura pour vocation de promouvoir la recherche clinique dans les domaines des soins dits de support et des sciences humaines et sociales. La création de ce groupe a été entérinée par le Comité Stratégique Recherche (CSR) d'UNICANCER lors de la réunion du 17 décembre dernier.

Le CSR a également approuvé la création d'un « Groupe Médecine Personnalisée » (GMP). La création de ce groupe a été jugée pertinente compte tenu des orientations stratégiques d'UNICANCER et des CLCC faisant de la médecine personnalisée un axe fort de développement. Le Groupe médecine personnalisée intégrera deux groupes déjà existants : le Groupe Recherche Translationnelle (GRT) et le Groupe Essais Précoces (GEP), qui deviennent désormais des sous-groupes

.....> UNICANCER agréé en tant qu'organisme éligible au crédit impôt recherche

Depuis le 15 octobre dernier, le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a accordé au GCS UNICANCER un agrément crédit impôt recherche pour la période 2012-2014. Selon Christian Cailliot, directeur de R&D UNICANCER : « La reconnaissance d'UNICANCER comme organisme de recherche agréé est un plus pour notre structure et doit faciliter les partenariats avec des entreprises désirant soutenir nos actions de recherche contre le cancer ».

.....> Le CRCL organise son 1^{er} symposium international

Le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL) a organisé son premier symposium international au Palais des Congrès de Lyon les 13, 14 et 15 février dernier. Créé en 2011, le CRCL est une structure de recherche labellisée par l'Université Lyon 1, l'Inserm, le CNRS, le Centre Léon Bérard et avec pour partenaire hospitalier les Hospices Civils de Lyon. Le développement de la recherche translationnelle au service des personnes malades représente l'une de ses principales ambitions.

Le symposium a réuni plus de 500 chercheurs et cliniciens intéressés par les dernières avancées des connaissances dans les principaux domaines de la recherche en cancérologie sur cinq thématiques :

- Immunosurveillance, inflammation and tumor escape
- Reactivation of embryonic pathways and tumor escape
- Escape from targeted therapy
- Infection and cancer
- Genetics, epigenetics and tumor progression

Forts du succès de cette première édition, les organisateurs annoncent un deuxième symposium en 2015.



S'allier pour développer la recherche fondamentale

Pôle de référence en cancérologie de la région Bourgogne (avec le CHU de Dijon), le CGFL est reconnu pour la qualité de ses soins et la recherche qu'il développe. La recherche fondamentale, en particulier l'immunologie et l'imagerie, est un des axes forts de son projet d'établissement.

La recherche immunologique

Cette recherche est réalisée par l'équipe INSERM UMR866. « L'activité se concentre sur les relations entre les cellules tumorales et les cellules immunosuppressives de l'hôte. Notre objectif est de les comprendre afin de restaurer une activité anti-tumorale du système immunitaire », explique le Pr François Ghiringhelli qui la dirige.

Approche fondamentale et de transfert

Basée sur l'étude de tumeurs murines, l'approche fondamentale vise à étudier les effets des molécules de chimiothérapies classiques sur la réponse immunitaire anti-tumorale.

Dans le cadre de l'approche de transfert, l'unité recherche des biomarqueurs du cancer du sein en situation néoadjuvante avant et après chimiothérapie.

Améliorer l'efficacité de la chimiothérapie

L'équipe a publié en décembre 2012 dans la revue Nature Medicine un article sur deux médicaments de chimiothérapie couramment utilisés pour le traitement des cancers digestifs et mammaires : 5-fluorouracile et gemcitabine. Il a été démontré que ces molécules peuvent favoriser le développement des tumeurs chez la souris en modulant la réponse immunitaire antitumorale. L'étude montre qu'en agissant sur les molécules responsables de l'activation délétère du système immunitaire, l'efficacité des chimiothérapies pourrait être augmentée.

La pharmaco-imagerie

Axe en plein essor au CGFL, cette recherche a pour objectif d'apporter de nouvelles approches en recherche translationnelle.

Approches diagnostique et thérapeutique

Elle permet, par exemple, d'évaluer *in vivo* la surexpression de HER2, information essentielle pour une prise en charge personnalisée avec des thérapies ciblées (trastuzumab, pertuzumab). « Rapidement translationnelle de l'animal à l'Homme, cette activité en plein boom intervient à toutes les étapes du développement de médicament », explique Alexandra Oudot, chef de projet de la plateforme d'imagerie clinique.

Plateforme d'imagerie préclinique

Depuis 2012, le projet IMAPPI* associe des prototypes de TEP et IRM (Bioscan) pour compléter l'offre de pharmaco-imagerie existante, de la molécule à l'administration *in vivo*, dans un environnement dédié.

« Ces deux lignes directrices montrent notre volonté permanente de l'intégration de l'innovation dans notre activité avec une approche globale de la recherche fondamentale à l'application chez l'Homme », ajoute Pierre Fumoleau, directeur du Centre depuis avril 2007. « Je souligne par ailleurs, l'apport essentiel de la recherche en sciences humaines et sociales dans cette dynamique ».

* Integrated Magnetic resonance And Positron emission tomography in Preclinical Imaging



...> La recherche au CGFL

91 médecins, professeurs des universités, chercheurs et 32 personnes dédiées à la recherche

164 essais cliniques en cours au 31 janvier 2013

21,3% de patients inclus dans des essais thérapeutiques en 2011

3 unités labellisées (INSERM, CNRS...)

Publication de R&D UNICANCER sous l'égide du Pr Josy Reiffers, président d'UNICANCER, du Pr Pierre Fumoleau, vice-président d'UNICANCER, en charge de la recherche clinique et du Pr Patrice Viens, vice-président d'UNICANCER, en charge de la recherche translationnelle.

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

Coordination : Christophe Jamain, Responsable recherche pré-clinique et fondamentale c-jamain@unicancer.fr Viviane Tronel, chef de projet communication v-tronel@unicancer.fr

Ont participé à ce numéro : François Denjean, directeur scientifique et des relations internationales f-denjean@unicancer.fr Anne-Laure Martin, directrice de la recherche clinique al-martin@unicancer.fr

Rédaction : Damien Dubois  www.unicancer.fr