

APPEL A PROJETS

SIGN'IT 2025

Signatures en immunothérapie

– Diagnostiquer, prédire et suivre la réponse au traitement –

Notice de l'appel

1.	Contexte.....	1
2.	Objectifs.....	2
3.	Champ de l'AAP.....	2
4.	Axe 1 : projets visant à IDENTIFIER des signatures de réponse chez les patients traités par immunothérapie	3
5.	Axe 2 : projets visant à VALIDER des signatures de réponse chez les patients traités par immunothérapie	5
6.	Critères GÉNÉRAUX d'éligibilité, pour les deux axes.....	7
7.	Modalités de financement.....	7
8.	Sélection des projets.....	8
9.	Calendrier prévisionnel.....	9
10.	Modalités de soumission.....	9
11.	Contact.....	9
	ANNEXE 1 : Annexes obligatoires.....	10
	ANNEXE 2 : Critères d'expertise.....	11

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 / des anticorps bispécifiques ciblant les cellules T ou des vaccins 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 en 2018 un appel à projets (AAP) spécifique, SIGN'IT, pour soutenir la recherche de signatures de réponse à l'immunothérapie. **Sept éditions fructueuses ont abouti au soutien de 47 projets, pour un total de 24,7 M€.**

Aujourd'hui, le nombre d'indications de l'immunothérapie ne cesse d'augmenter, avec un nombre croissant d'autorisations de mise sur le marché. Compte tenu des dernières avancées sur le sujet, y compris les premiers résultats des projets financés par SIGN'IT, la Fondation ARC a décidé d'aller plus loin dans le soutien de ce domaine stratégique. En 2025, **SIGN'IT est donc renouvelé et mis à jour, avec un objectif supplémentaire dédié à la validation clinique des signatures de réponse à l'immunothérapie.**

2. Objectifs

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 (Axe 1) ou la validation (Axe 2) de signatures de réponse aux immunothérapies chez les patients atteints de cancer.**

3. Champ de l'AAP

Dans le cadre de cet AAP :

- **L'immunothérapie (IT)** 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.
- **Les patients atteints de cancer doivent être 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.).

Cet AAP est divisé en 2 parties :

- **Axe 1** : projets visant à **identifier des signatures de réponse à l'IT.**
- **Axe 2** : projets visant à **valider cliniquement les signatures de réponse à l'IT.**

4. Axe 1 : projets visant à IDENTIFIER des signatures de réponse chez les patients traités par immunothérapie

4.a. Axe 1 : Caractéristiques des projets.

- Le **projet translationnel** doit être pertinent dans le domaine de la recherche en cancérologie et avoir pour objectif d'**identifier des signatures de réponse chez les patients traités par immunothérapie**.
- Le projet peut être prospectif ou rétrospectif, ou, basé sur des échantillons obtenus en soins courants.
- Les échantillons biologiques doivent être **déjà collectés** et/ou **en cours de collecte**.
- Les données et/ou bases de données doivent être **déjà disponibles**.
- Des groupes contrôles adéquats doivent être utilisés (y compris, lorsqu'ils sont disponibles, des bras témoins dans le cas d'essais cliniques randomisés).
- Des données montrant l'efficacité pour la classe de molécule/traitement dans la ou les localisation(s) cancéreuse(s) étudiée(s) (y compris autorisation FDA) doivent être disponibles.

- Le projet doit être **réalisable pendant la période de financement demandée**. 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 telles que les biopsies liquides et les nouveaux outils et technologies disponibles.
- Au-delà de leur excellence scientifique, le projet doit présenter **les garanties les plus fiables en termes d'éthique** et doit être conduit dans le cadre de la législation existante.

- **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 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")

- Le projet doit 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.b. Axe 1 : Critères d'exclusion.

- 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).

5. Axe 2 : projets visant à VALIDER des signatures de réponse chez les patients traités par immunothérapie

5.a. Axe 2 : Caractéristiques des projets.

- Le **projet clinique** doit être pertinent dans le domaine de la recherche en cancérologie et avoir pour objectif de **valider des signatures de réponse chez les patients atteints de cancer et traités par immunothérapie**.
- Une **justification scientifique solide** (= une signature déjà identifiée) qui soutient l'hypothèse et l'objectif du projet est requise.
- Des données montrant l'efficacité pour la classe de molécules/traitement dans la ou les localisation(s) cancéreuse(s) étudiée(s) (y compris autorisation FDA) doivent être disponibles.
- Afin d'atteindre l'objectif principal du projet (c'est-à-dire valider une signature de réponse prête à être utilisée en clinique), le projet peut être :
 - o Prospectif ou rétrospectif ;
 - o (Basé sur) un essai clinique, avenir ou déjà existant ;
 - o Basé sur une cohorte de soins courants, avenir ou déjà existante ;
 - o ...
- Les critères d'évaluation des essais doivent être clairement définis.
- Les médicaments n'ayant pas encore d'autorisation de mise sur le marché ne seront acceptés que si l'entreprise pharmaceutique s'engage à les mettre à disposition gracieusement.
- Le projet peut être associé à la constitution d'une **collection biologique** permettant de renforcer le concept biologique étudié (ADN, ARN, protéines, microbiote, myobiote, avatars de tumeur, etc.).
- Le projet doit être **réalisable pendant la période de financement demandée**. Une description claire de la faisabilité, un calendrier et la capacité avérée d'obtenir les autorisations réglementaires, d'achever la collecte et d'effectuer l'analyse en temps utile doivent être inclus. Une description claire de la conception de l'étude doit être incluse, avec un calendrier prévisionnel et des courbes d'inclusion.
- Le **design expérimental** doit être rigoureux et reposer sur une hypothèse de recherche solide, un plan d'analyse statistique complet, une population d'étude bien définie et une indication claire du potentiel de réponse à l'hypothèse de recherche.
- Au-delà de son excellence scientifique, le projet doit présenter **les garanties les plus fiables en termes d'éthique** et doit être conduit dans le cadre de la législation existante.
- **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, les documents suivants doivent être fournis (voir l'annexe 1 - « documents obligatoires ») :

- [Si le projet repose sur un essai clinique] une lettre d'engagement de principe du promoteur, à **réaliser l'essai** si le projet est sélectionné pour financement, et à **garantir l'accès aux échantillons**.
 - [Si le projet repose sur une collecte d'échantillons] une lettre d'engagement du gestionnaire de la biobanque, ou du pathologiste en charge de la collecte, pour **garantir l'accès aux échantillons**.
 - Un engagement de principe de l'entreprise pharmaceutique précisant les conditions de participation, et notamment la mise à disposition gratuite de médicaments sans autorisation de mise sur le marché.
- Le projet doit 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).

5.b. Axe 2 : Critères d'exclusion.

- En dehors des expériences de validation de la signature (si nécessaire), **aucune analyse translationnelle supplémentaire ne sera financée**.
- Les projets dont la propriété intellectuelle est exclusivement industrielle (en particulier dans le cas de recherches adossées à des essais cliniques à promotion industrielle).
- Les essais cliniques de phase 3 et de phase 4 et les projets purement précliniques ne seront pas soutenus

6. Critères GENERAUX d'éligibilité, pour les deux axes.

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

Les candidatures complètes doivent être soumises en ligne avant le **18 mars 2025, 14H** sur le site appelsaprojets.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.
- En tant que chef de projet, **un chercheur ne peut soumettre qu'un seul projet parmi les deux axes de SIGN'IT 2025**
- Les appels à projets **Programmes labellisés de la Fondation ARC 2025 et SIGN'IT 2025** sont ouverts simultanément. En tant que porteur de projet, **un même chercheur ne peut postuler qu'à un seul des deux appels à projets.**
- **Une attention particulière sera accordée à la participation d'un chef de projet en tant que partenaire d'un ou de plusieurs autres projets afin de vérifier la faisabilité globale**
- 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.

7. Modalités de financement

7.a. Durée des projets et financement

AXE 1 - identification de signature :

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

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

AXE 2 - validation de signature :

Le financement est attribué pour une durée de **36, 48 ou 60 mois.**

Le montant maximum pouvant être demandé est de **1 000 000 €.**

7.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**.
- La répartition du budget est libre, notamment en ce qui concerne la part consacrée au financement du personnel.

- Pour l'AXE 1 - identification de signature uniquement :

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.

- Pour l'AXE 2 - validation de signature uniquement :

- La promotion académique de l'essai (démarches administratives d'ouverture de l'essai, assurance, eCRF, suivi, etc.), l'enrôlement des patients.
 - L'achat des médicaments étudiés dans le cadre de l'essai (seulement s'ils bénéficient d'une autorisation sur le marché).
 - Les coûts liés à la conservation et à l'analyse des échantillons biologiques, dans la mesure où ils sont liés au projet de validation clinique.

7.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.

8. 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** (autour de la dernière quinzaine de mai 2025) ;
- 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.

9. Calendrier prévisionnel

- Lancement de l'appel à projets : **3 décembre 2024**
- Retour des dossiers complets : **18 mars 2025, 14H**
- Expertise des projets par un comité *ad hoc* : **mars-mai 2025**
- Retour des dossiers modifiés selon les recommandations du comité *ad hoc* : **mi-mai 2025**
- Sélection par le Conseil scientifique de la Fondation ARC : **juin 2025**
- Décision du Conseil d'administration de la Fondation ARC : **juin 2025**
- Notification des résultats : **fin juin 2025**
- **Début des projets : Automne 2025**

10. 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 18 mars 2025 à 14H
- Le porteur du projet devra **sélectionner un des deux axes (1 ou 2) de l'appel à projets SIGN'IT 2025**
- **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 **5 mai 2025**, 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.

11. Contact



signit@fondation-arc.org



+33 (0)1 45 59 59 51



www.fondation-arc.org/sign-it

SIGN'IT 2025

Signatures en Immunothérapie

Diagnostiquer, 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><u>Lettre d'engagement</u></p> <p>Certifiée par le : Promoteur de l'essai OU Responsable opérationnel de la bio-banque OU Pathologiste en charge de la collecte des échantillons</p>	<p>A réaliser l'essai clinique (Promoteur – <i>le cas échéant</i>) 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).</p>	Format libre	<p>18 mars 2025, à 14h</p> <p>(à ajouter au dossier en ligne, à l'étape « Recherche clinique »)</p>
<p><u>Liste des référents scientifiques</u></p>	<p>Liste des référents des différentes disciplines concernées par le projet (clinique, immunologie, génétique, épigénétique, anatomopathologie, biostatistiques, bio-informatique, imagerie, etc.).</p>	<p>A télécharger sur le site</p>	
<p><u>Fiche de signature des responsables scientifiques</u></p>	<p>Signatures des responsables des équipes associées et/ou des personnes en charge des plateformes de recherche.</p>	<p>A télécharger sur le site</p>	<p>5 mai 2025, à minuit (à annexer au dossier en ligne)</p>

SIGN'IT 2025

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

8. Ethique

Conformité avec la législation en vigueur
Respect des bonnes pratiques cliniques