

# Accès à l'innovation pour les patients du Grand Est: challenges et perspectives

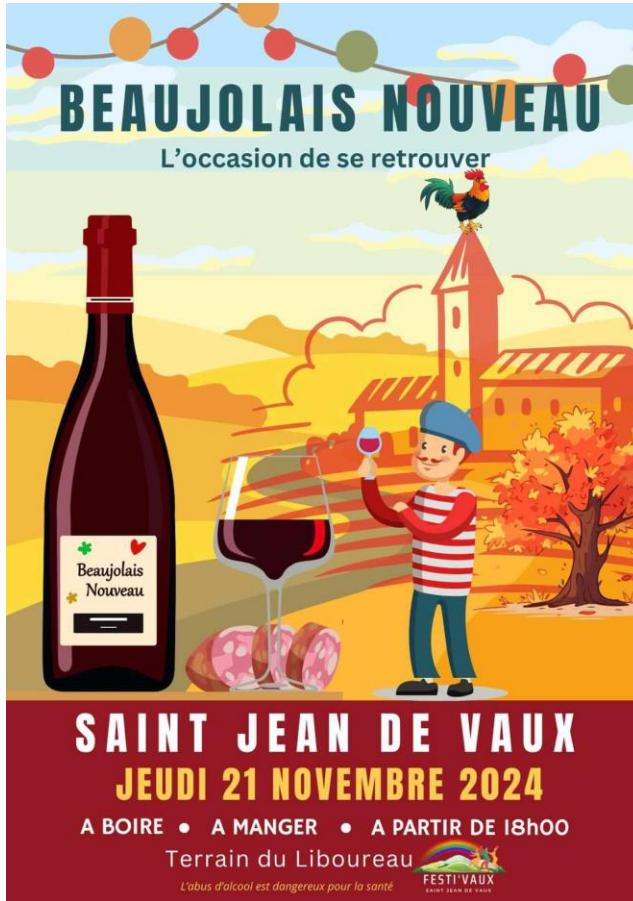
Dr Lauriane Eberst

HUS-ICANS

[l.eberst@icans.eu](mailto:l.eberst@icans.eu)

1ères journées de recherche en Immuno-Oncologie

14 Mars 2025



De l'importance d'accéder à l'innovation ...



**CORRESPONDENCE**

## Encouraging Trends in Modern Phase 1 Oncology Trials

Published June 6, 2018 | N Engl J Med 2018;378:2242-2243 | DOI: 10.1056/NEJMc1803837 | VOL. 378 NO. 23

Copyright © 2018



Recherche PubMed

427 études de phase 1

Taux de réponse (ORR) = 19,8%



**EDITORIAL**

**The best management for most patients with incurable cancer is on a clinical trial**



Renata Iskander, MSc<sup>1</sup>; Hannah Moyer, MSc<sup>2</sup>; Karine Vigneault, BSc<sup>1</sup>; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | Article Information

JAMA. 2024;331(24):2105-2113. doi:10.1001/jama.2024.6281

FREE

## Survival Benefit Associated With Participation in Clinical Trials of Anticancer Drugs A Systematic Review and Meta-Analysis

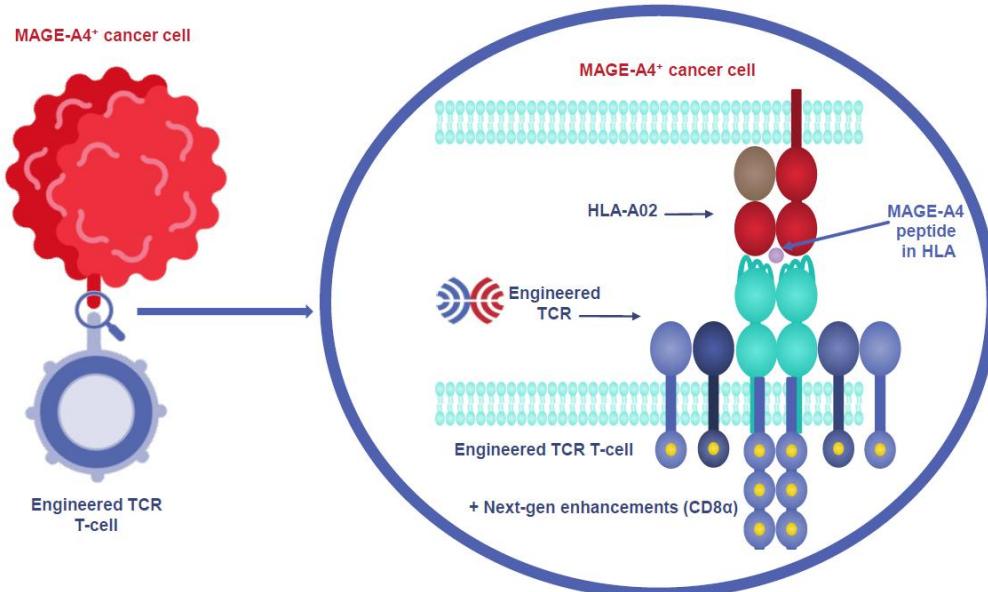
Chakiba, NEJM, 2018  
Kurzrock, Annals of Oncology 2024  
Iskander, JAMA, 2024

# Mme F, 67 ans, cancer ovarien séreux de haut grade métastatique pulmonaire et ganglionnaire

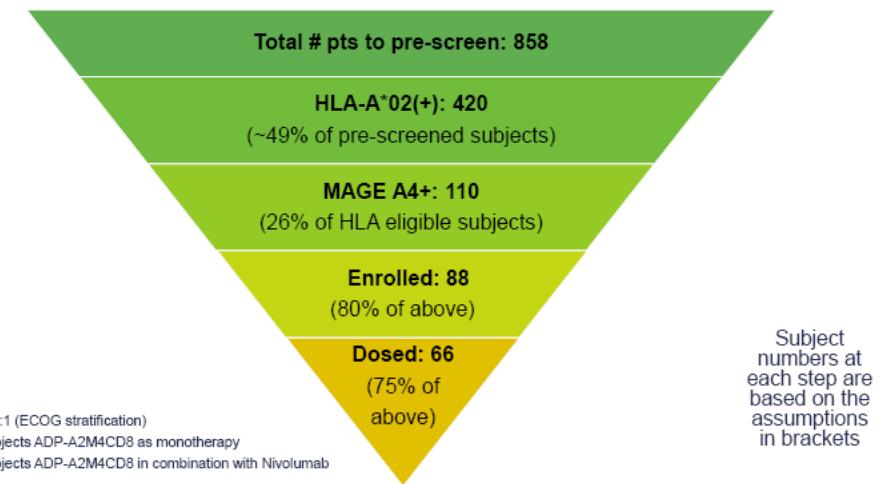
- Prise en charge initiale au CH de Haguenau : stade FIGO IC3
- 2016 : Chirurgie de cytoréduction + 6 cycles de Carbo Taxol
- Mars 2022 : récidive pulmonaire et ganglionnaire histologiquement prouvée. 6 cycles de Carboplatine + Caelyx avec réponse. Niraparib en maintenance à partir de Novembre.
  - Biologie moléculaire (FMI) : HRP, mutations de *CDK12* et *TP53 Y107\**
- Mars 2023 : reprise évolutive platine-résistante.
- Mai 2023 : consultation phase précoce : proposition Essai de phase 1 en ZnC3-006 avec inhibiteur de WEE1 (azenosertib) + Niraparib en séquentiel.
  - C1J1 le 05/06/2023
  - Juin 2024 : augmentation lente du CA 125 : Pre-screening SURPASS3 : HLA\*A2 positif
  - Nouvelle biopsie tumorale : MAGE-A4 positif
  - Sortie d'étude le 02/09/2024 pour progression RECIST (15 mois de traitement)

# SURPASS3/ADP-0055-003/GOG-3084 : Phase 2 (NCT05601752): Randomized ADP-A2M4CD8 TCR T-cell therapy alone or in combination with nivolumab

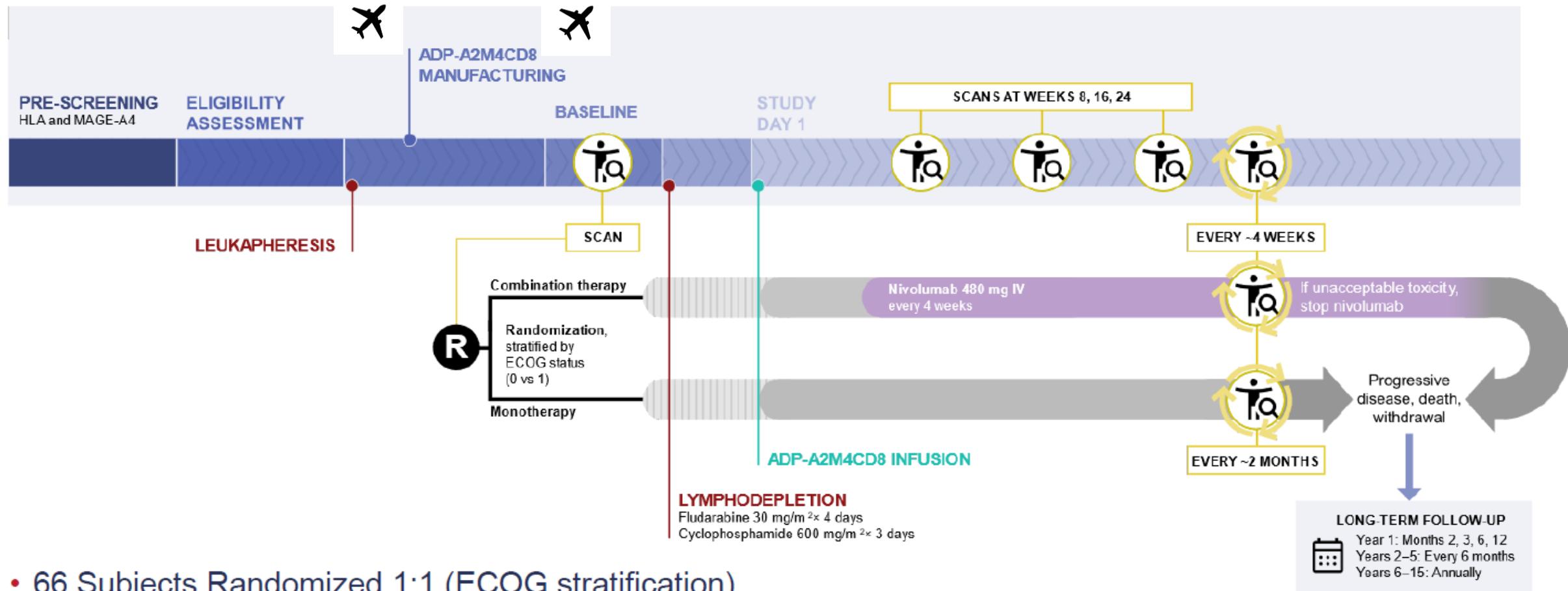
## Engineered TCR targeting MAGE-A4



## Estimated pre-screening requirements to treat 66 subjects: 13:1 Ratio



## Protocol overview



- 66 Subjects Randomized 1:1 (ECOG stratification)
  - Approximately 33 subjects ADP-A2M4CD8 as monotherapy
  - Approximately 33 subjects ADP-A2M4CD8 in combination with Nivolumab

# Déroulement pour la patiente



- Septembre 2024 : Cytaphérèse
- Octobre 2024 : 2 cycles de bridging therapy par Bevacizumab
- 19/11/2024 : C1J1 FLUDARA ENDOXAN, CA 125 à 74
- 26/11/2024 : Réinjection ADP-A2M4CD8 ; randomisation bras SANS nivolumab
  - Fièvre à J3 : Tazocilline puis Tocilizumab
  - Sortie à J11
- 03/01/25 : CA 125 à 7
- 21/01/25 : Scanner TAP : **réponse partielle (-35%)**

# Déroulement pour l'équipe de recherche clinique

- Plus de **30 personnes** impliquées : hématologues, oncologues, internes, thérapie cellulaire, pharmaciens, IDE de recherche, personnel de l'unité de soins continus, ARCS, DRCL...
- Investissement matériel et réglementaire : autorisation CAR-T expérimentaux
- 1H de réunion investigateurs/semaine
- Au moins 10 visites de monitoring
- Formation des équipes médicales et paramédicales
- Plus de 20 patientes testées avec forte collaboration régionale
  - 2 doubles positives
  - 1 seule qui a pu avoir cytaphérèse + réinjection
- Fermeture prématurée de l'étude en Octobre 2024 pour des raisons de stratégie budgétaire !

## UNE SITUATION MENACÉE



### La France en Europe

L'Espagne continue à se distinguer face à l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni et l'Italie



ESPAÑE

- **810 essais** multi-nationaux sur les patients (1<sup>er</sup> rang)
- **1<sup>er</sup>** en oncologie
- **149 jours** pour démarrer un essai
- **94%** des objectifs d'inclusion atteints



FRANCE

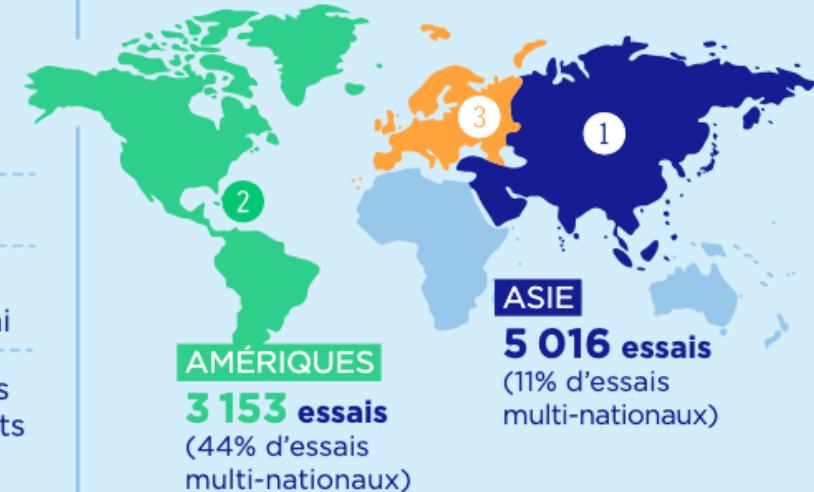
- **636 essais** multi-nationaux sur les patients (3<sup>e</sup> rang)
- **2<sup>e</sup>** en oncologie
- **160 jours** pour démarrer un essai
- **86%** des objectifs d'inclusion atteints

### L'Europe dans le monde

L'Europe dans le monde est positionnée au **3<sup>e</sup> rang**

EUROPE

**2 087 essais**  
(63% d'essais multi-nationaux)



# Les challenges de l'innovation en oncologie

# Les challenges *intrinsèques* des essais précoce sont multiples !

- Essais de plus en plus complexes
- Activité de pré-screening lourde
  - Multiples essais avec altérations rares : *KRAS G12C, TP53 Y220C...*
  - Parfois screener des dizaines de patients pour en trouver un seul!
- Essais très souvent organe-spécifiques dès la phase 1 :
  - Escalade parfois toutes tumeurs ... mais peu de places
    - Nombreux centres, recrutement ultra-compétitif...
    - Par définition, peu de place dans cette phase malgré le backfill

→ Meilleurs résultats car patients mieux sélectionnés  
... Mais laisse beaucoup de patients avec tumeurs rares sans possibilité thérapeutique!

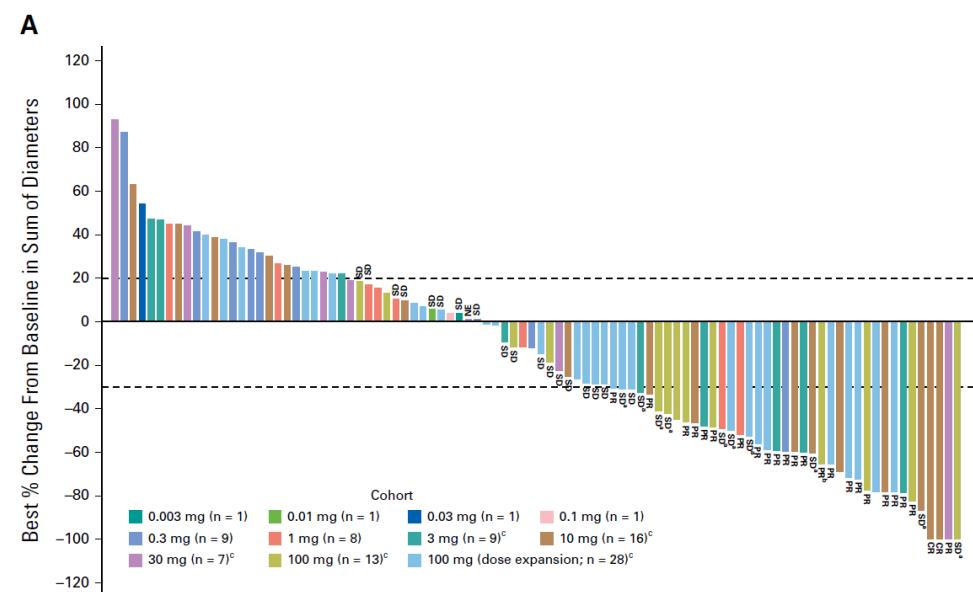
OPEN ACCESS | RAPID COMMUNICATIONS | January 23, 2023



## Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study

Authors: Luis Paz-Ares, MD, PhD , Stephane Champiat, MD, PhD , W. Victoria Lai, MD , Hiroki Izumi, MD, PhD , Ramaswamy Govindan, MD , Michael Boyer, MB, BS, PhD , Horst-Dieter Hummel, MD ... SHOW ALL ..., and Taofeek K. Owonikoko, MD, PhD | AUTHORS INFO & AFFILIATIONS

Publication: Journal of Clinical Oncology • Volume 41, Number 16 • <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02823>



# Challenges *extrinsèques* de l'accès à l'innovation

## #1 Accès aux essais existants

- Faire savoir aux médecins et aux patients qu'il existe des essais !!
- Communication, communication, communication...
- Multiples outils
  - Base HECTOR
  - Plateforme INCa pour la biologie moléculaire dans les centres CLIPs
  - Newsletters
  - Applications dédiées à la recherche clinique : KLINEO, OncoClic
- Problème de la communication entre spécialités
- Et de la communication vers les CH de périphérie
- Population pédiatrie et AJA souvent oubliée
- Intérêt d'une RCP essais cliniques Grand Est?

→ *Arrive-t-on vraiment à atteindre les angles morts?*

# Un problème « culturel » chez les adultes?

## Lessons from the success of clinical trials in pediatric oncology

The success of pediatric oncology in achieving high clinical trial enrollment rates (~60% of children with cancer enroll in clinical trials versus ~3% of adults) and the resultant cures of many childhood cancers offers valuable lessons for adult oncology.<sup>14,15</sup> Key strategies included establishing collaborative research networks, developing standardized treatment protocols, and fostering a culture that views clinical trial participation as the standard of care.

Trop de patients sont vus trop tard!

→ Intégrer les essais précoce le plus tôt possible dans la stratégie thérapeutique

# Essais actuellement ouverts à l'ICANS

Essai	Medicament	Indication
OBT-076	Balstilimab + ADC ciblant CD205	Poumon, Col, Endometre, Œsophage
EXCEED	ADC ciblant la nectine 4	Vessie, TNBC, Col, Ovaire, Poumon
ELVN-002-003	TKI anti HER2 + Trastuzumab	Toutes tumeurs HER2 3+ ou 2+ avec FISH+
RMC6291-101	Inhibiteur de KRAS G12C	Poumon
PYNNACLE	TP53 Y220C	Sein, Endometre, Ovaire, Poumon
CPI-0209	Inhibiteur d'EZH2	Endometre, Prostate
E7386	Inhibiteur de beta-caténine	Endometre
LYM1001	Anticorps tri spécifique	Lymphome



Essais thérapeutiques précoce  
Newsletter N°1 – Octobre 2024



Cher.e.s Collègues,

Vous trouverez dans cette newsletter un récapitulatif des essais thérapeutiques précoce (phase 1 et 2) actuellement ouverts à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg Europe.

**Nous attirons votre attention sur les points suivants :**

- Certains essais nécessitent que du matériel tumoral archivé soit disponible, et souvent une nouvelle biopsie tumorale.
- Le nombre de lignes de traitements antérieurs peut être limitant.
- Les lésions tumorales doivent être mesurables selon RECIST dans toutes les études.

**Si vous souhaitez nous adresser un(e) patient(e),  
merci de préparer un dossier médical complet comprenant :**

- Un courrier médical reprenant les antécédents, l'histoire de la maladie, les lignes de traitement y compris la radiothérapie.
- La liste complète des médicaments en cours.
  - Un bilan biologique de moins de 15 jours comprenant la NFS, fonction rénale, hépatique, ionogramme, CRP, albuminémie et LDH
- Tous les comptes rendus histologiques et opératoires (y compris analyses de biologie moléculaire)
- Les dernières imageries (CD-ROM et compte rendu associé)

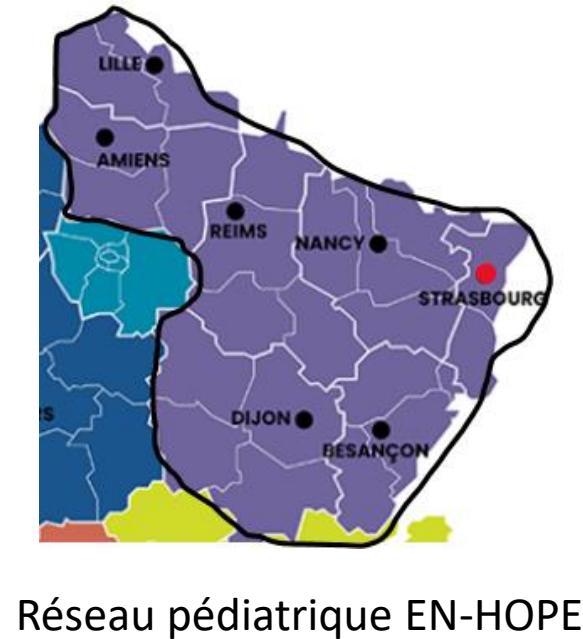
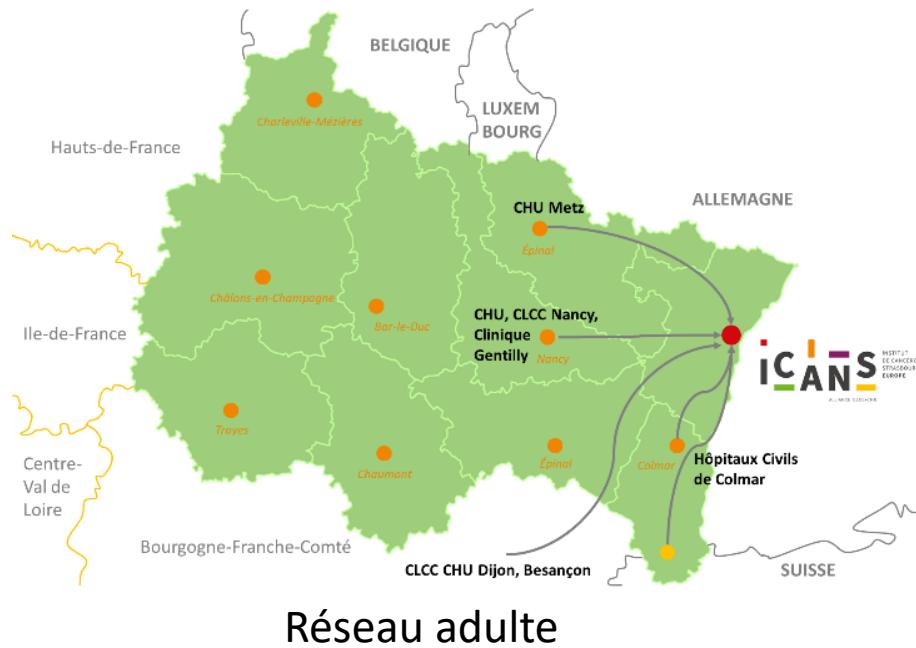
**• Si votre patient n'est pas éligible, ou en cas de sortie d'étude, il vous sera ré-adressé.**



# Challenges *extrinsèques* de l'accès à l'innovation

## #1 Accès aux essais existants

- Maillage territorial !
- Communication avec les autres centres du Grand Est :  
Déjà très bonne mais probablement perfectible

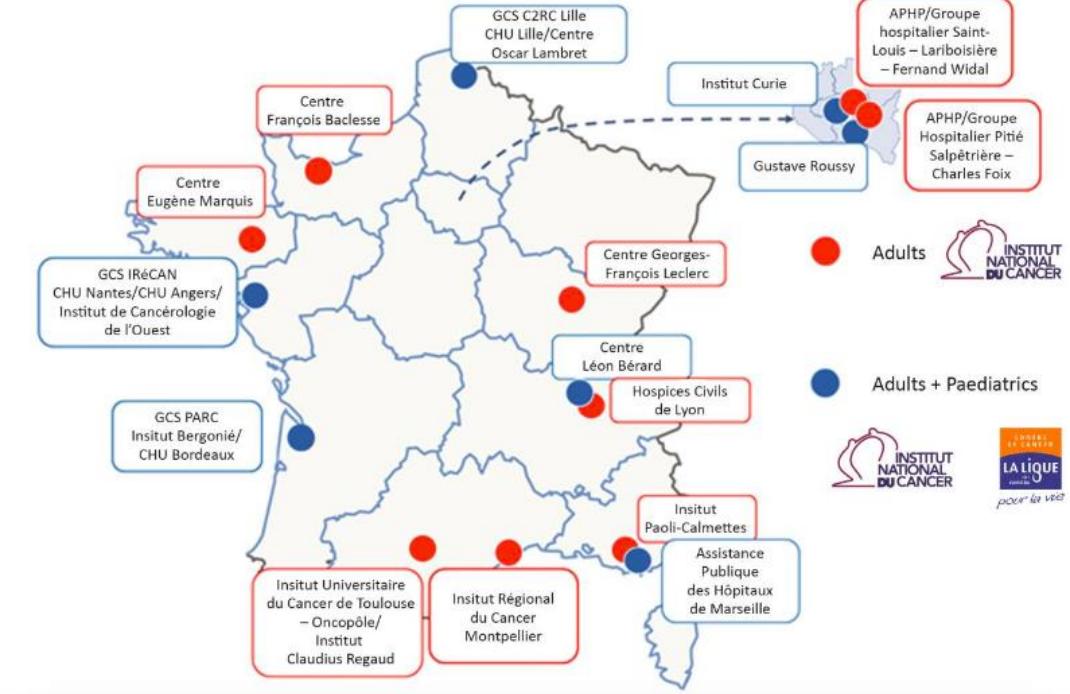


# Challenges *extrinsèques* de l'accès à l'innovation

## #2 Accès à de nouveaux essais

- Merci le CLIP2!

- Visibilité nationale vis-à-vis des industriels
- Réponse à des AAP dédiés
- Outils de communication
- Compétitivité de la France et de l'Europe...
- Partenariats plus précoces avec les industriels régionaux?
- Partenariats transfrontaliers?



Carte des centres CLP2 avant la labellisation 2024

Dear Investigator & Study Coordinator,

We are writing with an update on the status of open slots in the ELVN-002-003 study.

**11 slots are currently available for Part 3A (HER2 treatment naïve CRC). Please continue to send CRC patient requests if they meet the requirements for Part 3A.** We will continue to update you at least once every 2 weeks with new slot availability and/or any screen failure replacement slots.

As a reminder for Part 3A Phase 1b, patients with colorectal cancer may be HER2 positive based on tissue IHC3+, ICH2+ and ISH+, or NGS showing amplification. ctDNA is not eligible. Patients are not eligible if they received prior HER2 therapy. **Part 3A is open now to all sites globally with the exception of those in France, due to Central Ethics Committee requirement to submit for approval updated Informed consent forms (ICFs) with Part 1a Phase 1a safety data prior opening any Part 3 Phase1b cohorts.**

Nom du CLIP2

# CITHOS

Centre d’Innovation Thérapeutique en Onco-Hématologie de  
Strasbourg



# Dossier préparé et soumis: quelques éléments

- **Dossier soumis en novembre 2024**
  - Description de l'organisation des équipes
  - Modalités de recrutement des patients sur le territoire
  - Plateau technique
  - Métriques +++: nombre d'études, nombres d'inclusions, type d'essais, types de partenaires
  - Projet scientifique
  - CV des porteurs de projet
- **CLIP2 adultes et pédiatrique** : une véritable force pour le dossier de Strasbourg !
  - Porteur adulte : Dr Lauriane Eberst
  - Porteur pédiatrique : Pr Natacha Entz-Werlé
- **Cheffe de projet** : Claire Vit / **soutien de la DRCI** : Mme Sarah Hustache
- **Equipe multidisciplinaire** : pharmaciens, hématologues, réglementaire, impliqués très tôt dans le projet

# Adult scientific project : three main areas of interest

- **Drug-delivery :**

- Nano-translational lab : Dr Alexandre Detappe
  - Novel smart drug delivery systems, immunonanotherapies, supercharged antibody drug conjugates, and novel small molecules
- Capacity for extensive PK sampling
- New ADCs

- **Immunotherapy beyond check-point inhibitors :**

- Authorization for investigational GMOs and CAR-T cells
  - Highly complex trials : ADP-0055
  - TG4001.12 : therapeutic vaccinia-based trial
- TEDOVA : therapeutic peptidic vaccine in HLA\*A2 positive patients
- Bispecific antibodies
- **Hematology +++**

- **Precision medicine :**

- Molecular board : Foundation Medicine or local NGS/Fusion panel
- Referral center for patients with rare alterations :
  - Ongoing trials : *CCNE1* amplification, *NTRK* fusions, *KRAS G12C* mutations, *ARID1A* mutations...

## Projet pédiatrique en 3 points – HOPE/UPP

- Soutien de la DRCI / implication du centre de recherche d'excellence



- **Stratégies innovantes de délivrance de drogues :**

- Repositionnement de drogues (screening thérapeutiques précliniques)
- Approches métronomiques
- Délivrance localement (OMMAYA, intra-tumoral)

- **Stratégies d'immunothérapie basées sur les macrophages et leur modulation:**

- Modulateurs lymphocytaires pour contourner l'activité macrophagique
- Modulateurs macrophagiques (anti-GD2, mifamurtide, etc.)
- Développement de CAR-macrophages

- **Médecine de précision avec un focus sur le ciblage du microenvironnement tumoral**

# L'accès à l'innovation en région Grand Est : conclusions

- La recherche clinique est le meilleur moyen d'y accéder et les patients du territoire doivent pouvoir en bénéficier.
- Beaucoup d'enjeux en terme de communication!
  - Avec les médecins, les patients, les hôpitaux, les industriels
  - Miser sur les outils modernes?
- Apport considérable du CLIP2
  - Structuration, circuits d'adressage, coordination territoriale...
- Travailler avec les pédiatres est indispensable
  - Pour faire profiter les petits et les grands des progrès thérapeutiques
  - Pour échanger sur nos cultures respectives!
- La phase précoce évolue : problématique de la restriction des populations
  - A nous, les académiques, de porter les essais dans les tumeurs rares et de militer auprès des industriels
- Développer les partenariats avec les industriels du territoire : comment les intégrer au mieux dans nos structures?

# Merci pour votre attention

