

RAPPORT D'ÉVALUATION DES
ACTIVITÉS DE RECHERCHE DU CENTRE
D'INVESTIGATION CLINIQUE (CIC)

CIC Biothérapies pour une immunisation in situ

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET
ORGANISMES :

DGOS

Institut Gustave Roussy – IGR

Institut national de la santé et de la recherche
médicale - Inserm

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2024-2025
VAGUE E

Rapport publié le 02/06/2025



Au nom du comité d'experts :

Florence Sabatier, présidente du comité

Pour le Hcéres :

Coralie Chevallier, présidente

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par la présidente du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom du CIC.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Présidente : Mme Florence Sabatier, Aix-Marseille université

Experts : M. Sylvain Garciaz, Centre régional de lutte contre le cancer PACA - Institut Paoli-Calmettes - IPC
Mme Intidhar Labidi-Galy, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
M. Aurélien Lambert, Institut de Cancérologie de Lorraine
Mme Christine Menetrier-Caux, Centre de lutte contre le cancer de Lyon - Centre Léon Bérard
M. Gilles Piana, Institut Paoli-Calmettes - IPC, Marseille

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Thomas Lecompte

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DU CIC

M. Fabrice André, Directeur de la Recherche, IGR
Mme Samia Deghmoun, Inserm
M. Eric Deutsch, VD faculté de médecine, Université Paris-Saclay, responsable de l'école doctorale # 582
Mme Hélène Espérou, Inserm
Mme Laurence Parmentier, DR Paris Idef Sud

CARACTÉRISATION DU CIC

- Nom : CIC Biothérapies pour une immunisation in situ
- Acronyme : BIOTHERIS
- Label et numéro : CIC BT 1428
- Nombre de domaines d'activité : 1
- Composition de l'équipe de direction : M. Aurélien Marabelle (contrat en cours) / M. Lambros Tselikas (contrat à venir)

PANELS SCIENTIFIQUES DU CIC

SVE Sciences du vivant et environnement
CLI Clinique

THÉMATIQUES DU CIC

La thématique centrale du CIC 1428 situé à l'Institut Gustave Roussy est l'immunothérapie in situ du cancer.

Elle s'organise en quatre axes (nommés de manière inadéquate « domaines d'activité » dans le DAE) :

Biothérapies

Le CIC réalise des essais cliniques à promotion industrielle ou académique sur des biothérapies administrées en intratumoral avec, comme objectif, de stimuler la réponse immunitaire anti-tumorale : anticorps monoclonaux immunomodulateurs, agonistes de pattern recognition receptors (Toll-like Receptor Agonists, STING agonists), virus oncolytiques, mRNA, peptides oncolytiques, epoxy-figlianes.

Mécanistique

Dans les programmes d'analyses ancillaires de ses études cliniques académiques, le CIC explore les mécanismes de la réponse immunitaire intratumorale et de son évolution sous traitement entre patients répondeurs et réfractaires aux immunothérapies intratumorales.

Un deuxième thème, en cours de développement, consiste en la meilleure compréhension des mécanismes qui induisent des effets indésirables, qu'ils soient locaux ou systémiques, et des moyens pour les prévenir.

Innovations technologiques

Le CIC développe des innovations technologiques dédiées à l'administration intratumorale, la visibilité en imagerie ou la libération prolongée de produits d'immunothérapie.

Le CIC contribue également au développement d'innovations méthodologiques concernant la conception des essais cliniques et l'évaluation de l'efficacité des immunothérapies intratumorales.

Innovations thérapeutiques

Le CIC développe de nouvelles stratégies d'immunothérapie par combinaisons intratumorales d'immunothérapies, du prime-boosting par injections dans des métastases multiples, des approches d'immunothérapie intratumorale néo-adjuvantes.

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DU CIC

Historiquement, les projets et activités du CIC 1428 étaient partagés entre l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy (IGR). Lors de la précédente évaluation du CIC 1428 portant sur la période 2020-2024, les deux instituts ont demandé à ce que les CIC des deux instituts deviennent indépendants dans la mesure où ils ne partageaient plus d'activité commune depuis plusieurs années, et que les projets portés étaient radicalement différents ; en outre l'évaluation était séparée, sur deux vagues distinctes. Cette demande a été refusée par les tutelles (DGOS et INSERM) qui ont indiqué toutefois qu'elles laissaient la possibilité à chaque site de poursuivre les projets en toute autonomie, mais en se partageant le budget attribué et correspondant à un seul CIC.

Sur le site de l'IGR, le CIC 1428 BIOTHERIS n'a pas d'espace ni de lits dédiés. Toutefois, l'activité clinique a lieu dans un environnement spécifique bien identifié (salle de radiologie interventionnelle, et hospitalisation au sein du Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces (DITEP)).

Le CIC a une activité de recherche clinique articulée avec une approche translationnelle, centrée sur les immunothérapies in situ, impliquant différents départements de l'IGR : DITP (avec les essais précoces) ; DMO (Département de médecine oncologique - hospitalisation) ; unité de radiologie interventionnelle. Le LRTI (UMR INSERM U1015) est le lieu de la recherche translationnelle articulée avec les études cliniques d'immunothérapie intratumorale et de la formation des étudiants en master et thèse de science travaillant sur ce thème.

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DU CIC

Le CIC évolue au sein de l'Institut Gustave Roussy (IGR). L'IGR a recruté plus de 4 000 patients dans des essais cliniques thérapeutiques en 2021, dont environ 2 000 dans des essais pilotés par des analyses moléculaires. Ses départements de médecine prennent en charge tous les types de cancers. Il possède la plus forte concentration de chercheurs en cancérologie hautement cités en France.

Les effectifs universitaires du CIC sont rattachés à l'Université Paris Saclay.

La thématique du CIC s'inscrit dans l'un des champs de recherche clinique et scientifique les plus actifs de l'IGR : l'immunothérapie des cancers. Cette thématique révolutionne la prise en charge des patients atteints de cancers depuis une dizaine d'années, par sa capacité à obtenir des rémissions durables voire des guérisons.

Le CIC interagit avec plusieurs entités : dans l'IGR, le Département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces (DITEP) pour ses essais cliniques de Phase 1, et le Département de Médecine Oncologique (DMO) pour ses essais de Phase 2 & 3 ; des services des hôpitaux du Kremlin-Bicêtre et Paul Brousse, mais aussi le Centre Marie Lannelongue pour la prise en charge des effets indésirables auto-immuns induits par les immunothérapies ; le CRB de l'IGR pour la conservation des prélèvements biologiques réalisés dans le cadre des études cliniques.

L'environnement scientifique (INSERM) est le suivant : laboratoire de recherche translationnelle en immunothérapie (LRTI - UMR 1015) pour l'analyse des prélèvements réalisés dans le cadre des études cliniques ; l'équipe Oncostat pour son expertise en matière de conception et de méthodologie des essais cliniques (UMR 1018) ; UMR 1030 « Radiothérapie moléculaire et innovation thérapeutique » (combinaison de nouveaux médicaments anticancéreux à la radiothérapie) ; UMR 981 « Prédicteurs moléculaires et nouvelles cibles en oncologie » (expertise en génomique et transcriptomique) ; le laboratoire BIOMAPS au sein du CEA, pour son expertise en imagerie fonctionnelle (ImmunoTEP) - études précliniques.

Enfin le CIC va être impliqué dans le programme du RHU REMISSION qui vise à orienter les patients dans des cohortes thérapeutiques (deux essais cliniques multicentriques de type Master Protocols) en fonction d'un profil cellulaire et moléculaire immunologique réalisé avec des prélèvements frais (sang et tumeur) des patients.

EFFECTIFS DU CIC : en personnes physiques au 31/12/2023

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	5
Maîtres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	0
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	6
Sous-total personnels permanents en activité	11
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	0
Doctorants	2
Sous-total personnels non permanents en activité	3
Total personnels	14

RÉPARTITION DES PERMANENTS DU CIC PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2023. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
INST Gustave Roussy	5	0	6
Total personnels	5	0	6

AVIS GLOBAL

L'équipe (nommée BIOTHERIS) de l'Institut Gustave Roussy (IGR) du CIC 1428, avec l'accord des tutelles (DGOS et INSERM), s'est séparée depuis 2020, de l'équipe de l'Institut Curie. En effet, le développement à l'IGR d'une recherche clinique ciblée spécifiquement sur l'immunothérapie intratumorale (IT) n'avait aucune interaction avec l'autre équipe. Même s'il est possible de regretter vivement l'atomisation des forces de recherche clinique en oncologie à Paris (vague D) et Île-de-France (vague E) en ce qui concerne du moins le label « CIC » (avec une situation baroque – un seul numéro pour deux « demi » CIC – et persistance de la mention « Institut Curie » pour ce qui se fait à l'IGR - évaluation dans le cadre de deux vagues distinctes), le comité n'a aucun mal à reconnaître la légitimité du positionnement thématique de BIOTHERIS, particulièrement bien délimité, et unique à l'échelle nationale, en cohérence parfaite avec l'expertise visible et internationalement reconnue des acteurs (complémentarité exemplaire de la radiologie interventionnelle et de l'immunologie du cancer, voire même complicité manifeste des animateurs). Les activités de BIOTHERIS impliquent fortement les équipes soignantes de l'IGR (Département de Médecine Oncologique, Département d'Innovation Thérapeutique et des Essais Précoces, Unité de radiologie interventionnelle). L'aspect translationnel repose sur de fortes interactions avec le LRTI, de l'UMR INSERM 1015 pour l'immunomonitoring, et avec l'unité BIOMAPS (CEA, Paris Saclay) pour l'imagerie préclinique. BIOTHERIS tire ainsi profit pleinement des forces locales au sein de l'IGR et de son environnement scientifique et clinique. Les ambitions sont pertinentes et porteuses à l'échelle internationale. Les développements translationnels et cliniques s'efforcent de répondre aux défis actuels de ce type d'approches (doses, méthodes de délivrance, thérapie combinée) pour alimenter des enjeux de standardisation internationale. La qualité d'études ancillaires permet l'étude fine des processus immunologiques mis en jeu.

Les indicateurs de production scientifique, d'attractivité et de rayonnement sont très bons à excellents, et la dynamique d'essais cliniques est remarquable. Les activités de BIOTHERIS sont très bien connectées au monde socio-économique comme en attestent le nombre de partenariats avec les industriels, les potentialités de valorisation sont réelles comme le montrent les dépôts de brevets.

En termes d'organisation, le comité note les efforts de structuration et de consolidation des ressources humaines, qui doivent être impérativement poursuivis. L'articulation de BIOTHERIS avec la politique stratégique de recherche clinique à l'IGR et autres centres de cancérologie régionaux (Paris intramuros et franciliens) devrait être mieux définie, en prenant pleinement en compte les objectifs et spécificités de BIOTHERIS. Les contours de BIOTHERIS au sein de l'IGR gagneraient à être mieux tracés, permettant d'accroître la visibilité d'une activité qui bénéficie de la reconnaissance comme CIC ; BIOTHERIS remplit la mission d'une recherche clinique innovante, de grande qualité et bien intégrée au parcours de soins à l'IGR, et fournissant le nécessaire accompagnement de l'essor de la radiologie interventionnelle.

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DU CIC

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le comité avait émis en 2020 une série de recommandations.

1/ Développer l'attractivité envers les doctorants (médecins et scientifiques) et post-doctorants au niveau national et international et en s'appuyant sur l'accueil de stagiaires de Master 2. Les efforts de formation sur des domaines tels que la méthodologie ou l'évaluation des actions de santé étaient également vivement encouragées.

Quatre étudiants en Master 2 ont travaillé dans le thème, et trois d'entre eux ont prolongé en thèse. Le CIC a participé à un certain nombre d'enseignements universitaires, preceptorships, symposiums et congrès de sociétés savantes mais aussi symposiums industriels. Plusieurs articles avec recommandations thérapeutiques, la méthodologie et l'évaluation radiologique des immunothérapies intratumorales, ont été publiés, qui s'inscrivent dans une mission de formation.

2/ Veiller à la mise en place d'une gouvernance simple mais structurée (comité de pilotage/conseil scientifique/conseil de laboratoire) qui permettrait de valider les projets devant bénéficier d'un développement tant du point de vue clinique qu'ancillaire et d'optimiser les choix méthodologiques. Il paraissait indispensable au comité d'inclure des spécialistes d'organes et des radiologues au sein du comité de direction du CIC.

Le CIC n'a pas mis en place d'organe de pilotage ou gouvernance propre ; les RCP sont citées comme élément structurant et décisionnel avec l'intérêt d'associer les spécialités multiples comme la radiologie interventionnelle ou les spécialistes d'organes.

L'organisation opérationnelle a été quant à elle clarifiée avec la décision de réaliser toutes les injections intratumorales (guidages scannographiques et/ou échographiques) au sein de l'unité de radiologie interventionnelle afin d'améliorer la qualité de prise en charge des patients pendant le geste (unité de lieu). En effet, les injections sous guidage échographique pouvaient auparavant être réalisées au lit du malade dans les services du DITEP ou du DMO. Des tentatives de structurer la prise en charge en amont (préparation de l'intervention avec le patient, évaluation du stress, prémédication), pendant le geste (monitoring de la douleur pour amélioration des procédures suivantes), et après le geste (suivi de la douleur et du stress post intervention) ont été faites avec le recrutement deux infirmières dédiées au CIC. Ces embauches ont été très utiles pendant une période qui est malheureusement terminée. Ces postes sont de nouveau à l'affichage.

3/ Recrutement d'un qualitatif.

La mise en place d'un système qualité propre reste à construire. La certification de l'unité de radiologie interventionnelle est un point très positif.

4/ Nécessité absolue de préciser la place, le rôle et les relations fonctionnelles avec l'environnement de recherche au sein de l'IGR et notamment avec l'unité INSERM U1015 et le DITEP. Identifier dans les unités du site des personnes ressources assurant des missions de coordination d'études transversales, pour renforcer les collaborations entre le CIC et les unités de recherche fondamentale et clinique.

Cela a été réalisé, mais dans une certaine mesure seulement.

5/ Anticiper les besoins en data management et bio-informatique pour l'analyse des données.

Pour les analyses ancillaires des études académiques, la collaboration a été renforcée avec une équipe de l'UMR INSERM U981 pour les analyses génomiques et transcriptomiques, avec le LRTI qui a embauché un bio-informaticien, avec l'équipe d'anatomo-pathologie hospitalière l'immuno-histo-chimie (IHC).

6/ Demande de financement ERC advanced grant.

Une demande de financement ERC Advanced Grant est prévue durant le prochain quinquennat, avec l'aide du nouveau Grant Office de l'IGR.

Fait notable, l'équipe du CIC a contribué à l'obtention d'un RHU en 2023 (Projet REMISSION) et participera à la réalisation d'au moins une cohorte thérapeutique dans ce programme.

Au total, bon nombre de recommandations ont été suivies en particulier sur la coordination des études ancillaires (renfort en anatomo-pathologie, biostatistiques, méthodologie) et les actions de formation permettant au CIC de faire valoir son attractivité pour les étudiants en recherche.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DU CIC

Appréciation sur les ressources du CIC

BIOOTHERIS fonctionne grâce à l'engagement de ressources humaines hospitalières et hospitalo-universitaires de l'IGR ainsi que d'étudiants, ce qui permet le maintien d'un bon niveau de développement et conduite d'essais cliniques innovants. Les effectifs présentés (14 personnes, mais hélas sans précision de la part de leur temps propre au CIC) montrent des profils variés couvrant les expertises nécessaires notamment en termes d'ARC et de chefs de projets. Malgré l'absence de locaux (lits, infrastructures) délimités du CIC, les activités sont organisées de manière cohérente dans un environnement identifié (DITEP/Département d'Oncologie médicale pour les hospitalisations ; salle de radiologie interventionnelle (pour les injections). Une grande partie des activités de recherche translationnelle est réalisée dans le LRTI (UMR INSERM 1015) avec la large implication de ses effectifs dont une personne spécifiquement en charge.

BIOOTHERIS a une forte capacité d'interaction avec d'autres structures de l'IGR pour les compétences qui lui sont indispensables : i) CRB (conservation des échantillons biologiques), ii) Oncostat (conception/méthodologie des essais cliniques), iii) équipe Nikolaiev (génomique et transcriptomique) ou externe (laboratoire BioMaps - imagerie fonctionnelle).

Pour l'important aspect des analyses tissulaires, la succession du sénior expérimenté, qui a joué un rôle très important dans cette recherche, doit être assurée.

Les interactions avec d'autres établissements de soin, AP-HP ou non (Kremlin-Bicêtre et Paul Brousse ; Marie Lanelongue) contribuent à la prise en charge des effets indésirables liés à l'IT.

BIOOTHERIS fait preuve d'une très bonne capacité à générer des ressources financières externes pour conduire des activités de recherche (industriels, associations caritatives, appels à projets scientifiques).

Au total, les ressources de BIOOTHERIS ont une très bonne dynamique en cohérence avec les objectifs.

Le comité considère que la succession de responsabilité est justifiée (charge de travail en rapport avec l'obtention d'un RHU), et bien assurée.

Appréciation sur les objectifs scientifiques du CIC

Le positionnement scientifique est excellent avec des objectifs très bien délimités et innovants, se focalisant sur l'IT ; ils paraissent s'inscrire en cohérence avec la stratégie scientifique de l'IGR, mais cela mériterait d'être bien explicité par écrit ; et ils contribuent significativement à l'amélioration des soins. Ils s'appuient totalement sur les départements médicaux et laboratoires de l'IGR, permettant un authentique continuum recherche translationnelle et clinique.

La base est l'injection intra-tumorale, sous guidage radiologique, de biothérapies pour générer une immuno-stimulation in situ (« in situ vaccination »). Pour ce qui concerne les essais cliniques, le comité relève une forte capacité d'innovation dans un périmètre visible et focalisé avec des essais de phase 1, de première administration chez l'être humain. Des analyses ancillaires sont systématiquement associées avec un large spectre d'outils (cytométrie multiparamétrique, mesures de cytokines multiplex, etc.) avec les biopsies tumorales collectées de façon longitudinale, afin d'évaluer les mécanismes de la réponse immune intra-tumorale et son évolution sous traitement et d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement. Les aspects translationnels fournissent une valeur ajoutée indéniable à la recherche clinique.

Appréciation sur le fonctionnement du CIC

Les éléments de structuration propres sont trop peu délimités ; mais le fonctionnement et l'organisation reposent sur la mise en synergie de différentes entités de l'IGR (vide supra) en pleine cohérence avec les objectifs. La recherche translationnelle et la formation des étudiants en Master et thèse impliquent le LRTI (UMR INSERM 1015). Le coordonnateur sortant, enseignant-chercheur en immunologie clinique, praticien immuno-oncologue, est vice-président de la société française d'Immuno-Thérapie des Cancers et a localement comme autre responsabilité celle du LRTI de l'UMR INSERM 1015.

La gouvernance s'exerce lors des RCP hebdomadaires d'IT : ce fonctionnement authentiquement intégré est jugé par les acteurs le plus efficient et se substituerait à un comité de direction dédié. Avec la montée en charge des activités, la mise en place d'un comité de direction dédié serait néanmoins à considérer pour le pilotage et la réflexion sur la stratégie scientifique, parallèlement aux modalités de fonctionnement. Les décisions stratégiques concernent essentiellement le choix des essais et l'étude de leur faisabilité avec l'avis décisionnaire de l'équipe y compris ARC. Pour les essais académiques, les études ancillaires impliquent l'équipe de méthodologistes et de promotion du sponsor de l'étude, et l'équipe scientifique. L'unité de radiologie interventionnelle (au nom de T. de Baère) a été certifiée comme lieu de recherche précoce (LRIPH) par l'ARS en 2022 pour cette activité spécifique d'essais cliniques de phase précoce, de première administration chez l'être humain par voie intra-tumorale.

L'organisation opérationnelle a été bien clarifiée avec la décision de réaliser toutes les injections intra-tumorales (guidages scannographiques et/ou échographiques) au sein de l'unité de radiologie interventionnelle ; la structuration de la prise en charge a été améliorée en amont (préparation de l'intervention avec le patient, évaluation du stress, prémédication), pendant le geste (monitoring de la douleur pour amélioration des procédures suivantes), et après le geste (suivi de la douleur et du stress post intervention) en recrutant deux infirmières dédiées, hélas non durables (difficulté à pourvoir les postes de façon pérenne).

1/ Le CIC possède des ressources adaptées à son programme scientifique et à son environnement de recherche.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le comité relève les points forts suivants : la réunion d'experts hospitalo-universitaires du domaine et personnes impliquées issues des effectifs médicaux et de soutien à la recherche (ARC, CP) de l'IGR et Paris Saclay ; des liens forts avec les services/départements/laboratoire de l'institut qui constituent les compétences nécessaires ; des collaborations avec des équipes (oncostat, biomaps) apportant expertise en génomique, imagerie fonctionnelle, méthodologie des essais cliniques ; le lien avec les équipes de recherche et le plateau technique d'expérimentation animale (CEA) ; l'obtention d'un programme RHU ; la recherche clinique et translationnelle effectuée au LRTI (UMR INSERM), financée par projets académiques et des collaborations industrielles.

Le transfert de responsabilité vers un enseignant-chercheur radiologue interventionnel, jeune mais déjà aguerri et rompu à la recherche clinique, est cohérent avec la place grandissante de la radiologie interventionnelle en oncologie, l'importance de l'expertise de l'équipe de l'IGR, avec ses moyens techniques de pointe, nécessaires notamment pour les injections dans des sites profonds. La radiologie interventionnelle de l'IGR est très bien intégrée dans les soins prodigués quotidiennement à l'IGR.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité relève les points faibles suivants : le non remplacement de postes d'infirmières accompagnant l'activité d'injection intra-tumorale ; l'absence de personne en charge de la qualité ainsi que le départ d'un sénior oncologue.

De manière générale, des ressources humaines accrues permettraient d'accompagner la forte dynamique d'innovation et aussi de structurer des éléments de pilotage spécifique ou un système de management de la qualité aujourd'hui inexistant et rendant le périmètre propre du CIC clairement identifiable.

L'autonomie de BLOTHERIS et son intégration dans la structuration globale de la recherche clinique au sein de l'IGR sont assez peu visibles et devraient être mieux définies pour accroître la dynamique de BLOTHERIS et assurer une bonne adéquation de ces ressources à ses objectifs. De même, les moyens alloués par l'IGR à la seule structure de recherche clinique de l'IGR qui a reçu un label INSERM devraient être à la hauteur des enjeux, des

efforts, et de la reconnaissance INSERM, et être transparents. Le comité regrette que pendant la visite d'évaluation, la direction de l'IGR ait été très discrète.

2/ Le CIC s'est assigné des objectifs scientifiques réalistes, y compris dans la dimension prospective de sa politique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'expertise en radiologie interventionnelle et les données scientifiques générées en amont par le responsable rendent tout à fait réalistes les objectifs scientifiques affichés pour développer des vaccins in situ.

Les compétences du LRTI permettent de coupler ces essais cliniques à des analyses translationnelles, qui ont déjà mené à la mise en évidence de biomarqueurs de réponse aux traitements d'IT, ayant été brevetés.

Les Interactions étroites avec partenaires industriels rendent possible l'innovation technologique (formulation d'anticorps, dispositif d'injection) et thérapeutique (ADC anti-CTLA-4, Tiglanol Tiglate). □

Points faibles et risques liés au contexte

Pas de point faible identifié.

3/ Le fonctionnement du CIC est conforme aux réglementations en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement durable et de protection du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le respect des réglementations en matière de ressources humaines, prévention des risques, protection du patrimoine scientifique et de développement durable sont traités à l'échelle de l'IGR ce qui paraît adapté puisque tous les personnels de BIOTHERIS dépendent de l'IGR.

Points faibles et risques liés au contexte

Pas de risque identifié.

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité

Le comité estime que l'attractivité est dans l'ensemble très bonne, attestée par la croissance de l'accueil d'étudiants en Master et thèse de doctorat (quatre, de 2020 à 2024), la participation, invitée ou non, à de nombreux congrès à l'échelle internationale, et l'obtention de financements très significatifs.

Celle pour des post-doctorants reste faible mais la publication à venir des résultats des travaux ancillaires des essais académiques devrait la rehausser.

1/ Le CIC est attractif par son rayonnement scientifique et contribue à la construction de l'espace européen de la recherche.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le nombre d'invitations des membres du CIC à présenter leurs travaux dans des congrès internationaux est très important, de manière soutenue (12 invitations dans des congrès internationaux (générant 27 communications internationales).

Les membres du CIC participent à l'organisation de congrès internationaux (SITC, ESMO), et aux comités scientifiques d'organisation de manifestations scientifiques dédiées à l'immunothérapie intratumorale.

Les chercheurs ont des responsabilités éditoriales (European Journal of Cancer, CardioVascular and Interventional Radiology).

Le coordonnateur a une activité d'expertise scientifique à l'échelle nationale (INCa, Ligue contre le Cancer, Société française des Cancers de l'Enfant (SFCE), Paris Saclay Cancer Cluster (PSCC)), européenne (Université de VRIJE, Bruxelles), et internationale (USA : MSKCC, New York ; Mount Sinai, New York ; Stanford University).

Le coordonnateur participe à divers comités de pilotage de la recherche à l'échelle européenne et internationale.

Des chercheurs sont membres des sociétés savantes internationales du domaine (SITC, ASCO, ESMO, EATI, AACR).

Les membres du CIC ont développé des collaborations sur la thématique « immunothérapie intra-tumorale » avec un impressionnant réseau d'experts internationaux (I. Melero (Espagne), K. Harrington (RU), B. Neyns (RU), J-F. Baurain (Belgique), T. de Gruijl (Pays-Bas), G. Coukos (Suisse), N. Bhardwaj (USA), A. Dlab (USA), R. Sheth (USA), S. Solomon (USA), R. Leidner (USA).

Le succès récent (2023) au programme investissement d'avenir France 2030 (RHU REMISSION) témoigne de l'excellence du projet et va renforcer la visibilité et la reconnaissance du CIC.

Points faibles et risques liés au contexte

L'attractivité de l'activité de recherche clinique pour des post-doctorants reste faible malgré l'appartenance à des réseaux internationaux. La publication à venir des résultats des travaux ancillaires des essais académiques devrait la rehausser.

2/ Le CIC est attractif par la qualité de sa politique d'accueil des personnels.

Points forts et possibilités liées au contexte

BIOOTHERIS a accueilli quatre Masters d'origine très variée (étudiant en médecine syrien, ingénieur, médecin radiologue, interne imagerie médicale) pour les former à la recherche, en lien avec l'implication des acteurs dans diverses formations (Master, DIU, Master class, etc.) qui permet d'avoir un vivier de nouveaux étudiants.

La poursuite en thèse de trois d'entre eux montre la capacité d'attirer à la recherche clinique et ancillaire dans le domaine de l'immuno-oncologie, et contribue à la formation de la prochaine génération de chercheurs dans ce domaine.

Les post-doctorants travaillant dans le LRTI de l'UMR sont très motivés par BIOOTHERIS pour s'impliquer dans les analyses ancillaires.

BIOOTHERIS démontre sa capacité à faire monter en compétence le personnel par des formations dans le cadre de leurs fonctions (alternance EPHE, DIUO, DUERTECC, cytométrie spectrale).

Points faibles et risques liés au contexte

La pérennisation du personnel propre s'est trouvée compromise, ce qui a rendu les ressources opérationnelles fragiles (deux infirmières dédiées ont quitté leur fonction faute de conditions salariales attractives).

Le recrutement d'un qualicien fait partie des priorités mais n'a pas encore été concrétisé.

3/ Le CIC est attractif par la reconnaissance que lui confèrent ses succès à des appels à projets compétitifs.

Points forts et possibilités liées au contexte

BIOOTHERIS a été lauréat du projet Investissement d'Avenir 2030 (RHU REMISSION) attestant la reconnaissance par l'ANR à l'échelon national.

BIOOTHERIS a postulé à l'AAP « Horizon Europe Framework Program » (RepurVax) et reçu une bonne évaluation même si le projet n'a finalement pas obtenu le financement.

BIOOTHERIS a permis comme PI le lancement d'essais cliniques académiques d'IT (n=4, 85 patients inclus sur la période de-référence) sur un total de 27 essais cliniques réalisés incluant environ 350 patients. Les essais cliniques académiques sont financés par des appels à projets institutionnels locaux (par ex. fondation IGR).

Points faibles et risques liés au contexte

Malgré une très bonne visibilité nationale et internationale, le succès à des à appels d'offres de l'Union européenne ou de fonds internationaux ne s'est pas concrétisé.

Le comité note un manque de financements académiques de type PHRC, PRTK, qui sont insuffisamment sollicités.

4/ Le CIC est attractif par la qualité de ses équipements de pointe et de ses compétences.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les compétences et équipements de pointe de l'IGR sont largement disponibles et font que BIOOTHERIS a une forte attractivité pour des essais cliniques à promotion industrielle (n=23 essais réalisés). Parmi ces atouts figurent :

- L'unité de radiologie interventionnelle certifiée comme lieu de recherche précoce (LRIPH) par l'ARS en 2022 pour essais précoces « first in human » par voie intra-tumorale.
- Les compétences reconnues dans les thérapeutiques avec injections intra-tumorales (équipe impliquée dans la rédaction des recommandations thérapeutiques et méthodologiques internationales (n=4) avec participations à des conférences de consensus internationales (n=2).
- Des équipements de pointe en radiologie interventionnelle (angiographie robotisée 3D, scanner multi-détecteurs avec AI embarquée).
- Les compétences et outils hautement spécialisés (MSD, ELLA, Cytomètre spectral) □apportés par le LRTI, qui confèrent une valeur ajoutée translationnelle aux essais cliniques.

BIOOTHERIS collabore avec la plateforme de bio-informatique de l'IGR et l'équipe de S. Nikolaiev (Bioinformatique, WES, RNAseq), et l'unité Oncostat pour le montage des essais cliniques.

Les profils MD/PhD de l'équipe apportent l'expertise requise à l'intégration des données cliniques et biologiques et la valorisation des essais cliniques académiques.

BIOOTHERIS bénéficie d'un environnement favorable à la conception et la mise en œuvre □de projets innovants grâce à l'appui du CRB, des méthodologistes et statisticiens de l'IGR. □

Points faibles et risques liés au contexte

Ni point faible ni risque identifié.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique du CIC

Le comité estime que la production scientifique d'un point de vue quantitatif est très bonne en regard des ressources humaines allouées (48 publications). D'un point de vue qualitatif, le niveau est très bon voire excellent en cohérence avec le leadership et l'expertise de l'équipe. Les projets d'envergure (tel que le RHU) en cours, le caractère très innovant et porteur de la thématique, et la participation plus nombreuse d'étudiants en doctorat/post-doctorat devraient permettre de maintenir et même d'accroître encore cette production scientifique dynamique et fortement contributive. Les publications impliquent de manière satisfaisante tous les acteurs et couvrent sans déséquilibre majeur les différents thèmes d'activités.

1/ La production scientifique du CIC satisfait à des critères de qualité.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les membres de BIOTHERIS sont très dynamiques dans la présentation de leurs travaux dans de nombreux congrès internationaux (n=25) par les différents acteurs du CIC.

Le comité note des publications et de recommandations thérapeutiques dans des périodiques de haut niveau avec signature en « PDC » ou en collaboration avec des partenaires internationaux.

Les contributions scientifiques sont de grande qualité avec 23 publications dans des périodiques de référence du domaine (dont Nat Rev Clin Oncol, Annal Oncol, JTC, Cancer Discov, JCI, etc.) La production est bien répartie entre les axes thématiques (biothérapie, mécanistique, innovation technologique, innovation thérapeutique).

Les travaux des doctorants ne sont pas encore suffisamment matures pour être publiés mais deux manuscrits sont en cours de finalisation.

BIOTHERIS (CIC) est cité comme affiliation dans toutes les publications issues de travaux auxquels il est associé et son leadership est visible.

Les publications montrent sa capacité à développer des collaborations internationales et s'intégrer dans des réseaux d'expert identifiés sur la thématique IT.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité note une diminution de la production scientifique au cours des cinq dernières années. Cette diminution peut s'expliquer par divers facteurs : i) Covid ; ii) année sabbatique du coordonnateur aux USA ; iii) départ d'un oncologue ; iv) difficultés de recrutement, réorganisation et changements de politique interne.

Les publications vétérinaires, relevant de l'aspect translationnel, sont difficiles à valoriser.

2/ La production scientifique est proportionnée au potentiel de recherche du CIC et répartie entre ses personnels.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les interventions invitées ou obtenues dans les congrès nationaux et internationaux sont nombreuses et bien réparties entre les membres (SC=3 ; LT=5 ; AM=8 ; TdB=11).

Les publications impliquant chacun des membres sont en nombre conséquent.

Points faibles et risques liés au contexte

Ni point faible ni risque identifié.

3/ La production scientifique du CIC respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les données générées sont partagées en interne et conservées sur serveur sécurisé.

Les résultats des essais cliniques sont disséminés au plus vite par des publications en open-access avec une politique d'accès aux données explicite.

BIOTHERIS est compliant aux chartes d'intégrité scientifique de l'IGR, de l'INSERM et de l'Université Paris Saclay.

Tous les essais cliniques réalisés dont sont issues les publications sont en conformité avec les Good Clinical Practices, après aval d'un CPP et après signature d'un consentement éclairé. Ces essais sont déclarés sur EUDRACT et clinicaltrials.gov.

Points faibles et risques liés au contexte

Ni point faible ni risque identifié.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche du CIC dans la société

Le comité estime que les interactions académiques, le développement des produits à destination du monde économique, et le partage des connaissances avec le grand public sont satisfaisants. Il regrette l'absence de communication dans les médias au sujet l'IT.

1/ Le CIC se distingue par la qualité de ses interactions non-académiques.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les partenariats avec des industriels (MSD, J&J) sont durables, en faisant partie de leur Advisory Board.

L'acquisition de matériel de guidage endoscopique est en cours de discussion avec les partenaires industriels pour augmenter l'accès à l'ensemble des tumeurs.

Des stagiaires issus de l'industrie pharmaceutique sont accueillis dans le cadre du DIU d'Immuno-oncologie (DIUO).

Des lycéens sont accueillis pour des stages de formation à la recherche.

BIOOTHERIS est impliqué dans la formation en recherche en soins infirmiers pour évaluation de l'amélioration des prises en charge de la douleur et du stress et des soins locaux pour les cicatrisations lors de nécrose de tumeurs superficielles.

Points faibles et risques liés au contexte

Ni point faible ni risque identifié.

2/ Le CIC développe des produits à destination du monde socio-économique.

Points forts et possibilités liées au contexte

BIOOTHERIS montre une capacité d'innovation et de valorisation avec le dépôt de quatre brevets :

- deux brevets de biomarqueurs prédictifs de réponse aux immunothérapies ;
- un brevet de formulation de libération prolongée d'Ac thérapeutiques dans des nanoparticules ;
- un brevet sur target-Ab-ADC.

Le comité encourage à l'élaboration de projets de création de jeunes entreprises et à l'octroi de licence valorisant le brevet immune target ADC.

Le comité relève que BIOOTHERIS participe à la rédaction des recommandations méthodologiques concernant l'IT intra-tumorale.

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité incite à déployer des d'efforts pour sensibiliser les pouvoirs publics et le monde socio-économique aux avancées récentes de l'immunothérapie intra-tumorale et de son importance dans la prise en charge des patients.

3/ Le CIC partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le comité note la réalisation d'un film pour présenter les activités du CIC (non encore disponible).

Points faibles et risques liés au contexte

Le comité considère que l'absence de communication dans les médias au sujet l'IT est regrettable.

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DU CIC

Le comité considère que BIOTHERIS est un authentique CIC, très spécifique et pointu, occupant une place majeure dans un créneau porteur de l'oncologie, mais insuffisamment individualisé et mis en valeur au sein de l'IGR. La vision prospective manque de précision (cibler les cancers pour lesquels cette approche est particulièrement justifiée) et peut-être aussi d'ambition, et l'environnement doit augmenter les moyens dédiés pour faire en sorte que dans un avenir pas trop lointain des projets aboutissent, apportent des éléments convaincants d'efficacité, et permettent un plein déploiement de cette approche. Se reporter aussi aux recommandations ci-dessous.

RECOMMANDATIONS AU CIC

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation du CIC

Le comité reconnaît que les objectifs et le positionnement unique de BIOTHERIS en IT sont parfaitement identifiés et pleinement justifiés dans l'environnement national et international. Il recommande d'explorer les pistes d'amélioration suivantes :

- pour les activités de recherche clinique, identifier et prioriser les contextes cliniques dans lesquels les IT pourraient avoir le plus d'impact dans un avenir proche dans la prise en charge des patients : priorisation des molécules pour lesquelles les administrations systémiques sont limitantes, des cancers pour lesquels le bénéfice de l'IT par ICP en systémique n'est pas avéré, du timing de l'IT (néoadjuvant/localement avancé) ;
- pour l'aspect translationnel, renforcer les approches expérimentales précliniques à mener dans les structures adaptées dans ces axes pour favoriser le développement des essais académiques portés par BIOTHERIS.

Le comité insiste pour que l'attention soit portée par l'IGR à la consolidation des ressources humaines indispensables pour relever les défis associés à l'essor des IT cellulaires administrées en intra-tumoral.

Le fonctionnement doit être bien plus individualisé et lisible au sein de l'IGR. L'introduction d'éléments plus formels pour individualiser le pilotage de BIOTHERIS au sein de l'IGR (y compris l'UMR qui y est localisée) est souhaitable (exemple : un comité stratégique annuel avec compte-rendu circonstancié).

Une optimisation des moyens dédiés au recueil, à la centralisation et à la gestion des données cliniques, biologiques et d'imagerie générées dans le cadre des essais cliniques, et leur articulation avec les outils performants de l'IGR et sa stratégie globale (par exemple, entrepôt de données de santé) est très souhaitable pour exploiter pleinement le potentiel de valorisation : nouveaux biomarqueurs ; nouvelles cibles thérapeutiques.

Une identification minimale de locaux propres est nécessaire.

BIOTHERIS pourrait accroître ses interactions avec le Paris Saclay Cancer Cluster, notamment pour optimiser ses actions de valorisation.

Le comité souhaite insister sur le point suivant : un CIC comme celui situé à l'IGR a besoin d'un environnement lisible et pérenne ; il incombe donc aux tutelles, et autres structures concernées (INCa, etc.) de dégager un plan pour la recherche clinique en oncologie en Île-de-France, en ne séparant pas Paris du reste de la région.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Le comité encourage à la poursuite de l'accueil d'étudiants en recherche. Il convient de préciser si cet accueil est propre au CIC ou partagé (?) avec les laboratoires partenaires, par ex. LRTI.

L'attractivité pour des post-doctorants doit être renforcée.

Il est capital d'assurer la pérennisation du personnel propre. Des moyens doivent être imaginés pour que l'attractivité des postes d'infirmière - infirmiers permette recrutement et stabilité (deux postes au moins nécessaires).

Le recrutement d'un qualitatif doit être effectué sans retard. L'IGR doit mieux contribuer à ce que ces objectifs puissent être atteints.

Les appels d'offres de l'Union européenne ou de fonds internationaux doivent continuer à être pris en considération pour s'efforcer d'y répondre mieux, avec un plan pour tirer les leçons des échecs subis jusqu'à présent. Le comité recommande la recherche active de financements académiques de type PHRC, PRTK. Un renforcement de l'équipe de chercheurs aiderait à ce que ces efforts soient couronnés de succès.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le comité encourage à ce que le nombre, la diversité et la qualité de la production scientifique, qui attestent du caractère innovant, authentiquement translationnel, des activités de recherche clinique, soient maintenus.

Les effectifs modestes de l'équipe actuelle au regard des enjeux et ambitions de l'IT constituent un point de fragilité à prendre pleinement en considération pour maintenir l'expertise de BIOTHERIS dans cette thématique et soutenir le développement d'une telle recherche académique innovante.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

BIOTHERIS pourrait accroître ses interactions avec le Paris Saclay Cancer Cluster, pour optimiser ses actions de valorisation.

Le comité encourage à communiquer dans les médias au sujet l'IT, et à sensibiliser les pouvoirs publics aux avancées récentes de l'IT et de son importance dans la prise en charge des patients.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE :

Début : 22 octobre 2024 à 7h00

Fin : 22 octobre 2024 à 17h00

Entretiens réalisés en présentiel + un expert en distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS

Entretiens réalisés sur place sauf :

- Gilles Piana, expert, en distanciel, et le matin seulement
- Fabrice André, en visio

07:00 - 08:15	Comité en huis clos (au petit-déjeuner)
09:00 - 09:15	Présentation de la journée et des membres
09:15 - 10:30	Présentation de la stratégie scientifique et rapport d'activité de l'unité actuelle (45' de présentation + 15' de discussions)
10:30 - 12:00	Présentation de la stratégie scientifique et rapport d'activité de la future unité (45' de présentation + 15' de discussions) - en présence d'Eric Deutsch
12:00 - 12:45	Visite du Bloc opératoire de Radiologie Interventionnelle (virtuelle), du département du DITEP, du laboratoire LRTI (UMR INSERM)
12:45 - 13:30	Déjeuner de travail avec A. Marabelle et L. Tselikas
14:30 - 15:00	Fabrice André, Directeur de la Recherche (visio) et représentantes de l'Inserm
15:00 - 16:00	Entretien avec le personnel d'appui : Sandrine Susini (BIOTHERIS) et du LRTI
16:00 - 17:00	Comité en huis clos

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

Très bonne organisation pour la logistique, excellent accueil, très bonne ambiance de travail entre pairs.

Le dîner la veille avec les deux responsables a permis de bien faire connaissance et déjà d'aborder des thèmes, et de finaliser la visite du lendemain.

Le comité a eu sa première réunion à huis clos lors du petit-déjeuner de travail à l'hôtel, de 7 heures à 8h15.

L'absence de représentants de la DGOS est regrettable.

Le comité considère que l'accompagnement du CIC par la direction de l'IGR pourrait être plus visible, notamment il n'y a pas eu de représentant en présentiel pendant la journée.

Un membre de l'université a pu assister à la réunion du matin mais sur sollicitation de l'équipe auditrice (non prévu au préalable, un confrère de radiothérapie également membre de l'université a pu se rendre disponible).

Ce type de visite évaluative requiert un certain degré de formalisme, favorisant une qualité du travail à la hauteur de l'équipe visitée.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Pôle Recherche Clinique
8 rue de la Croix Jarry – 75013 Paris
Affaire suivie par : Samia DEGHMOUN
Tél : 01 44 23 61 04
samia.deghmoun@inserm.fr

Département d'évaluation de la
recherche HCERES

Nos réf. ISP/PRC/SD/HE/2025-07

Paris, le 22 mai 2025

Objet : Retour des observations sur le rapport d'évaluation - **DER-PUR260025349 - CIC -
Biothérapie - IGR** .

Madame, Monsieur,

C'est avec intérêt que nous avons pris connaissance du pré-rapport d'évaluation du Centre d'investigation clinique de l'Institut Gustave Roussy (IGR), et nous souhaitons remercier l'ensemble des membres du comité de visite en charge de l'évaluation.

Nous n'avons à ce stade pas de remarques. Les rapports définitifs qui constituent des outils indispensables pour les tutelles seront utilisés lors des phases d'arbitrage, pour émettre des recommandations aux CIC et/ou mettre en place les accompagnements et les actions adaptées en termes de stratégie scientifique et organisationnelle.

Je vous prie de recevoir, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations.



Pr Jean-Jacques KILADJIAN
Responsable du Pôle Recherche Clinique

Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles

Évaluation des unités de recherche

Évaluation des formations

Évaluation des organismes nationaux de recherche

Évaluation et accréditation internationales



19 rue Poissonnière
75002 Paris, France
+33 1 89 97 44 00

