

Appel à projets Fondation ARC 2019

SIGN'IT

Signatures en Immunothérapie

- diagnostiquer, prédire et suivre la réponse au traitement -

Notice de l'AAP

1- Contexte

Dans la continuité de ses actions en médecine de précision, la Fondation ARC a pour ambition, de contribuer à la mise en place d'une prise en charge du patient prenant en compte ses anomalies tumorales ainsi que ses spécificités immunologiques.

Depuis quelques années, l'immunothérapie est un domaine en pleine expansion et porteur d'espoir. Plusieurs familles de traitements ont été développées, même si récemment, les efforts se sont principalement concentrés sur le développement des immunomodulateurs de la voie PD1 / PD-L1. Ces nouvelles approches obtiennent des résultats parfois inédits et suscitent la mobilisation de la communauté scientifique et médicale. L'accumulation de connaissances, d'essais, de pratiques et les succès thérapeutiques rencontrés font de ce champ de la cancérologie un terrain mûr pour l'approfondissement et un objet d'investissement à la fois urgent et pertinent pour améliorer la prise en charge des patients.

Cependant, même si l'immunothérapie est sans conteste un domaine prometteur, plusieurs limites ont déjà été identifiées. Par exemple, certaines localisations cancéreuses répondent moins bien aux immunothérapies et pour une même localisation ces dernières ne présentent pas la même efficacité chez tous les patients. En soin courant, plusieurs questions sont soulevées sur les traitements d'immunothérapie telles que celles relevant des toxicités, de l'hyper-progression, de la pseudo-progression, de la résistance... Il est désormais essentiel de concentrer les efforts de recherche pour, à terme, administrer le bon traitement, au bon patient, au bon moment.

Dans le cadre de sa stratégie scientifique, la Fondation ARC a pour ambition d'accélérer le déploiement sécurisé des immunothérapies sur tout le territoire français, pour plus d'indications et plus de patients (y compris les populations pédiatrique et gériatrique). La Fondation ARC souhaite ainsi mobiliser les compétences françaises autour de projets originaux, ambitieux et innovants sur les questions complexes relatives à l'identification et/ou la validation de signatures de réponse aux immunothérapies en capitalisant sur les échantillons et les données déjà disponibles. Dans cet objectif, la Fondation ARC a lancé un appel à projets spécifique. Après une première édition en 2018, l'AAP est renouvelé en 2019 et sera reconduit en 2020.

2- Objectif

L'objectif du présent AAP est de soutenir des projets de recherche innovants dans le domaine des immunothérapies visant à l'identification de signatures qui permettront de guider la décision thérapeutique et, au mieux, de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de ces traitements.

Dans le cadre de cet AAP, la notion de signature est entendue comme un indicateur ou une combinaison de plusieurs indicateurs (cliniques, biologiques, immunologiques, génétiques, épigénétiques, anatomopathologiques, imagerie ...) permettant de prédire la réponse d'une tumeur à l'immunothérapie étudiée et d'accompagner la décision thérapeutique.

3- Champ de l'appel à projets et caractéristiques des projets

a. **Champ de l'AAP**

Cet AAP porte sur des projets de recherche translationnelle répondant aux critères suivants :

- projets appliqués à des **patients traités par immunothérapie(s)**, hors thérapie cellulaire :
 - o en monothérapie ;
 - o en combinaison : immunothérapies entre elles ou avec d'autres traitements (radiothérapie, chimiothérapie...). Les projets analysant des combinaisons chimiothérapie/immunothérapie devront impérativement s'appuyer sur un schéma d'étude avec randomisation;
- immunothérapie dans les indications pour lesquelles une réponse a été prouvée selon la liste des molécules FDA. Voir la liste:
<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm>
- projets prospectifs et rétrospectifs ;
- projets analysant :
 - o des échantillons biologiques déjà collectés et/ou en cours de collecte ;
et/ou
 - o des données et/ou bases de données déjà disponibles.

Caractéristiques des projets

- Pour les études analysant des échantillons biologiques, deux tiers des patients pour lesquels les échantillons seront analysés dans le projet doivent avoir été inclus au 29 avril 2019;

Pour les études analysant des données, deux tiers des données doivent être disponibles dans le cadre du projet au 29 avril 2019

- **La méthodologie de recherche doit être rigoureuse, basée sur une hypothèse de recherche solide et une justification statistique et/ou bio-informatique ;**
- Au-delà de leur excellence scientifique, les projets doivent présenter les garanties les plus fiables en termes d'éthique et doivent être conduits dans le cadre de la législation existante.

b. Critères d'exclusion de l'AAP

- la Fondation ARC et UNICANCER ont lancé le programme CHECK'UP qui vise à établir des signatures de réponse aux traitements par anti PD-1 / PD-L1. Ainsi, les projets concernant les populations suivantes sont exclus du présent AAP:
 - o patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules métastatique (CBNPC) avec un haut niveau d'expression PD-L1 ≥ 50 % traités en 1^{ère} ligne par Pembrolizumab en monothérapie;
 - o patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique traités à partir de la 1^{ère} ligne par Pembrolizumab ou Nivolumab en monothérapie ;
 - o patients ayant un cancer de la tête et du cou récurrent ou en progression traités en 2^{ème} ligne par Nivolumab en monothérapie.
- les projets portant sur les thérapies cellulaires ;
- les essais cliniques. Ne seront pas financés les travaux spécifiques à la réalisation de l'essai clinique (inclusions de patients, prélèvements sanguins, biopsies...). Seules les analyses réalisées dans le cadre d'études ancillaires s'adossant à des essais cliniques seront prises en compte (analyses des échantillons, analyses de données, modélisation, analyses statistiques...);
- dans le cas de recherches adossées à des essais cliniques à promotion industrielle, les projets dont la propriété intellectuelle est exclusivement industrielle ;

Attention : les AAPs Programmes Labellisés 2019 Fondation ARC, Programmes Labellisés Fondation ARC – recherche clinique 2019 et SIGN'IT 2019 « Signatures en immunothérapie » sont ouverts simultanément.

Aussi, un même porteur ne pourra candidater qu'à un seul de ces trois AAPs.

Les projets répondant au champ de SIGN'IT 2019 « Signatures en immunothérapie » devront impérativement être déposés à cet AAP.

Plus d'information sur les Programmes Labellisés 2019 Fondation ARC 2019 : <https://www.fondation-arc.org/projets/programmes-labellises-fondation-arc-2019>

Plus d'information sur les Programmes Labellisés 2019 Fondation ARC – Recherche clinique 2019 : <https://www.fondation-arc.org/projets/programmes-labellises-fondation-arc-recherche-clinique-2018>

4- Critères d'éligibilité

- Les dossiers doivent être complets et soumis dans les délais, sur internet, à la page : <http://gap.recherche-cancer.net>
- Sauf indication spécifique, le dossier doit être rédigé **intégralement** en **anglais**.
- Le projet doit respecter le champ du présent AAP.
- Pour les études analysant des échantillons, deux tiers des patients pour lesquels les échantillons seront analysés dans le projet doivent avoir été inclus au 29 avril 2019;

- Pour les études analysant des données, deux tiers des données doivent être disponibles dans le cadre du projet au 29 avril 2019
- Dans le but d'assurer la faisabilité des projets, la disponibilité et l'accès aux échantillons et aux données cliniques des patients doivent être sécurisés et détaillés. Pour cela le porteur de projet devra joindre à son dossier de candidature (voir section Annexes) une lettre d'engagement du promoteur ou du responsable opérationnel de la bio-banque ou de l'anatomopathologiste en charge de la collection, certifiant de :
 - la disponibilité des échantillons biologiques et/ou données ; l'accord pour l'accès à ces échantillons biologiques et/ou données ;
 - les modalités et la date prévues de la mise à disposition et/ou transfert des échantillons et/ou données ;
 - le partage des droits de propriété intellectuelle;
 - la garantie du respect de la réglementation en vigueur concernant le stockage de données (déclaration CNIL...);
 - la démarche qualité de l'infrastructure (indiquer les éventuelles accréditations NF ou ISO).
- La demande doit être présentée au nom d'un seul porteur de projet, qui sera le coordonnateur, reconnu et qui s'engage à s'investir pleinement dans la mise en place et le suivi du projet.
- Le porteur de projet doit occuper un poste titulaire permanent dans un établissement hospitalier, universitaire ou de recherche français ; à défaut, le porteur devra justifier d'un poste temporaire couvrant la période de la subvention demandée.
- Un même chercheur ne peut être porteur que d'un seul projet dans le cadre du présent AAP, mais peut être associé(e) à plusieurs projets.
- Un même porteur ne peut déposer qu'un seul projet à l'un de ces trois AAPs ouverts simultanément :
 - SIGN'IT 2019 « Signatures en immunothérapie » ;
 - Programmes labellisés 2019
 - Programmes labellisés – Recherche clinique 2019
- Chacune des équipes impliquées dans la demande doit appartenir à un organisme public de recherche (université, EPST, EPIC...), une organisation à but non lucratif (associations, fondations...) ou un établissement public de santé.
- La participation des partenaires étrangers et/ou privés est possible dans la mesure où ceux-ci assurent leur propre financement dans le projet.

Les dossiers ne satisfaisant pas aux critères d'éligibilité ne seront pas pris en compte.

5- Sélection des projets

Procédure de sélection

L'expertise des projets se déroulera de la manière suivante :

- un comité ad hoc international examinera les dossiers et émettra ses recommandations. Le coordonnateur répondra aux éventuels commentaires émis par le comité et apportera les améliorations demandées dans un délai de 2 semaines (courant mai 2019) ;
- le Conseil scientifique de la Fondation ARC, au vu des expertises réalisées par le comité ad hoc international, sélectionnera les dossiers de candidature et émettra ses recommandations au Conseil d'administration qui votera les financements.

Critères d'expertise

- Clarté des objectifs
- Intérêt et originalité du projet
- Positionnement du projet dans le contexte national et international
- Potentiel impact scientifique/médical du projet
- Qualité et faisabilité du projet

- **Qualité de l'approche méthodologique, statistique et population étudiée**

Les critères expertisés sont les suivants :

- o Is the study population well-defined and does the selected study sample appropriately represent the envisaged study population?
- o Is the sample size justified by a sample size/ power calculation?
- o Does the applicant acknowledge potential scientific or methodological problem areas, and how are alternative approaches being considered?
- o Are quality control measures during data acquisition, data management and data analysis sufficient?
- o Is the statistical methodology well-described and does it meet the necessary standards?
- o If applicable, what is the quality of the risk prediction model

- Éthique : conduite du projet dans le cadre de la réglementation en vigueur
- Pluridisciplinarité : complémentarité des différentes disciplines associées au projet et valeur scientifique ajoutée, liée à l'organisation du projet
- Faisabilité du calendrier permettant d'aboutir à des résultats sur la durée du financement
- Stratégie de valorisation envisagée

Tout dossier de candidature est expertisé en respectant l'accord de confidentialité et la procédure de prévention et gestion des conflits d'intérêts établis par la Fondation ARC.

6- Modalités de financement

Projets de recherche sur échantillons biologiques et/ou bases de données :

- Durée : 24 mois ou 36 mois
- Financement : de 150 000 € à 600 000 €

Projets de recherche strictement sur bases de données (sans analyses biologiques complémentaires prévues) :

- Durée : 12 mois
- Financement : de 50 000 € à 200 000 €

Types de frais :

- fonctionnement, dont les licences et redevances informatiques ;
- équipement ;
- recrutement de chercheurs post-doctorants, d'ingénieurs, de techniciens, de data managers ou d'autres professionnels pendant une durée qui ne pourra pas excéder celle de la subvention ;
- les prestations de service sont autorisées. Cependant les prestataires privés (start-up, biotech...) ne doivent revendiquer aucune propriété intellectuelle sur les résultats et signatures potentielles qui émergeront des projets ;
- frais de mission (participation à des colloques, à des congrès...). Sauf situation exceptionnelle, et dans ce cas sur justification, les frais de mission ne doivent pas dépasser 4 % du montant total.

La répartition du budget est libre, notamment en ce qui concerne la part consacrée au financement du personnel.

Ne sont pas pris en charge par la Fondation ARC :

- les financements des indemnités de stage et les salaires des étudiants en thèse
- les frais de gestion de l'organisme gestionnaire

7. Calendrier de l'AAP

Lancement de l'appel à projets : **16/11/2018**

Retour des dossiers complets : **04/03/2019 midi**

Expertise des projets par un Comité ad hoc international de la Fondation ARC : **début mai 2019**

Retour des dossiers modifiés selon les recommandations du Comité ad hoc : **mi-mai –2019**

Sélection par le Conseil scientifique de la Fondation ARC : **mai 2019**

Décision du Conseil d'administration de la Fondation ARC : **juin 2019**

Notification des résultats : **juin 2019**

8. Modalités de soumission

Le **dossier de candidature complet**, comprenant l'ensemble des éléments nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet, devra être établi suivant la présente notice et rempli **sur internet** sur la page :

<http://gap.recherche-cancer.net>

au plus tard **le 04/03/2019, midi**

Tant qu'il n'a pas validé son dossier, le candidat peut y revenir autant de fois qu'il le souhaite, et ce, jusqu'à la date de clôture de l'appel à projets (04/03/2019).

Le dossier de candidature ne sera recevable qu'une fois validé par le candidat. Attention, une fois validé, le dossier ne peut plus être modifié.

À la validation du dossier en ligne, un accusé de réception généré par le système d'information sera adressé au candidat.

Pour que son dossier soit recevable, le candidat devra le compléter avec des **Annexes (+)** et des **Pièces-jointes (📎)** obligatoires :

Annexes obligatoires (+) à joindre au plus tard le **04/03/2019 à midi**:

- lettre d'engagement du promoteur ou du responsable opérationnel de la bio-banque ou de l'anatomopathologiste en charge de la collection, certifiant de :
 - la disponibilité des échantillons biologiques et/ou données ;
 - l'accord pour l'accès à ces échantillons biologiques et/ou données ;
 - les modalités et la date prévues de la mise à disposition et/ou transfert des échantillons et/ou données ;
 - le partage des droits de propriété intellectuelle;
 - la garantie du respect de la réglementation en vigueur concernant le stockage de données (déclaration CNIL...)
 - la démarche qualité de l'infrastructure (indiquer les éventuelles accréditations NF ou ISO).

Pièces jointes obligatoires (📎) à joindre au plus tard le **29/04/2019 à midi**:

- si applicable, le nombre d'échantillons au 29/04/2019 correspondant aux deux tiers des patients devant être inclus dans le cadre du projet
- si applicable, nombre de patients prévus et inclus dans chacun des essais cliniques sur lequel le présent projet s'appuie

- la liste des référents des différentes disciplines concernées par le projet (clinique, immunologie, génétique, épigénétique, anatomopathologie, biostatistique, bio-informatique, imagerie,...)
- les signatures des responsables des équipes participantes et/ou des structures de recherche impliquées.
- la signature de l'organisme gestionnaire de fonds

Attention : le dossier n'est recevable que si les annexes (+) et pièces jointes (📎) obligatoires ont été téléchargées.

Jusqu'au **29/04/2019**, le candidat a également la possibilité de compléter son dossier en y ajoutant des « annexes non obligatoires (+) » :

- évolution des publications : publications acceptées ou en révision favorable (joindre la lettre de l'éditeur et l'accusé de réception) ;
- changement de situation administrative : obtention d'un financement concomitant d'un autre organisme.

Pour toute information complémentaire :

signit@fondation-arc.org

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
Direction scientifique
SIGN'IT
9, rue Guy Môquet
94803 VILLEJUIF Cedex