

APPEL A PROJETS

SIGN'IT 2024

Signatures en immunothérapie

– Diagnostiquer, prédire et suivre la réponse au traitement –

Notice de l'AAP

1. Contexte	1
2. Objectif.....	2
3. Champ de l'AAP et caractéristiques des projets.....	2
4. Critères d'éligibilité	4
5. Critères d'exclusion de l'AAP.....	5
6. Modalités de financement.....	5
7. Sélection des projets.....	6
8. Calendrier de l'AAP	6
9. Modalités de soumission	6
10. Contact.....	7
11. Annexe 1	8
12. Annexe 2	9

1. Contexte

Comme en témoigne récemment l'essor des immunomodulateurs ciblant la voie PD-1/PD-L1, l'immunothérapie est un domaine en pleine expansion en oncologie et porteur d'espoir pour les patients atteints de cancer. De plus, les thérapies utilisant des cellules immunitaires dérivées de patients telles que les cellules CAR-T représentent un domaine émergent et prometteur pour l'avenir. 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, etc. Les combinaisons d'immunothérapies ont quant à elles démontré leur capacité à augmenter le nombre de patients présentant un bénéfice à long terme. Cependant, le nombre incroyablement élevé de combinaisons en cours d'investigation clinique – avec un rationnel souvent faible – pourrait retarder une amélioration thérapeutique substantielle en raison du temps nécessaire pour achever ces essais et augmenter l'exposition des patients à des toxicités excessives. Il est désormais essentiel de concentrer les efforts de recherche pour, à terme, administrer le bon traitement, au bon patient, au bon moment.

Dans ce contexte, la Fondation ARC a lancé un appel à projets (AAP) spécifique, SIGN'IT, Signatures en Immunothérapie. Après six éditions fructueuses depuis 2018, cet AAP est renouvelé en 2024.

2. Objectif

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). L'objectif du présent AAP est de mobiliser les compétences françaises autour de projets originaux, ambitieux et innovants visant à **l'identification et/ou la validation de signatures de réponse aux immunothérapies chez les patients atteints de cancer, en capitalisant sur les échantillons et les données déjà disponibles.**

3. Champ de l'AAP et caractéristiques des projets

a. Champ de l'AAP

Dans le cadre de cet AAP :

- L'immunothérapie se définit comme une stratégie thérapeutique qui a pour objectif de (ré)activer les fonctions antitumorales du système immunitaire ;
- La notion de signature est entendue comme un indicateur ou une combinaison de plusieurs indicateurs (cliniques, biologiques, immunologiques, génétiques, épigénétiques, anatomopathologiques, imagerie, etc.) permettant de prédire la réponse d'une tumeur à l'immunothérapie étudiée et d'accompagner la décision thérapeutique.

Cet AAP porte sur des projets de recherche translationnelle appliqués à des **patients atteints de cancer traités par immunothérapie(s), dont la thérapie cellulaire, en monothérapie ou en combinaison.** En cas de combinaison thérapeutique, l'immunothérapie étudiée peut être associée à d'autres immunothérapie(s) ou traitement(s) (radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, etc.).

Les projets entrant dans le champ de cet AAP doivent inclure :

Contrôles/témoins expérimentaux	Indications	Collections biologiques/de données
Des groupes contrôles adéquats doivent être utilisés (y compris, lorsqu'ils sont disponibles, des bras témoins dans le cas d'essais cliniques randomisés)	Données disponibles montrant l'efficacité pour la classe de molécule/traitement dans la ou les localisation(s) cancéreuse(s) étudiée(s) (y compris autorisation FDA)	- <u>Echantillons biologiques</u> : déjà collectés et/ou en cours de collecte <i>ET/OU</i> - <u>Données et/ou bases de données</u> : déjà disponibles

De plus, la **vérification de la validité technique des signatures** identifiées dans le cadre des projets est fortement encouragée.

b. Caractéristiques des projets

- Le projet translationnel doit être pertinent dans le domaine de la recherche en oncologie.
- Le projet peut être prospectif ou rétrospectif.
- Le projet doit être **réalisable pendant la période de financement demandé**. Une description claire de la faisabilité du projet, un calendrier et une justification de la capacité à terminer la collecte et les analyses dans le temps imparti doivent être inclus.
- Le **plan expérimental de l'étude** doit être rigoureux, basé sur une hypothèse de recherche solide, un plan d'analyse statistique complet et une population d'étude bien définie avec une indication claire du potentiel de réponse à l'hypothèse de recherche.
- Les projets étudiant des marqueurs de substitution précoces pour la réponse au traitement et les bénéfiques à long terme seraient appréciés, en particulier les projets privilégiant les méthodes non invasives tels que les biopsies liquides et les nouveaux outils et technologies disponibles.
- 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.

Les projets doivent contribuer à une science reproductible. Avoir un plan de dissémination des données et résultats détaillé dans le dossier soumis est fortement recommandé, en particulier pour :

- Le partage des résultats dans les bases de données publiques, notamment après la publication initiale ;
- La publication de données en complément des résultats en respectant les principes FAIR (<https://www.go-fair.org/>) ;
- La publication de l'analyse des données, des méthodes et du code (e.g. Github, Zenodo).

4. Critères d'éligibilité

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

Les dossiers doivent être complets et soumis dans les délais sur appelsprojets.fondation-arc.org

- **Le projet doit respecter le champ du présent AAP.**
- Sauf indication spécifique, le dossier doit être rédigé **intégralement en anglais.**
- Le dossier doit être déposé **par le porteur de projet**, qui sera le coordonnateur reconnu par les équipes associées au projet. Elle/il 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 en réponse à l'un des deux AAPs de la Fondation ARC ouverts simultanément** : SIGN'IT 2024 et Programmes labellisés 2024 (voir encadré ci-dessous).
- 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.
- **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 :
 - 1) Le porteur de projet devra joindre à son dossier de candidature une lettre d'engagement du promoteur ou du responsable opérationnel de la bio-banque ou de l'anatomopathologiste en charge de la collection (voir ANNEXE 1 "Annexes obligatoires") ;
 - 2) Une description claire du plan expérimental de l'étude devra être incluse, avec un calendrier prévisionnel des inclusions. Le projet devra également présenter les courbes de recrutement prévisionnel et une description du contexte clinique spécifique au projet (voir ANNEXE 2 "Critères d'expertise").

Attention : les AAPs "Programmes labellisés 2024" et "SIGN'IT 2024, Signatures en Immunothérapie" sont ouverts simultanément.

Un même porteur ne pourra candidater qu'à un seul de ces deux AAPs.

Les projets répondant au champ de SIGN'IT 2024 devront impérativement être déposés à cet AAP.

Pour plus d'information sur les AAPs de la Fondation ARC : <https://www.fondation-arc.org/liste/appel-projet>

5. Critères d'exclusion de l'AAP

- Les essais cliniques : ne seront pas financés les travaux spécifiques à la réalisation de l'essai clinique (inclusions de patients, prélèvements sanguins, biopsies, etc.). **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, etc.) ;
- Les projets dont la propriété intellectuelle est exclusivement industrielle (en particulier dans le cas de recherches adossées à des essais cliniques à promotion industrielle).

6. Modalités de financement

a. Durée des projets et financement

Le financement est attribué pour une durée de **24 ou 36 mois**.

Le montant maximum pouvant être demandé est de **600 000 €**.

b. Dépenses éligibles

- Frais de fonctionnement, dont les licences et redevances informatiques, et les travaux d'acquisition sur le terrain (frais de déplacements liés aux enquêtes, etc.) ;
- 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 publication ;
- Equipement ;
- Matériel informatique (ordinateurs, accessoires et logiciels) à condition d'être justifié dans la demande financière ;
- 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 ;
- Frais de mission (participation à des colloques, à des congrès, etc.). Sauf situation exceptionnelle, et dans ce cas sur justification, les frais de mission ne doivent pas dépasser 4 % du montant total.
- Les dépenses liées aux expériences sur des modèles pré-cliniques seront prises en charge, uniquement si elles sont justifiées et nécessaires pour l'avancée du projet.

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

c. Dépenses non éligibles

- **Frais de gestion des organismes gestionnaires ;**
- Salaires des doctorants ;
- Salaires des titulaires de la fonction publique et des personnels permanents ;

- Vacations ;
- Indemnités et gratifications de stage ;
- Fournitures de bureau ;
- Inscription à des sociétés savantes et/ou frais d'adhésion ;
- Frais de maintenance des équipements.

7. Sélection des projets

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

- Un comité *ad hoc* international examinera les dossiers (voir ANNEXE 2 "Critères d'expertise") et émettra ses recommandations. Le porteur de projet répondra aux éventuels commentaires émis par le comité et **apportera les améliorations demandées dans un délai d'environ 10 jours** (première quinzaine de mai 2024) ;
- Le Conseil scientifique de la Fondation ARC, au vu des expertises réalisées par le comité *ad hoc*, sélectionnera les dossiers de candidature et émettra ses recommandations au Conseil d'administration qui votera les financements.

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.

8. Calendrier de l'AAP

- Lancement de l'appel à projets : **21 novembre 2023**
- Retour des dossiers complets : **6 mars 2024 à midi**
- Expertise des projets par un comité *ad hoc* international : **avril-mai 2024**
- Retour des dossiers modifiés selon les recommandations du comité *ad hoc* : **mi-mai 2024**
- Sélection par le Conseil scientifique de la Fondation ARC : **Mai 2024**
- Décision du Conseil d'administration de la Fondation ARC : **Juin 2024**
- Notification des résultats : **fin juin 2024**
- **Début des projets : Automne 2024**

9. Modalités de soumission

- **Le dossier de candidature complet, comprenant l'ensemble des éléments nécessaires à l'évaluation scientifique et technique du projet** (voir ANNEXE 1 "Annexes obligatoires"), devra être établi suivant la présente notice et complété en ligne sur la page :
appelsaprojets.fondation-arc.org
au plus tard le 6 mars 2024 à midi
- **Attention** : Le dossier de candidature ne sera recevable qu'une fois soumis par le porteur de projet (cliquer sur "Soumettre ma candidature").
- **Jusqu'à la date de clôture de l'AAP**, le porteur de projet peut rouvrir et modifier son dossier **autant de fois qu'il/elle le souhaite**.

- A la validation du dossier en ligne, un accusé de réception sera automatiquement envoyé par mail au candidat ;
- **Informations complémentaires non obligatoires** : jusqu'au **14 avril 2024**, le porteur de projet a la possibilité de compléter son dossier en ajoutant des annexes non obligatoires :
 - Evolution 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.

10. Contact

signit@fondation-arc.org

☎ +33 (0)1 45 59 58 45

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Direction scientifique – PReTI

9 rue Guy Môquet 94803 VILLEJUIF Cedex

SIGN'IT 2024

Signatures en Immunothérapie

Diagnostic, prédire et suivre la réponse au traitement

ANNEXE 1 : Annexes obligatoires

Pour être pris en compte, le dossier doit être rempli et déposé en ligne sur la page appelsaprojets.fondation-arc.org accompagné des annexes obligatoires listées ci-dessous :

Annexes obligatoires	Contenu	Format	Date limite pour le dépôt en ligne
<p>1. <u>Lettre d'engagement</u></p> <p>Certifiée par le :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promoteur de l'essai <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responsable opérationnel de la bio-banque <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologiste en charge de la collecte des échantillons 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilité et nombre des échantillons biologiques et/ou des données utilisés dans le projet ; • Autorisation d'accès aux échantillons biologiques et/ou aux données ; • Modalités et date prévue de mise à disposition et/ou de transfert des échantillons et/ou des données ; • Partage des droits de propriété intellectuelle ; • Garantie du respect de la réglementation en vigueur concernant le stockage de données (déclaration CNIL, etc.); • Démarche qualité de l'infrastructure (indiquer les éventuelles accréditations NF ou ISO). 	Format libre	<p>6 mars 2024, à midi (à ajouter au dossier en ligne, à l'étape « Recherche clinique »)</p>
<p>2. <u>Liste des référents scientifiques</u></p>	Liste des référents des différentes disciplines concernées par le projet (clinique, immunologie, génétique, épigénétique, anatomopathologie, biostatistiques, bio-informatique, imagerie, etc.).	A télécharger sur le site	
<p>3. <u>Fiche de signature des responsables scientifiques</u></p>	Signatures des responsables des équipes associées et/ou des personnes en charge des plateformes de recherche.	A télécharger sur le site	<p>14 avril 2024, à minuit (à annexer au dossier en ligne)</p>

SIGN'IT 2024

Signatures en Immunothérapie

Diagnostiquer, prédire et suivre la réponse au traitement

ANNEXE 2 : Critères d'expertise

Un comité *ad hoc* international examinera les dossiers selon les 8 critères d'expertise listés ci-dessous, avec une attention particulière à la qualité du plan expérimental et du plan d'analyse statistique, la population étudiée et la faisabilité du programme de recherche.

1. Qualité scientifique globale et impact du projet

Qualité scientifique globale et caractère innovant
Clarté des hypothèses et des objectifs
Impact scientifique et médical potentiel

2. Pertinence et originalité du projet

Pertinence du projet par rapport à l'objectif de l'AAP
Originalité du projet

3. Clarté des hypothèses biologiques et des objectifs

Clarté et adéquation du plan expérimental
Définition/description claire de la population étudiée

4. Qualité de la méthodologie, du plan d'analyse statistique et de la population étudiée

Pertinence des méthodologies statistiques
Exhaustivité et qualité du plan d'analyse statistique
Anticipation d'éventuelles difficultés et propositions d'approches alternatives pertinentes
En cas d'essais cliniques : Pertinence dans la sélection des patients et des échantillons ; justification de la taille de l'échantillon ; synopsis clair et/ou protocole d'étude

5. Compétence des candidats et qualité des collaborations

Compétence et expertise du candidat et de son équipe
Cohérent et complémentarité entre les équipes associées

6. Faisabilité du programme de recherche

Clarté du programme
Faisabilité globale du programme de recherche
Caractère approprié de l'environnement, du personnel et des infrastructures
(Le cas échéant) plan provisoire d'inclusion des patients

7. Plan financier

Pertinence du plan financier du projet

6. Ethique

Conformité avec la législation en vigueur
Respect des bonnes pratiques cliniques