Accord de consortium

PERFUSE

Chirurgie Ultrasonore Personnalisée du Cancer de Prostate Localisé

ENTRE

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1,

Etablissement Public à Caractère Scientifique, Culturel et Professionnel, dont le siège social est situé 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne, N° SIRET 196 917 744 00019, code APE 8542Z, représentée par Monsieur Frédéric FLEURY, son Président,

CI-APRES DESIGNEE PAR « UCBL »

ET

LES HOSPICES CIVILS DE LYON,

Etablissement Public de Santé, dont le siège social est situé 3 Quai des Célestins, 69002 Lyon, N° SIRET 266 900 273 00019, représentés par Madame Catherine GEINDRE, en qualité de Directrice Générale.

CI-APRES DESIGNEE PAR « HCL »

ET

LE CENTRE LEON BERARD,

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer situé 28 rue Laennec, 69373 LYON CEDEX 08, Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif en vertu de l'article L.6162-1 du code de la santé publique issu de la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 ; code SIRET 779 924 133 00019, code FINESS : établissement 690 000 880, Code APE 8610Z, représenté par son Directeur Général le Professeur Jean-Yves BLAY,

CI-APRES DESIGNE PAR « CLB »

ET

L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE LYON,

Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel dont le siège est au 20 avenue Albert Einstein, 69621 Villeurbanne cedex, numéro SIRET 196 901 920 00013, représenté par Monsieur Eric MAURINCOMME, agissant en qualité de Directeur,

CI-APRES DESIGNE PAR « INSA Lyon »

L'INSA Lyon ayant donné mandat à l'UCBL pour la négociation et la signature du présent accord de consortium le 11 juillet 2018.

ET

Le CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE,

Etablissement Public à Caractère Scientifique et Technologique, dont le siège est 3-5 rue Michel Ange, 75794 PARIS CEDEX 16, n° SIREN 180 089 013, code APE 7219 Z, représenté par son Président Monsieur Antoine PETIT, lequel a délégué sa signature pour le présent contrat à Monsieur Frédéric FAURE, Délégué Régional Rhône-Auvergne, 2 avenue Albert Einstein, BP 61335, 69609 Villeurbanne Cedex,

CI-APRES DESIGNE PAR « CNRS »

Le CNRS ayant donné mandat à l'UCBL pour la négociation et la signature du présent accord de consortium le 11 juillet 2018.

ET

L'INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE,

Établissement Public à Caractère Scientifique et Technologique, N° SIRET 180 03 60 48 000 15, dont le siège est au 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, représenté par son Président Directeur Général le Professeur Yves LEVY et par délégation Monsieur Dominique PELLA, Délégué Régional de la Délégation Régionale Rhône-Alpes auvergne, Centre Hospitalier le Vinatier, 95 boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex,

CI-APRES DESIGNEE PAR « Inserm »

L'Inserm ayant donné mandat à l'UCBL pour la négociation et la signature du présent accord de consortium le 13 février 2017.

ET

L'UNIVERSITE JEAN MONNET SAINT-ETIENNE,

Etablissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel dont le siège est situé 10 rue Tréfilerie, CS 82301, 42023 Saint-Etienne Cedex 2, n° SIREN 194 210 951 00423, code APE 8542Z, représentée par sa Présidente, Madame Michèle COTTIER,

CI-APRES DESIGNE PAR « UJM »

L'UJM ayant donné mandat à l'UCBL pour la négociation et la signature du présent accord de consortium le 16 janvier 2018.

L'UCBL, l'Inserm et le CLB agissant conjointement dans le cadre de l'Unité Mixte de Recherche «Laboratoire Thérapies et Applications Ultrasonores (**LABTAU**)» Inserm U 1032 dirigé par Monsieur Cyril LAFON.

Le CLB, l'UCBL, l'Inserm et le CNRS agissant en leurs noms et pour la mise en œuvre des activités du «Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL)», Inserm U 1052/CNRS UMR 5286, dirigé par Monsieur Alain PUISIEUX.

L'UCBL, le CNRS, l'INSA Lyon, l'UJM et l'Inserm agissant en leurs noms et pour la mise en œuvre des activités du « Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (**CREATIS**) » UMR5220 / Inserm U1206, dirigé par Monsieur Olivier BEUF.

Les HCL agissant au titre de l'employeur de Sébastien CROUZET, Praticien-Hospitalier au service d'urologie et de chirurgie de la transplantation de l'hôpital Edouard Herriot et Professeur des universités à l'UCBL, affecté au LABTAU.

ET

La SOCIETE VERMON,

Société Anonyme, dont le siège social est situé 180 rue du Général Renault, 37000 Tours, n° SIREN 329 310 395, code APE 2651B, représentée par son Vice Président Recherche et Technologie, An NGUYEN-DINH.

CI-APRES DESIGNE PAR « VERMON »

ET

La SOCIETE EDAP TMS France SAS,

Société par Actions Simplifiée à associé unique, dont le siège social est situé 4 rue du Dauphiné, 69120 Vaulx-en-Velin, n° SIREN 394 804 447, code APE 3250A, représentée par Monsieur Marc OCZACHOWSKI, son Président,

CI-APRES DESIGNE PAR « EDAP TMS »

L'UCBL, les HCL, l'Inserm, le CNRS, le CLB, l'INSA Lyon et l'UJM étant ci-après désignés, individuellement par « **Etablissement** » et collectivement par les « **Etablissements** ».

L'UCBL, les HCL, l'Inserm, le CNRS, le CLB, l'INSA Lyon, l'UJM, VERMON et EDAP TMS sont ciaprès désignés individuellement par une « **Partie** » et collectivement par les « **Parties** ».

ETANT PREALABLEMENT RAPPELE QUE:

- Les Parties disposent chacune d'une expérience et de compétences avérées et susceptibles d'être utilisées dans le domaine du traitement des cancers de la prostate par ultrasons.
- Compte tenu de leur complémentarité, les Parties se sont réunies en vue de solliciter le soutien financier de l'Agence Nationale de la Recherche au titre de l'appel à projets « Recherche hospitalo-universitaire en santé» en vue de réaliser le projet «Chirurgie Ultrasonore Personnalisée du Cancer de Prostate Localisé», ci-après désigné par le « Projet ».

Consortium PERFUSE 3/42 RHU3 - 2017

L'Agence Nationale de la Recherche a retenu le Projet proposé par les Parties et a conclu avec l'UCBL, Etablissement Coordinateur, tel que ces termes sont définis ci-après, une convention attributive de préfinancement » N° ANR-17-RHUS-0006 notifiée le 23 novembre 2017à l'UCBL (ci-après la Convention). Cette Convention est jointe en annexe 1. Cette Convention précise que l'UCBL, en qualité d'Etablissement Coordinateur, sera récipiendaire de la totalité du financement ANR accordé pour la réalisation du Projet et qu'elle devra reverser aux Parties du Projet, tel que ces termes sont définis ci-après, leur part de ce financement, sous réserve de l'encaissement effectif du financement reçu de l'ANR.

- Cette Convention définit également les engagements de l'Etablissement Coordinateur (tel que ces termes sont définis ci-après) et des Parties du Projet en termes de production de livrables et d'obligations pour permettre la vérification du Projet par l'ANR.
- Cette Convention implique la mise en place d'un accord de consortium (ci-après l'« Accord ») entre les Partenaires du Projet, définissant notamment :
 - ✓ La répartition des tâches, des moyens humains et financiers et des livrables,
 - ✓ Le partage des droits de propriété intellectuelle des résultats obtenus dans le cadre du Projet,
 - ✓ La valorisation des résultats du Projet,
 - ✓ Le régime de publication / diffusion des résultats.

Les Parties entendent désormais fixer entre elles les modalités relatives à l'exécution du Projet ainsi que leurs droits et obligations respectifs en résultant.

IL EST CONVENU DE CE QUI SUIT :

Article 1 : Définitions

Dans le présent Accord, les termes suivants commençant par une lettre majuscule, tant au singulier qu'au pluriel, auront les significations respectives suivantes :

- Accord : le présent accord de consortium et ses annexes ainsi que ses avenants éventuels.
- ANR : l'Agence Nationale de la Recherche, financeur du Projet.
- Autorisation: Désigne (1) l'ensemble des avis et autorisations délivrés par l'Autorité Compétente préalablement à la réalisation de la Part de Travaux ou du Projet et dont l'obtention est nécessaire à la mise en œuvre de la Part de Travaux ou du Projet, ainsi que (2) les déclarations et plus généralement l'ensemble des formalités devant être effectuées avant la mise en œuvre de la Part de Travaux ou du Projet.
- Autorité compétente: Désigne, non limitativement, l'ensemble des agences, services, ministères auprès desquels des formalités doivent être accomplies préalablement à la réalisation du Projet conformément aux lois et règlements en vigueur afin notamment d'obtenir une Autorisation. En France, les autorités compétentes peuvent être notamment, selon la qualification juridique du Projet, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), le Comité de Protection des Personnes (CPP) la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).
- Brevet Nouveau : toute demande de brevet et brevet en découlant, issus des Résultats.
- Comité Institutionnel : l'organe décisionnel du Projet visé à l'article 5.3 de l'Accord.
- Comité Opérationnel : l'instance de pilotage du Projet visée à l'article 5.4 de l'Accord.
- Comité Scientifique Externe : l'organe consultatif visé à l'article 5.5 de l'Accord.
- Connaissances Propres: toutes les informations et connaissances techniques et/ou scientifiques et/ou tout autre type d'informations, sous quelque forme qu'elles soient, brevetables ou non et/ou brevetées ou non, y compris les savoir-faire, les secrets de fabrique et secrets commerciaux, les logiciels (sous leur version code source et code objet),les données, les données brutes, les plans, schémas, dessins, formules ou tout autre type d'information, sous quelque forme qu'elle soit, brevetables ou non, et/ou brevetées ou non, et tous les droits en découlant (propriété intellectuelle, etc.) appartenant à une Partie ou détenue par elle avant la date d'entrée en vigueur de l'Accord ou développées par une Partie indépendamment de l'exécution des Travaux et sur lesquelles elle détient des droits d'utilisation lui permettant de mettre gratuitement ces Connaissances Propres à disposition des Parties pour mener à bien le Projet.

Consortium PERFUSE 4/42 RHU3 - 2017

Les Connaissances Propres des Parties à la date d'entrée en vigueur de l'Accord sont précisées à l'annexe 2 à l'Accord, laquelle pourra être complétée au cours de la réalisation du Projet. Cette modification des Connaissances Propres d'une Partie sera portée à la connaissance des autres Parties par courrier adressé en recommandé avec avis de réception par le Comité Opérationnel aux autres Parties. Cette modification ne nécessite pas la conclusion d'un avenant.

L'Etablissement Coordonnateur tient à jour la liste des Connaissances Propres au regard des correspondances des Parties et en informe dans les plus brefs délais l'ensemble des Parties.

• Domaine d'Exploitation :

Pour VERMON: Instrumentation ultrasonore (électronique, procédés, composants spécifiques) pour l'imagerie, la thérapie, le contrôle non destructif des matériaux et des procédés dans les marchés de la santé, de l'industrie, de l'Instrumentation scientifique et des équipements de recherche; ainsi que le domaine de la récupération d'énergie par effet piézoélectrique.

Pour EDAP TMS : Le traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés réalisés par les dispositifs actuels Ablatherm® et Focal One® ou les dispositifs à venir.

- **Données Brutes** : tout ou partie des données brutes, c'est-à-dire des données non traitées qui sont collectées et/ou générées dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine.
- **Données**: les données collectées dans le cadre du Projet ou antérieurement au Projet et Nécessaires à celui-ci. Ces Données peuvent être, sans que cette liste soit limitative, des données biologiques, cliniques, des images numérisées ou des Données à caractère personnel au sens de la loi n°78 17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ou tout autre texte la remplaçant. Les Données Brutes ne sont pas inclus dans cette définition.
- Etablissement Coordinateur : la Partie désignée à l'article 5.1 de l'Accord.
- **Etude** : Désigne la Part de Travaux relevant des dispositions de l'article L. 1121 1 et suivant du Code de la Santé Publique.
- Informations Confidentielles: toutes informations et/ou toutes données, de quelque nature (notamment technique et/ou scientifique), sous quelque forme (notamment tous documents, procédés, formules, échantillons, données, dessins, plans, savoir-faire, logiciels (en ce compris les codes source et codes objet), technologies, secrets de fabrique, inventions, prototypes et/ou outils, ainsi que toutes informations administratives, commerciales, juridiques, stratégiques, financières et de quelque nature qu'elles soient, et sur quelque support que ce soit, en rapport avec le Projet communiquées par une Partie (« la Partie Emettrice »)à une ou plusieurs autres Parties (« la Partie Réceptrice ») au titre de l'Accord et sous réserve que la Partie qui communique ait indiqué de manière claire et non équivoque leur caractère confidentiel ou dans le cas d'une communication orale, que la Partie qui communique ait fait connaître oralement leur caractère confidentiel au moment de la communication et ait confirmé par écrit ce caractère dans un délai de trente (30) jours. Il est précisé que les Informations Confidentielles incluent les Connaissances Propres et les Résultats Propres et ce, sans qu'il soit besoin pour la Partie Emettrice d'indiquer ce caractère confidentiel.
- Matériel Biologique désigne les éléments biologiques d'origine humaine collectés dans le cadre du Projet ou antérieurement au Projet et Nécessaires (tel que défini ci-dessous) à celui-ci.
- Matériel : désigne le matériel d'origine animale, les réactifs biologiques, y compris, le cas échéant, le Matériel Biologique ainsi que les dispositifs médicaux et leurs consommables nécessaires à la réalisation du Projet et les Données.
- **Nécessaire** : ce sans quoi, sans l'autorisation d'usage ou la licence d'exploitation d'une Connaissance Propre et/ou d'un Résultat accordée à une Partie par le(s) propriétaire(s) de cette Connaissance Propre et/ou de ce Résultat :
 - a) il serait impossible pour la Partie d'effectuer sa Part des Travaux, ou qui retarderait ces Travaux de manière significative ou exigerait des ressources (financières et/ou humaines) additionnelles significatives ; et/ou
 - b) l'exploitation par cette Partie d'un élément de ses Résultats serait techniquement ou légalement impossible.

Consortium PERFUSE 5/42 RHU3 - 2017

• Part des Travaux : ensemble des tâches incombant à une Partie dans la réalisation du Projet, la répartition des tâches étant détaillée dans l'annexe 1 jointe.

- **Projet** : PERFUSE Chirurgie Ultrasonore Personnalisée du Cancer de Prostate Localisé tel que décrit dans l'annexe 1 jointe.
- Responsable Scientifique et Technique : le représentant de l'Etablissement Coordinateur tel que défini à l'article 5.2 de l'Accord.
- **Résultats**: tous les résultats développés par une ou plusieurs Parties lors de la réalisation du Projet, protégeables ou non, et notamment toute information, connaissance, expérience, invention ou élément de savoir-faire protégé ou non (procédés, connaissance technique, secrets de fabrique, méthode, algorithme, spécification, donnée, concept d'outil, composante spécifique, plan, dessin, maquette, prototype, ...), tout logiciel, tout autre type d'information, quels que soient le support, la forme ou la nature, ainsi que tout titre et droit de propriété intellectuelle y afférents.

Les Résultats peuvent être Propres ou Conjoints.

- Constitue un Résultat Propre tout Résultat obtenu par une Partie sans le concours des autres Parties.
- Constitue un Résultat Conjoint tout Résultat obtenu conjointement par deux ou plusieurs Parties, sans que l'on puisse déterminer la part prééminente en termes d'activité inventive de l'une d'entre elles à l'obtention de ce Résultat et que la part de chaque Partie soit totalement indissociable.

Il est entendu entre les Parties que les Données Brutes provenant des personnes impliquées dans une Etude ainsi que le Matériel biologique prélevé dans le cadre de l'Etude sont considérés comme des Résultats Propres du Promoteur. De même, les Données techniques générées par les équipements utilisés (à savoir paramètres de traitement, trajectoires des transducteurs,) sont considérés comme des Résultats Propres des Parties les ayants produites.

- **Travaux** : les travaux menés par les Parties dans le cadre du Projet au titre de l'Accord et détaillés dans l'annexe 1 jointe.
- Workpackage (WP) : toute tâche planifiée dans le Projet et budgétée par les Parties. Certains Workpackages sont divisés en sous-tâches.

Article 2: Objet

L'Accord a pour objet :

- de définir les modalités d'exécution du Projet ;
- de fixer les règles de dévolution de propriété intellectuelle des Résultats ;
- de fixer les conditions générales d'accès aux Connaissances Propres Nécessaires en vue de la mise en œuvre des Travaux et de l'exploitation industrielle et commerciale des Résultats ;
- de fixer les conditions générales d'exploitation industrielle et commerciale des Connaissances Propres et des Résultats ;
- de fixer les règles en matière de confidentialité et de publication des Résultats.

Il est entendu entre les Parties que les modalités portant sur le déroulement des recherches impliquant la personne humaine seront définies dans un acte séparé entre les Parties concernées.

Article 3 : Nature de l'Accord

- **3.1** La nature juridique du groupement formé par les Parties au titre de l'Accord est celle d'un groupement temporaire sans personnalité morale. Les Parties déclarent que l'Accord ne peut en aucun cas être interprété ou considéré comme constituant un acte de société, *l'affectio societatis* est formellement exclu.
- **3.2** Aucune Partie ne peut agir comme mandataire ou agent d'une ou des autres et n'a le pouvoir d'engager ou de créer des engagements de quelque nature que ce soit à la charge d'une ou des autres Parties.

Consortium PERFUSE 6/42 RHU3 - 2017

Article 4 : Modalités d'exécution du Projet

4.1 Dispositions générales

La répartition des Travaux entre les Parties, ainsi que le calendrier de leurs réalisations sont définis en annexe 1 de l'Accord. Chaque Partie s'engage à mettre en œuvre les moyens dont elle a la libre disposition et nécessaires pour exécuter sa Part des Travaux.

Les Parties s'engagent à s'informer mutuellement sans délai de tout fait ou événement se rapportant au Projet dont elles auraient connaissance et qui présenterait un intérêt pour les autres Parties et pour la bonne fin du Projet. Cette communication se fera habituellement à l'occasion des réunions du Comité Opérationnel défini en article 5.4.

Aucune modification de la Part des Travaux d'une des Parties ne pourra intervenir sans son accord préalable.

Chaque Partie doit se montrer proactive et fournir dans les plus brefs délais au Responsable Scientifique et Technique, tous les éléments susceptibles d'avoir une influence importante sur l'exécution du Projet, par exemple difficulté technique, retard, etc.

Chaque Partie doit agir de bonne foi et avec honnêteté; en particulier, elle doit :

- se montrer coopérative lors des réunions,
- ne pas exploiter un savoir-faire / connaissance sans en avoir acquis le droit.

4.2 Echange de Matériel

Les Parties, pour les besoins du Projet, peuvent échanger du Matériel tel que prévu dans le Projet joint en Annexe 1 et dont la nature et les caractéristiques seront précisées dans les bordereaux de transfert en Annexes 3-A et 3-B.

Les Parties conviennent que les stipulations de l'article 4.2 s'appliquent entres elles en l'absence d'accord de transfert de Matériel ou de Données spécifique séparé.

Dans le cas où une Partie (la «Partie Emettrice»), transfèrerait du Matériel à une autre Partie (la «Partie Destinataire»), cette dernière s'engage à ce que tout ou partie du Matériel :

- Ne soit utilisé qu'aux seules fins de la conduite du Projet, à l'exclusion de toute autre application;
- Ne soit pas distribué à une tierce partie dans quelque but que ce soit ;
- s'agissant du Matériel Biologique, qu'il ne soit pas utilisé sur des sujets humains, notamment pour des essais cliniques ou à des fins de diagnostic faisant appel à des sujets humains sauf pour les besoins du Projet;
- Soit utilisé en accord avec les lois et réglementations applicables à ce type de Matériel, et ;
- Soit utilisé exclusivement dans les locaux de la Partie Destinataire et par les scientifiques travaillant dans les locaux de la Partie Destinataire ou sous sa responsabilité directe.

La Partie Destinataire reconnaît que le Matériel est un outil de recherche fourni "tel que", sans garantie d'aucune sorte, explicite ou implicite notamment quant à la possibilité de l'utiliser à une fin donnée. La Partie Emettrice communiquera à la Partie Destinataire toutes les informations dont elle dispose, relative à la conservation et à l'utilisation du Matériel.

La Partie Destinataire reconnaît l'existence de risques biologiques potentiels liés à la conservation, à l'utilisation et la manipulation du Matériel Biologique transféré et garantit qu'elle adoptera, lorsqu'elle mettra en œuvre ces activités, les mesures appropriées afin de réduire, autant que faire se peut, les risques sanitaires pouvant en découler.

Sauf obligation légale d'analyse et de dépistage s'imposant à la Partie Emettrice, la Partie Destinataire reconnaît que le Matériel Biologique transféré n'a pas été testé par la Partie Emettrice et peut contenir des agents infectieux et/ou potentiellement dangereux, et de ce fait, la Partie Emettrice ne pourra être tenue responsable d'aucun dommage pouvant résulter de la conservation, de l'utilisation ou de la manipulation du Matériel Biologique, sauf si ce dommage résulte d'un manquement de la Partie Emettrice à son obligation d'information telle qu'elle résulte du présent article.

Consortium PERFUSE 7/42 RHU3 - 2017

Toute Partie qui a ou aura connaissance d'un risque en matière de sécurité sanitaire, trouvant son origine dans le Matériel Biologique transféré, devra en informer sans délais les autres Parties et leur fournir toutes les Informations en sa possession ou à sa disposition concernant de tels risques.

La Partie Destinataire s'engage à ce que seul un personnel disposant d'une compétence particulière dans la manipulation d'éléments biologiques humains soit amené à recevoir et manipuler le Matériel Biologique transféré. La Partie Destinataire s'engage à informer ce personnel des dangers inhérents à la conservation, l'utilisation et la manipulation du Matériel Biologique transféré et à le former aux procédures permettant la manipulation sûre de ce Matériel Biologique.

La Partie Emettrice reconnait qu'elle est autorisée à transmettre le Matériel à la Partie Destinataire et qu'elle l'a obtenu dans le respect de la législation applicable à ce type de matériel.

La Partie Emettrice garantit que tout le Matériel fourni à la Partie Destinataire proviennent de collections d'échantillons biologiques et ont été collectés conformément à la législation / la réglementation en vigueur. La Partie Destinataire garantit qu'elle a obtenu les autorisations nécessaires au stockage et à l'utilisation dudit Matériel.

Tout transfert de Matériel dans le cadre de la réalisation du Projet sera accompagné de la signature d'un bordereau de transfert selon les modèles fournit en Annexe 5-A et 5-B.

En cas de résiliation ou d'expiration de l'Accord, ou sur simple demande de la partie Emettrice, la Partie Récipiendaire Destinataire devra cesser tout usage du Matériel encore en sa possession et devra le restituer ou le détruire sur instruction de la Partie Emettrice et devra justifier de cette destruction par écrit.

4.3 Transfert de Données

Les dispositions suivantes sont applicables à tout transfert et utilisation des Données à caractère personnel transmises dans le cadre du présent Accord.

La Partie Emettrice et la Partie Destinataire garantissent qu'elles ont chacune, déjà obtenu toutes les Autorisations ou avis et réalisé toutes les procédures ou déclarations nécessaires au regard du transfert et de l'utilisation des Données à caractère personnel.

La Partie Emettrice garantit à la Partie Destinataire :

- d'avoir informé au regard de l'utilisation de leurs Données à caractère personnel et obtenu le consentement et/ou la non opposition des personnes (ci-après les « Patients ») qui ont initialement fourni les Données à caractère personnel, dans les modalités prévues par les lois et la réglementation en vigueur;
- que les Données à caractère personnel ont été recueillies par des moyens justes, à l'égard de toutes les lois et tous les règlements applicables ;
- qu'elle ne transmettra à la Partie Destinataire que des Données anonymisées.

La Partie Destinataire garantit à la Partie Emettrice que :

- les Données à caractère personnel ne seront pas transférées à un tiers, y compris à une société affiliée à la Partie Destinataire, sans l'autorisation préalable et écrite de la Partie Emettrice et conformément à l'autorisation / déclaration nécessaire au transfert de Données à caractère personnel,
- sous réserve des lois et règlements en vigueur, des mesures appropriées permettront l'accès à ces Données à caractère personnel à tout moment et à la demande de la Partie Emettrice, sans délai, notamment afin de compléter, modifier ou supprimer ces Données à caractère personnel à la demande des patients, conformément à la législation applicable.

Consortium PERFUSE 8/42 RHU3 - 2017

La Partie Destinataire garantit un accès à la Partie Emettrice au lieu de stockage des Données ainsi qu'aux informations (notamment les locaux, les composés, les sites Web, les serveurs, les fichiers, les autorisations, etc.) dans l'unique but et dans la seule mesure de contrôler le respect des termes et conditions de l'Article 4.2.

4.4 Dispositions spécifiques à la réalisation d'une Part de Travaux soumise à une règlementation spécifique

Chaque Partie fera son affaire de l'obtention des Autorisations nécessaires à la réalisation de sa Part de Travaux.

La réalisation de la Part de Travaux par une Partie ne peut intervenir qu'à compter de l'obtention des Autorisations par ladite Partie et ne peut pas se poursuivre en cas de retrait ultérieur de l'Autorisation. La sollicitation des Autorisations doit intervenir dans un délai raisonnable au regard du calendrier de réalisation du Projet.

Chaque Partie fera ses meilleurs efforts pour que soient obtenues les Autorisations nécessaires à l'exécution de sa Part de Travaux auprès des Autorités compétentes; ceci peut éventuellement impliquer des ajustements dans l'organisation du Projet à discuter dans le cadre du Comité de Opérationnel et à valider dans le cadre du Comité Institutionnel. L'absence ou le refus d'Autorisation suite au dépôt d'un dossier complet et détaillé répondant aux impératifs de la règlementation en vigueur ne pourra pas être considérée par les autres Parties comme une faute de la Partie ayant sollicité l'Autorisation.

Pour les Etudes :

Ci-dessous, le Promoteur de chaque Etude au sens de l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique (ci-après « Promoteur »).

	Promoteur:	Acronyme de l'Etude
1 2 3 4 5 6 7 8	Promoteur: Hospices Civils de Lyon	RANDOMIZED COHORT ANCILLARY PSMA PARIS CHANGE MR ELASTO MR US
9	EDAP TMS	RETRO
8	Hospices Civils de Lyon	MR US
10	EDAP TMS	C-SHOT

Les modalités précises de réalisation de chaque Etude peuvent faire l'objet de conventions spécifiques conclues entre le Promoteur et les Parties impliquées dans la réalisation de chaque Etude.

Le Promoteur en tant que promoteur, désigne et remplace les investigateurs de l'Etude qu'il promeut au sens de l'article L.1121-1 du CSP.

L'élaboration du protocole de chaque Étude relève de la responsabilité du Promoteur et de l'investigateur. Les Parties impliquées dans la réalisation de chaque Étude concourent à l'élaboration des parties du protocole relevant de leur compétence.

Le Promoteur assure l'archivage et la diffusion des documents logistiques, légaux et administratifs relatifs à l'Etude qu'il promeut.

Il est rappelé qu'en application de la règlementation française, il n'est pas autorisé de revendiquer la propriété des éléments du corps humain. L'article 16-1 dispose notamment que « le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial ». L'article 16-5 du même code dispose que « les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles ».

Consortium PERFUSE 9/42 RHU3 - 2017

Article 5: Organisation du Projet

5.1 Etablissement Coordinateur

D'un commun accord entre les Parties, l'UCBL est désignée Etablissement Coordinateur du Projet (ciaprès dénommé « Etablissement Coordinateur ») et à ce titre sera l'intermédiaire entre les Parties et l'ANR pour rendre compte de l'état d'avancement du Projet et pour assurer la diffusion des documents.

L'Etablissement Coordinateur est l'intermédiaire entre les Parties et l'ANR et assure, à ce titre, plus particulièrement les missions suivantes :

- la réception des financements de l'ANR et leur reversement le cas échéant aux Parties, conformément aux dispositions des conventions de reversement,
- la mise en place et la formalisation de la collaboration entre les Parties,
- la transmission, dans les meilleurs délais, aux Parties des correspondances d'intérêt commun émanant de l'ANR,
- la centralisation des comptes rendus intermédiaires émis par les Parties et veiller à leur transmission à l'ANR et aux Parties accompagnés d'une synthèse annuelle,
- veiller à la transmission à l'ANR et aux Parties du compte-rendu final dans le délai de deux (2) mois suivant la date d'expiration du PROGRAMME,
- la transmission à l'ANR, dans les meilleurs délais, des demandes de modification du Projet par le Comité Directeur,
- la transmission à l'ANR des difficultés éventuelles dans la réalisation du Projet.

Chaque Partie a les obligations suivantes à l'égard de l'Etablissement Coordinateur :

- fournir les éléments de réponse relatifs aux demandes éventuelles de l'ANR dans les délais impartis par l'ANR,
- transmettre à l'Etablissement Coordinateur ses demandes d'ajouts aux Annexes concernées dans un délai raisonnable et compatible avec les exigences de l'ANR,
- prévenir sans délai l'Etablissement Coordinateur de toute difficulté susceptible de compromettre l'exécution normale du Projet.

5.2 Responsable Scientifique et Technique

D'un commun accord entre les Parties, Monsieur Sébastien CROUZET est désigné Responsable Scientifique et Technique du Projet. A ce titre, il est invité permanent du Comité Opérationnel et du Comité Institutionnel afin d'assurer une cohérence entre les deux comités et d'éviter tout blocage dans les prises de décision.

5.3 Comité Institutionnel

Un Comité Institutionnel est composé d'un représentant de chacune des Parties (Ci-après «Membres»), à savoir :

Pour l'UCBL : le VP Recherche ou son représentant

Pour les HCL : la Directrice de la DRCI ou son représentant Pour le CNRS : le Déléqué Régional ou son représentant

Pour l'INSA-Lyon : la Directrice de la Recherche ou son représentant

Pour le CLB : le Directeur ou son représentant

Pour VERMON : le Directeur de la Technologie ou son représentant

Pour EDAP TMS : le Directeur R&D ou son représentant

Consortium PERFUSE 10/42 RHU3 - 2017

En tant que de besoin, chaque Membre pourra se faire assister de tout spécialiste de son choix, moyennant information préalable des autres Membres et sous réserve que ce spécialiste, s'il n'appartient pas au personnel des Parties, souscrive un engagement de confidentialité conforme aux stipulations de l'article 9.1 ci-après, ainsi qu'un engagement de non conflit d'intérêt, préalablement à sa participation au Comité Institutionnel.

En tant que garant du bon fonctionnement du Projet, le Comité Institutionnel aura pour fonction notamment :

- de définir la stratégie en lien avec le Responsable Scientifique et Technique et/ou le Comité Opérationnel, et éventuellement en lien avec les recommandations formulées par le Comité Scientifique Externe,
- d'évaluer les progrès effectués par rapports aux objectifs et jalons fixés,
- si besoin est, de réorienter certaines activités de recherche en fonction de nouvelles priorités ou selon les développements du sujet,
- d'approuver le rapport annuel financier et technique, le Comité Institutionnel est responsable de toute question d'ordre budgétaire,
- de fixer les modalités et les échéances des travaux et études,
- d'adopter le budget annuel du Projet,
- de définir des indicateurs de performance utilisés par le Comité Opérationnel et étudier les rapports techniques,
- de trancher tout problème de gestion courante rencontré par le Comité Opérationnel,
- de proposer l'entrée de tout nouveau partenaire, l'éventuelle sortie d'un partenaire ; ces changements feront l'objet d'un avenant spécifique au présent Accord conformément à l'article 13.
- d'assurer la concertation entre les Partenaires en cas de difficulté ou de litige.

Le Comité Institutionnel se réunit au moins une (1) fois par an pendant la durée de l'Accord, sur convocation écrite du Responsable Scientifique et Technique au moins quinze (15) jours avant la date de réunion, et au tant que de besoin à la demande expresse du Comité Opérationnel.

Le Comité Institutionnel prendra ses décisions à l'unanimité de ses Membres présents ou représentés, chaque Membre disposant d'une seule voix de même valeur. Le Comité Institutionnel ne pourra valablement siéger que si les deux-tiers (2/3) de ses Membres sont présents ou représentés. Chaque fois que le quorum ne sera pas atteint, le Comité Institutionnel devra à nouveau se réunir dans un délai de quinze (15) jours, les décisions seront alors prises quel que soit le quorum.

L'ordre du jour de chaque réunion du Comité Institutionnel sera établi par le Responsable Scientifique et Technique et sera adressé à chaque Membre au minimum deux (2) semaines avant la date de réunion. La convocation mentionnera l'ordre du jour. Si l'un des Membres estime devoir ajouter un point de discussion à l'ordre du jour proposé, il en fera la demande écrite ou par courriel adressée au Responsable Scientifique et Technique au moins trois (3) jours ouvrés avant la date de réunion, sans que soient exclues des questions diverses agréées communément en début de séance.

Les réunions du Comité Institutionnel feront l'objet de comptes rendus rédigés par Responsable Scientifique et Technique et transmis à chacun des Membres dans le mois suivant la réunion.

Tout compte-rendu est considéré comme accepté par les Membres si, dans les trente (30) jours calendaires à compter de son envoi, aucune objection ni revendication n'a été formulée par écrit (courriel ou courrier) par eux.

5.4 Comité Opérationnel

Pour favoriser la bonne exécution du Projet, il est mis en place un Comité Opérationnel, composé d'un représentant scientifique par Parties, tels que listés en article 18.

Lorsque des Parties agissent en tant que tutelles d'une structure commune de recherche (de type «UMR»), elles désigneront pour ladite structure un seul représentant au Comité Opérationnel qui aura autorité pour prendre toute décision au nom de l'ensemble des tutelles de ladite structure.

Consortium PERFUSE 11/42 RHU3 - 2017

Ces représentants peuvent, si nécessaire, se faire assister d'un spécialiste de leur choix, sous réserve d'en informer préalablement les autres membres du Comité Opérationnel et que ledit spécialiste soit soumis par la Partie qui requiert son assistance à un engagement de confidentialité au moins équivalent aux obligations de confidentialité visées à l'article 8.1 ci-après. Les spécialistes susvisés n'interviennent qu'à titre consultatif.

Chaque représentant peut se faire représenter aux réunions du Comité Opérationnel par une personne du même organisme disposant des mêmes capacités de représentation moyennant l'information préalable des autres membres.

Le Comité Opérationnel suit l'exécution de l'Accord et l'avancement des Travaux. Il veille au respect des échéances prévues dans l'annexe 1 de l'Accord et décide, sur proposition du Responsable Scientifique et Technique ou d'une des Parties, des solutions à apporter en cas de problème d'exécution.

Le Comité Opérationnel propose aux Parties toute éventuelle modification de nature scientifique qu'il estimerait utile avec l'estimation financière correspondante, sous réserve de l'autorisation de l'ANR lorsqu'elle est requise.

Le Comité Opérationnel a pour fonction :

- de donner son avis sur le déroulement du Projet au Comité Institutionnel,
- de coordonner les activités des différents Partenaires,
- de mettre en place les décisions prises par le Comité Institutionnel,
- de veiller à la communication des états des dépenses,
- de rédiger des rapports.

Le Comité Opérationnel est également un organe de concertation entre les Parties en cas de difficulté ou de litige, il a ainsi notamment pour fonction :

- de décider, en cas de besoin, sur proposition du Responsable Scientifique et Technique, des solutions en cas de problème d'exécution du Projet,
- de résoudre les difficultés relatives à l'exécution du Projet,
- de proposer, en cas de besoin, sous réserve de l'approbation de l'ANR, l'exclusion d'une Partie ou l'insertion d'un tiers pour la réalisation du Projet. Une telle modification fera l'objet d'un point d'ordre du jour d'une réunion du Comité Institutionnel qui prendra sa décision,
- d'entériner les nouvelles Connaissances Propres des Parties qu'elles auraient développées indépendamment de l'exécution du Projet, et d'en informer le Comité Institutionnel.

Le Comité Opérationnel constitue également une instance privilégiée pour la communication entre les Parties de toutes informations, qu'elles soient de nature technique, scientifique, industrielle, commerciale ou autre, liées au Projet. A cette fin, les Parties s'informeront, au sein du Comité Opérationnel, des mesures prises par chacune d'elles, afin de protéger leurs Résultats (brevets, enveloppes SOLEAU, ...).

Le Comité Opérationnel se réunit au moins tous les trois (3) mois pendant la durée de l'Accord, sur convocation du Responsable Scientifique et Technique ou à la demande expresse de l'une des Parties.

La convocation aux réunions du Comité Opérationnel doit intervenir dans un délai minimum de quinze (15) jours calendaires avant la date de réunion. Cette convocation se fera par écrit et mentionnera l'ordre du jour. Si l'un des Membres estime devoir ajouter un point de discussion à l'ordre du jour proposé, il en fera la demande écrite ou par courriel adressée au Responsable Scientifique et Technique au moins sept (7) jours ouvrés avant la date de réunion, sans que soient exclues des questions diverses agréées communément en début de séance.

Les réunions font l'objet de comptes-rendus rédigés par le Responsable Scientifique et Technique et diffusé à l'ensemble des participants et aux Membres du Comité Institutionnel dans les quinze (15) jours suivant la date de la réunion. Ce compte-rendu est considéré comme accepté si, dans les trente (30) jours à compter de sa réception, aucune objection, ni revendication, n'a été formulée par écrit auprès du Responsable Scientifique et Technique.

Le Comité Opérationnel prendra ses décisions à la majorité de ses membres, chacun disposant d'une seule voix de même valeur. Le Comité Opérationnel ne pourra valablement siéger que si les trois quarts des membres sont présents ou dûment représentés. Chaque fois que le quorum ne sera pas atteint, Le Comité Opérationnel devra à nouveau se réunir dans un délai d'un (1) mois.

Consortium PERFUSE 12/42 RHU3 - 2017

En cas de différent non résolu au sein du Comité Opérationnel, le différent sera porté devant le Comité Institutionnel.

5.5 Comité Scientifique Externe

Un Comité Scientifique Externe sera désigné par le Comité Opérationnel sur proposition du responsable scientifique et technique pour la durée du Projet et sera composé de trois (3) personnalités scientifiques, experts reconnus dans la discipline concernée par l'activité du Projet.

Le Comité Scientifique Externe est un organe consultatif garant de la pertinence et de la qualité scientifique des activités du Projet. Il peut faire des propositions d'actions, présenter des recommandations sur les orientations scientifiques, étudier les modalités de réalisation du Projet et examiner les résultats obtenus. Le Comité Scientifique Externe rédige un rapport qui est transmis au Responsable Scientifique et Technique qui le communique au Comité Institutionnel. Les membres du Comité Scientifique Externe signeront avec l'Etablissement Coordinateur un engagement de confidentialité au moins équivalent aux obligations de confidentialité visées à l'article 8.1 ci-après ainsi qu'une déclaration d'absence de conflit d'intérêts.

Le Comité Scientifique Externe se réunira une (1) fois par an sur convocation du Responsable Scientifique et Technique qui établit l'ordre du jour.

Article 6 : Coût du Projet et subvention

Le coût total prévisionnel du Projet s'élève à 27 357 174 € HT (vingt sept millions trois cent cinquante sept mille cent soixante quatorze euros Hors Taxes) tel que défini dans l'Annexe 1 (convention de préfinancement ANR et ses 4 annexes).

L'aide totale apportée au Projet par l'ANR est une subvention d'un montant maximum de 8 000 000 € (huit millions d'euros). Cette subvention n'entre pas dans le champ d'application de la TVA compte tenu de l'absence de lien direct au sens de la réglementation fiscale.

L'Etablissement coordinateur bénéficie d'un préfinancement de 10 % du financement ANR soit 800 000 € (huit cent mille euros) afin de permettre la mise en œuvre opérationnelle rapide du Projet.

L'Etablissement Coordinateur reçoit directement de l'ANR l'aide accordée au Projet et établira des conventions de reversement avec les Parties concernés, conformément aux stipulations de sa convention de préfinancement N° ANR-17-RHUS-0006 en date du 23 novembre 2017.

Les Parties s'engagent à réaliser la présente collaboration conformément à la description du Projet, à la mener à son terme et à affecter la subvention à sa réalisation.

Article 7 : Propriété intellectuelle

7.1 Connaissances Propres

La liste des Connaissances Propres de chacune des Parties, nécessaires à l'exécution du Projet, figure en annexe 2 de l'Accord.

Chaque Partie pourra à sa discrétion faire évoluer la liste de ses Connaissances Propres pendant le Projet. Les Parties pourront soumettre les connaissances qu'elles auraient développées indépendamment de l'exécution du Projet lors d'une réunion du Comité Opérationnel, qui entérinera les modifications en séance. La liste des Connaissances Propres sera notifiée par écrit à chacune des Parties par le Responsable Scientifique et Technique.

Chacune des Parties conserve la pleine et entière propriété de ses Connaissances Propres. A l'exception des stipulations ci-après, l'Accord n'emporte aucune cession ou licence des droits de la Partie détentrice sur ses Connaissances Propres.

La communication et/ou la mise à disposition par une Partie de ses Connaissances Propres ou Informations Confidentielles pour les besoins du Projet ne pourra en aucun cas être interprétée comme une divulgation au sens du droit de la propriété intellectuelle, ni comme conférant à la Partie réceptrice un droit quelconque autre que celui stipulé expressément dans les présentes.

Consortium PERFUSE 13/42 RHU3 - 2017

7.2 Résultats Propres

Les Résultats Propres sont la propriété de la Partie qui les a générés.

Les éventuels titres de Propriété Intellectuelle sur lesdits Résultats Propres seront déposés aux seuls frais et nom de la Partie propriétaire et à sa seule initiative.

Dans le cas de Résultats Propres générés au cours du Projet uniquement par le personnel d'une seule Partie qui serait tutelle d'une structure commune de recherche sans personnalité morale (de type UMR) impliquée dans l'exécution du Projet, constituée avec une ou plusieurs des autres Parties, ces tutelles sont considérées comme propriétaires de ces Résultats Propres, conformément aux accords passés entre elles au titre de la structure commune de recherche.

7.3 Résultats Conjoints

7.3.1 Principe de propriété

Les Résultats Conjoints sont la copropriété des Parties qui les ont générés, ci-après désignées « Parties Copropriétaires », à proportion de leurs apports intellectuels, humains, matériels et financiers, à moins que lesdites Parties ne conviennent conventionnellement d'une répartition différente.

Les Parties Copropriétaires signeront, par acte séparé et avant toute exploitation industrielle ou commerciale, un accord définissant la répartition entre elles des quotes-parts de propriété dans les conditions visées au précédent alinéa ainsi que les droits et obligations s'y rapportant et reprenant pour ce qui concerne les Résultats Conjoints brevetables et/ou les droits d'auteur les principes exposés ci-dessous.

Dans le cas où des Résultats Conjoints seraient générés en partie par le personnel d'une structure commune de recherche sans personnalité morale (ex : UMR, FRE, ...), impliquée dans l'exécution du Projet, constituée entre plusieurs Parties, ces dernières seront considérées comme une seule Partie copropriétaire de ces Résultats pour la répartition des parts de copropriété entre les Parties concernées et feront leur affaire de la répartition de la part de copropriété leur revenant, conformément aux accords passés entre elles.

7.3.2 Résultats Conjoints brevetables

a) Les Parties Copropriétaires des Résultats Conjoints brevetables décideront lors d'une séance du Comité Opérationnel, tel que défini à l'Article 5.4,si ces derniers doivent faire l'objet de demandes de brevets déposées à leurs noms conjoints et désigneront parmi elles celle qui sera chargée d'effectuer les formalités de dépôt, d'obtention et de maintien en vigueur (ci-après désigné par « Organisme Gestionnaire »). Elles pourront aussi décider de désigner un tiers pour effectuer ces formalités.

Il est d'ores et déjà convenu entre les Parties copropriétaires de désigner parmi elles celle qui sera chargé d'effectuer les formalités de dépôt, d'obtention et de maintien en vigueur; les frais y afférents seront répartis entre les Parties copropriétaires des Résultats Communs faisant l'objet des demandes de brevet, au prorata de leurs parts de copropriété.

Pour tous Résultats Conjoints dont plusieurs Etablissements seraient copropriétaires, lesdites Parties désigneront un mandataire unique agissant pour leur compte dans le cadre de l'ensemble des missions au titre du présent Article 7, conformément au décret n°2014-1518 du 16 décembre 2014 relatif au mode de désignation et aux missions du mandataire unique prévu à l'article L. 533-2 du code de la recherche, étant entendu qu'ils s'engagent à ce que cette désignation intervienne au plus tard lors de la décision de déposer une demande de titre de propriété intellectuelle sur un ou des Résultats Conjoints concernés.

Pour les demandes de brevet portant sur les Résultats Conjoints dont aucune Parties Industrielles n'est copropriétaire, les Parties Copropriétaires désigneront parmi elles celle qui sera chargée d'effectuer les formalités de dépôt et de maintien en vigueur et supportera les frais de dépôt, d'obtention et de maintien en vigueur des Brevets Nouveaux en copropriété dans le respect des accords déjà passés entre elles.

Consortium PERFUSE 14/42 RHU3 - 2017

b) Si l'une des Parties Copropriétaires renonce à déposer, à poursuivre une procédure de délivrance ou à maintenir en vigueur un ou plusieurs Brevets Nouveaux en France ou à l'étranger, elle devra en informer les autres Parties Copropriétaires en temps opportun pour que celles-ci déposent en leurs seuls noms, poursuivent la procédure de délivrance ou le maintien en vigueur desdits Brevets Nouveaux à leurs seuls frais et profits. La Partie qui s'est désistée s'engage à signer ou à faire signer tous les actes nécessaires pour permettre aux autres Parties Copropriétaires de devenir seuls copropriétaires du ou des Brevets Nouveaux en cause pour le ou les pays concernés.

Une Partie Copropriétaire sera réputée avoir renoncé au dépôt, à la poursuite de la procédure de délivrance ou au maintien en vigueur d'un Brevet Nouveau en cas de non réponse dans les soixante (60) jours calendaires après la réception d'une lettre recommandée avec accusé de réception lui demandant de faire connaître sa décision sur ce point, adressée par l'Organisme Gestionnaire désigné au présent article.

Dans le cas où une Partie Copropriétaire renoncerait dans certains pays à la poursuite de la procédure et/ou au maintien en vigueur d'un Brevet Nouveau, elle resterait engagée au titre du règlement de copropriété pour les autres Brevets Nouveaux bénéficiant de la même date de priorité et inclus dans le périmètre du règlement de copropriété.

Les autres Parties Copropriétaires s'engagent à ne pas lui opposer leurs droits dans les pays auxquels elle a renoncé, sous réserve qu'elle s'acquitte des compensations financières relatives à l'exploitation telles que prévues audit règlement de copropriété.

Il est entendu que la Partie renonçant ne saurait, à compter de sa renonciation, se prévaloir d'aucune rémunération au titre de l'exploitation du ou des Brevets Nouveaux pour les pays pour lesquels elle a abandonné la procédure.

Il est entendu que chaque Partie fera son affaire de l'intéressement de son personnel cité comme inventeur ou auteur, conformément à la législation en vigueur.

Chaque Partie Copropriétaire a le droit de céder sa quote-part de copropriété sur les Brevets Nouveaux. Toutefois, en cas de cession projetée par une Partie Copropriétaire, la ou les autres Parties Copropriétaires disposeront d'un droit de préemption dans les conditions qui suivent.

Le cédant devra notifier son projet par lettre recommandée avec avis de réception aux autres Parties Copropriétaires en indiquant, dans sa notification, sous réserve de ses éventuelles obligations de confidentialité, les conditions, notamment financières (étant précisé que la gratuité est considérée comme une condition financière), de l'opération projetée, ainsi que l'identité du cessionnaire envisagé et, si le cessionnaire est une personne morale, de la ou des personnes en détenant le contrôle ultime.

Chaque Partie Copropriétaire disposera alors d'un délai de soixante (60) jours calendaires à compter de la réception de ladite notification, pour faire connaître à la Partie Copropriétaire cédante, par lettre recommandée avec avis de réception, si elle entend ou non user de ce droit de préemption.

A défaut de réponse dans ce délai, une Partie Copropriétaire sera réputée avoir renoncé à l'exercice de son droit de préemption.

En cas d'exercice du droit de préemption par la Partie Copropriétaire non cédante, la transaction sera réalisée aux conditions initialement notifiées par le cédant, comme indiqué ci-dessus.

Tout cédant s'oblige à inclure dans tout contrat de cession le détail des droits et obligations attachés aux Brevets Nouveaux.

Avant l'exercice de ce droit de préemption aux autres Copropriétaires comme définies ci-dessus, les cotutelles établissements académiques de chaque laboratoire de recherche auront-elles-mêmes un droit de préemption entres elles, sur la quote-part de la cotutelle du laboratoire concerné, qui souhaite céder sa quote-part, conformément à leurs accords passés entre elles.

c) Au cas où l'une des Parties Copropriétaires suspecterait la contrefaçon d'un Brevet Nouveau, les Parties Copropriétaires se consulteront sur l'opportunité d'entamer ensemble une action en contrefaçon.

Dans le cas où un accord ne pourrait être obtenu entre les Parties Copropriétaires dans un délai de soixante (60) jours calendaires à compter de la notification par l'une des Parties Copropriétaires aux autres Parties Copropriétaires des actes de contrefaçon présumés d'un tiers, chacune des Parties Copropriétaires pourra exercer, sous sa propre responsabilité, à ses frais et à son entier profit, toute action qu'elle jugera utile.

Consortium PERFUSE 15/42 RHU3 - 2017

Les Parties Copropriétaires ayant participé à de telles actions ne seront redevables d'aucune garantie à l'égard des autres Parties Copropriétaires quant aux conséquences dommageables de telles actions et notamment en cas d'annulation de tout ou partie des Brevets Nouveaux.

7.3.3 Résultats Conjoints relevant du droit d'auteur y compris les logiciels

Un règlement de copropriété entre les indivisaires définira les droits détenus par les Parties Copropriétaires concernées notamment au regard de la spécificité des Résultats Conjoints obtenus et des conditions d'accès et d'utilisation qu'elles souhaitent se réserver, et actera la désignation du mandataire commun. A ce titre, cette Partie aura tout pouvoir pour accomplir les formalités nécessaires pour lui permettre de déposer les logiciels auprès de l'Agence pour la Protection des Programmes.

Chaque Partie s'engage à ce que les noms des auteurs soient mentionnés, à ce que leurs chercheurs respectifs, cités comme auteurs, donnent toutes les signatures nécessaires aux modalités de protection retenues. Chaque Partie fait son affaire de la rémunération de ses propres auteurs.

Article 8 : Principes d'utilisation et d'exploitation des Connaissances Propres et/ou des Résultats

8.1 Utilisation et exploitation des Connaissances Propres

Chaque Partie concède sous réserve des droits des tiers, gratuitement aux autres Parties, un droit d'utilisation de ses Connaissances Propres nécessaires à l'exécution des Travaux et limité à la durée du Projet.

Ce droit est non exclusif, non cessible, non transférable, et sans droit de sous-licence.

Ces Connaissances Propres sont communiquées par la Partie détentrice sur demande expresse d'une autre Partie et doivent être traitées comme des Informations Confidentielles conformément aux termes de l'article 9.1 de l'Accord.

Chaque Partie s'engage à ne pas réutiliser dans un autre contexte les Connaissances Propres qui lui sont communiquées par les autres Parties dans le cadre du Projet, à ne pas les communiquer à des tiers et, sauf autrement stipulé entre elles, à cesser de les utiliser à l'issue du Projet auquel elle contribue.

Nonobstant ce qui précède, chacune des Parties s'engage pendant une durée de six (6) mois à compter de la date de fin du Projet, à concéder aux autres Parties, sur demande expresse de celles-ci, et sous réserve des droits des tiers, des licences sur ses Connaissances Propres nécessaires à l'exploitation industrielle et/ou commerciale des Résultats de la Partie qui en fait la demande.

La Partie détentrice s'engage à concéder lesdites licences à des conditions commerciales normales pour le secteur d'application considéré, sous réserve des droits des tiers.

Ces droits seront non exclusifs, non cessibles et sans droit de sous licence sauf accord préalable et écrit de la Partie détentrice.

Dans l'hypothèse où aucune licence n'aurait été conclue entre les Parties dans les conditions cidessus à l'issue du délai de six (6) mois susvisé, l'engagement susvisé prendra fin et la Partie propriétaire des Connaissances Propres se retrouvera libre de les exploiter et/ou de les faire exploiter à titre exclusif.

Si les Connaissances Propres constituent des logiciels, leur remise fait l'objet d'un accord écrit entre les Parties concernées qui en précise les conditions et modalités d'utilisation, étant entendu que les droits d'utilisation ainsi conférés n'entraînent pas l'accès aux codes sources, sauf accord express de la Partie propriétaire ou Copropriétaire des Connaissances Propres.

8.2 Utilisation et exploitation des Résultats

8.2.1 Utilisation et exploitation des Résultats Propres par la Partie propriétaire

Sous réserve des dispositions de l'article 8.2.5 ci-après, chaque Partie peut librement utiliser, exploiter et/ou faire exploiter les Résultats Propres dont elle est seule propriétaire au titre de l'article 7.2 de l'Accord, pour tout usage, sans contrepartie au profit des autres Parties.

Consortium PERFUSE 16/42 RHU3 - 2017

Les Parties s'engagent à prendre toutes les mesures appropriées, notamment à l'égard de leurs employés et/ou de leurs sous-traitants éventuels, leur permettant d'accorder aux autres Parties des droits d'utilisation et d'exploitation des Résultats Propres, dans les conditions prévues à l'Accord.

8.2.2 Utilisation des Résultats aux fins d'exécution des Travaux par une Partie non propriétaire

Chaque Partie peut, pendant la durée du Projet, utiliser librement et gratuitement, sur sa demande, les Résultats des autres Parties aux seules fins de l'exécution de sa Part des Travaux. Les conditions d'exercice de ce droit d'utilisation sont les mêmes que celles prévues à l'article 8.1 ci-dessus pour l'utilisation des Connaissances Propres.

8.2.3 Utilisation des Résultats à des fins de recherche et d'enseignement

Chaque Partie bénéficiera, d'un droit non exclusif, non cessible, non transférable, sans droit de souslicence, et sans contrepartie financière, d'utilisation des Résultats pour ses seuls besoins propres de recherche interne à l'exclusion de toute utilisation, directe et/ou indirecte, à des fins commerciales.

Si les Résultats constituent des logiciels, leur remise fait l'objet d'un accord écrit entre les Parties concernées qui en précise les conditions et modalités d'utilisation, étant entendu que les droits d'utilisation ainsi conférés n'entraînent pas l'accès aux codes sources, sauf accord express de la Partie propriétaire ou Copropriétaire.

8.2.4 Exploitation des Résultats Conjoints par une Partie copropriétaire

Sous réserve des dispositions des présentes et de tout règlement de copropriété signé entre les Parties, les Parties Copropriétaires disposent d'un droit non exclusif d'exploitation industrielle et/ou commerciale, directe et indirecte des Résultats Conjoints.

Il est d'ores et déjà convenu entre les Parties que toute exploitation directe et/ou indirecte par une Partie Copropriétaire des Résultats Conjoints impliquera une compensation financière au profit des autres Parties Copropriétaires, selon les conditions et modalités définies dans l'accord de valorisation ou le règlement de copropriété mentionné à l'article 7.3.1 ci-dessus.

8.2.4.1 Exploitation des Résultats Conjoints entre les Parties Industrielles

Les Parties Industrielles s'accorderont entre elles via un accord séparé pour convenir des droits qu'elles se cèderont sur les Résultats Conjoints détenus uniquement entre Parties Industrielles.

8.2.4.2 Exploitation par les Parties Industrielles des Résultats en copropriété avec au moins un Etablissement

Il est d'ores et déjà convenu entre les Etablissements que sera accordé à une Partie Industrielle, une option gratuite de licence :

 exclusive et mondiale, pour obtenir les droits d'exploitation mondiaux dans son Domaine d'Exploitation sur les Résultats Conjoints brevetés en copropriété avec un Etablissement et sur le savoir-faire issu du Projet nécessaire à la mise en œuvre desdits Résultats Conjoints brevetés et ne trouvant pas d'autres applications en dehors de la mise en œuvre des brevets susmentionnés,

ainsi que

 non exclusive pour obtenir les droits d'exploitation mondiaux dans son Domaine d'Exploitation sur le savoir-faire issu du Projet nécessaire à la mise en œuvre des Résultats Conjoints brevetés en copropriété avec un Etablissement et trouvant d'autres applications en dehors de celui de la mise en œuvre des brevets susmentionnés.

Cette option sera exercée par notification écrite adressée aux autres Parties Copropriétaires des Résultats Conjoints à tout moment pendant la durée de l'Accord par les Parties concernées ou dans les six (6) mois qui suivent son échéance ou sa résiliation.

Si une Partie Industrielle exerce l'option dans le délai imparti ci-dessus, les Parties Copropriétaires négocieront et signeront un accord d'exploitation séparé dans un délai de six (6) mois à compter de la levée d'option qui prévoira notamment :

Le droit exclusif ou non exclusif dans les conditions de l'option détaillées ci-dessus pour cette Partie Industrielle d'exploiter industriellement et/ou commercialement les Résultats concernés dans le Domaine d'Exploitation de la Partie Industrielle.

Consortium PERFUSE 17/42 RHU3 - 2017

➤ Le droit pour la Partie Industrielle de concéder des licences ou des sous licences à des tiers, étant entendu que toute concession de droits d'exploitation sera soumise à l'accord préalable et écrit des Parties Copropriétaires. La Partie Industrielle transmettra l'identité et les conditions générales de la licence.

- Une obligation d'exploiter pour la Partie Industrielle, les Parties Copropriétaires pourront bénéficier des droits d'exploitation dans le Domaine d'Exploitation de cette Partie Industrielle en cas de non exploitation prolongée non justifiée.
- Une contrepartie financière versée par la Partie Industrielle exploitante aux autres Parties Copropriétaires qui pourra comprendre notamment des sommes forfaitaires à la signature et lors de la réalisation de certaines étapes, et des redevances sur l'exploitation directe et indirecte. Les Parties négocieront en toute bonne foi ladite contrepartie financière dans les conditions normales pour le secteur d'activité.
- La prise en charge de l'intégralité des frais de propriété industrielle passés et futurs portant sur les Résultats Conjoints par la Partie Industrielle.

Sans levée d'option de la part des Parties Industrielles, ou à défaut de conclusion de l'accord d'exploitation dans le(s) délai(s) imparti(s), les autres Parties Copropriétaires seront libres d'utiliser et exploiter (y compris commercialement et/ou industriellement) les Résultats Conjoints comme ils l'entendent et pourront notamment rechercher un tiers pour exploiter les Résultats Conjoints dans les Domaines d'exploitation, à titre exclusif sous réserve de l'accord des autres Parties Copropriétaires ou non-exclusif. Pour permettre aux autres Parties Copropriétaires d'exploiter les Résultats Conjoints dans leurs Domaines, les Parties Industrielles donnent alors un mandat exclusif aux autres Parties Copropriétaires pour négocier et signer en leurs noms tous accords d'exploitation relatifs aux Résultats Conjoints dont elles sont copropriétaire. Les Parties Industrielles conservent alors uniquement un droit d'usage non-exclusif, non transférable et gratuit des Résultats Conjoints pour leurs activités propre de recherche interne, hors essais cliniques. En cas d'exploitation par un tiers des Résultats Conjoints dans le Domaine d'Exploitation d'une des Parties Industrielles, une part des revenus des licences accordées par les autres Parties Copropriétaires à ce tiers sera reversée à la Partie Industrielle concernée; la part lui étant définie par écrit de bonne foi entre les autres Parties Copropriétaires et cette Partie Industrielle dans le règlement de copropriété visé à l'Article 7.3.1.

En dehors des Domaines d'Exploitation réservés aux Parties Industrielles, les Parties Copropriétaires disposeront du droit d'accorder à des tiers des licences exclusives ou non exclusives conformément aux dispositions de l'accord de valorisation ou du règlement de copropriété mentionnés ci-dessus. La Partie Industrielle conservant alors uniquement un droit d'usage non-exclusif, non transférable et gratuit des Résultats Conjoints pour ses activités propres de recherches internes, hors essais cliniques, telles que définies à l'article 8.2.3.

8.2.5 Exploitation des Résultats par une Partie non propriétaire ou non copropriétaire

Chaque Partie propriétaire ou Copropriétaire fera ses meilleurs efforts, pendant la durée de l'Accord et une durée supplémentaire de six (6) mois à compter de la date d'expiration ou de résiliation de l'Accord, à concéder à toute autre Partie qui en ferait la demande, un droit non exclusif, non cessible, sans droit de sous-licence, d'exploitation de ses Résultats dans un domaine d'application à définir d'un commun accord dès lors qu'elles seraient Nécessaires à l'exploitation des Résultats de la Partie qui fait la demande. Ce droit sera concédé à des conditions justes, raisonnables et non discriminatoires pour le domaine d'application considéré. Les conditions préférentielles et les modalités de la licence seront négociées et feront l'objet d'un contrat de licence conclu entre les Parties concernées préalablement à toute exploitation industrielle et/ou commerciale.

Dans le cas de logiciels, la Partie qui les reçoit ne pourra les utiliser que sur ses propres matériels et ne sera autorisée qu'à réaliser la reproduction strictement nécessitée par le chargement, l'affichage, l'exécution, la transmission et le stockage de ces logiciels aux seules fins de l'exploitation des Résultats, ainsi qu'une copie de sauvegarde.

Dans l'hypothèse où aucune licence n'aurait été conclue entre les Parties dans les conditions cidessus à l'issue d'un délai de six (6) mois à compter de la date d'expiration ou de résiliation de l'Accord, l'engagement susvisé prendra fin et la Partie propriétaire ou Copropriétaire des Résultats se retrouvera libre de les exploiter et/ou de les faire exploiter, à titre exclusif, sous réserve, dans le cas des Résultats Conjoints, de l'accord préalable des autres Parties Copropriétaires.

Consortium PERFUSE 18/42 RHU3 - 2017

Article 9 : Confidentialité - Publications

9.1 Confidentialité

9.1.1 Chaque Partie transmet aux autres Parties les seules Informations Confidentielles qu'elle juge nécessaires à l'exécution du Projet, sous réserve du droit des tiers.

- **9.1.2** Aucune stipulation de l'Accord ne peut être interprétée comme obligeant l'une des Parties à divulguer des Informations Confidentielles à une autre Partie.
- **9.1.3** La Partie Réceptrice s'engage, pendant la durée de l'Accord et les trois (3) ans qui suivent la résiliation ou le terme de l'Accord, à ce que les Informations Confidentielles reçues de la Partie Emettrice :
 - soient gardées strictement confidentielles et soient traitées avec le même degré de précaution et protection qu'elle accorde à ses propres Informations Confidentielles de même importance ;
 - ne soit divulguée de manière interne qu'aux seuls personnels ayant à les connaître pour les besoins de l'exécution du Projet et ne soit utilisée par ces derniers que dans le cadre de l'Accord;
 - ne soit pas utilisée, totalement ou partiellement, dans un autre but que celui défini dans le Projet, sans le consentement préalable et écrit de la Partie titulaire des droits sur cette Information :
 - ne soit ni copiée, ni reproduite, ni dupliquée totalement ou partiellement lorsque de telles copies, reproductions ou duplications n'ont pas été spécifiquement autorisées par écrit par la Partie titulaire des droits sur cette Information.

Toute autre communication ou utilisation des Informations Confidentielles implique le consentement préalable et écrit de la Partie qui les a divulguées.

Le non-respect par l'une des Parties de l'obligation de confidentialité telle que décrite dans le présent article entraînera la mise en jeu de sa responsabilité contractuelle vis-vis de la Partie titulaire des droits sur l'Information Confidentielle divulguée.

- **9.1.4** Toutes les Informations Confidentielles et leurs reproductions transmises par une Partie à une autre Partie dans le cadre de l'Accord restent la propriété de la Partie qui les a divulguées, sous réserve des droits des tiers, et doivent être restituées à cette dernière immédiatement sur première demande de sa part.
- **9.1.5** La Partie qui reçoit des Informations Confidentielles n'aura aucune obligation et ne sera soumise à aucune restriction eu égard aux Informations Confidentielles reçues d'une autre Partie pour lesquelles elle peut apporter la preuve :
 - qu'elles étaient publiquement accessibles préalablement à leur divulgation ou postérieurement à celle-ci, dans ce cas en l'absence de toute faute ou fraude qui lui soit imputable ;
 - qu'elles sont déjà connues d'elle, cette connaissance préalable pouvant être démontrée par l'existence de documents appropriés dans ses dossiers;
 - qu'elles ont été reçues d'un tiers autorisé à les divulguer, de manière licite, sans restrictions ni violation des présentes dispositions :
 - que l'utilisation ou la divulgation ont été autorisées par écrit par la Partie titulaire des droits sur lesdites Informations Confidentielles;
 - qu'elle les a développées de manière indépendante et de bonne foi par le travail de son personnel sans que celui-ci ait eu accès aux Informations Confidentielles ;
 - que la divulgation a été faite sur injonction d'une juridiction ou d'une autorité publique compétente. Dans de telles circonstances, la Partie Réceptrice s'engage néanmoins à aviser la Partie titulaire des droits sur ces Informations Confidentielles afin de permettre à cette dernière de prendre les mesures appropriées à l'effet de préserver leur caractère confidentiel.

Il est expressément convenu entre les Parties que la divulgation par les Parties entre elles d'Informations Confidentielles, au titre de l'Accord, ne peut en aucun cas être interprétée comme conférant de manière expresse ou implicite à la Partie qui les reçoit un droit quelconque (aux termes d'une licence ou par tout autre moyen) sur ces Informations Confidentielles.

Consortium PERFUSE 19/42 RHU3 - 2017

9.2 Publications - Communications

9.2.1 Dans le respect des dispositions de l'article 9.1 ci-dessus, tout projet de publication ou communication d'informations relatives aux Travaux et aux Résultats par l'une des Parties, devra recevoir, pendant la durée de l'Accord et les deux (2) ans qui suivent son expiration ou sa résiliation, l'accord préalable écrit des Parties concernées.

Les Parties feront connaître leur décision dans un délai maximum de trente (30) jours calendaires à compter de la date de notification de la demande, cette décision pouvant consister :

- à accepter sans réserve le projet de publication ou de communication ; ou
- à demander que les Informations Confidentielles leur appartenant soient retirées du projet de communication; ou
- à demander des modifications, en particulier si certaines informations contenues dans le projet de publication ou de communication sont de nature à porter préjudice à l'exploitation industrielle et commerciale des Connaissances Propres et/ou des Résultats ; ou
- à demander à ce que la publication ou communication soit différée si des causes réelles et sérieuses leur paraissent l'exiger, en particulier si des informations contenues dans le projet de publication ou de communication doivent faire l'objet d'une protection au titre de la propriété industrielle.

La modification devra être recherchée en priorité pour éviter tout refus et ne pas altérer la valeur scientifique, technique ou d'enseignement de la publication.

En l'absence de réponse d'une Partie à l'issue de ce délai, l'accord de cette Partie/du Comité sera réputé acquis.

Toutefois, aucune des Parties ne pourra refuser son accord à une publication ou communication audelà d'un délai de dix-huit (18) mois suivant la première soumission du projet concerné, sauf s'il est dûment démontré que les informations devant faire l'objet de cette publication ou communication offrent un intérêt stratégique de nature scientifique, industrielle ou commerciale pour les activités de l'une des Parties.

L'ensemble de ces communications et publications devra mentionner le concours apporté par chacune des Parties à la réalisation du Projet, ainsi que l'aide apportée par l'ANR, sous forme de la mention suivante :

« Ce travail a bénéficié d'une aide de l'Etat gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre de l'appel à projets « Recherche Hospitalo Universitaire en Santé » portant la référence ANR 2017-RHUS -0006 ».

9.2.2 Les dispositions du présent article 9.2 ne peuvent pas faire obstacle :

- ni à l'obligation qui incombe à chacune des personnes participant au Projet de produire un rapport d'activité à l'organisme dont elle relève ;
- ni à la soutenance de thèse et des comités de thèse des chercheurs participant au Projet;
 cette soutenance sera organisée dans le respect de la réglementation universitaire en vigueur. Cette soutenance pourra être organisée à huis clos à chaque fois que cela est nécessaire;
- ni aux dépôts par une ou plusieurs Parties d'une demande de brevet découlant de leurs Résultats ;
- ni à la publication ou communication par une Partie de ses Résultats Propres.

Article 10 : Responsabilités - Assurances

10.1 Dispositions générales

10.1.1 Chaque Partie s'engage à exécuter sa Part des Travaux conformément à l'obligation de moyens qui lui incombe.

Consortium PERFUSE 20/42 RHU3 - 2017

10.1.2 Les Parties renoncent mutuellement à se demander réparation des préjudices indirects (perte de production, manque à gagner, etc.) qui pourraient survenir dans le cadre de l'Accord.

10.2 Personnel des Parties

Chacune des Parties prend en charge la couverture de son personnel conformément à la législation applicable dans le domaine de la sécurité sociale, du régime des accidents du travail et des maladies professionnelles dont il relève et procède aux formalités qui lui incombent.

10.3 Dommages aux biens des Parties

Chacune des Parties est responsable des dommages qu'elle cause du fait ou à l'occasion de l'exécution de l'Accord aux biens mobiliers ou immobiliers d'une autre Partie.

10.4 Dommages aux tiers

Chaque Partie supporte en ce qui la concerne toutes les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile qu'elle encourt en vertu du droit commun, en raison de tous dommages corporels ou matériels causés aux tiers à l'occasion des Travaux effectués dans le cadre de l'Accord.

10.5 Assurances

Chaque Partie, devra, en tant que de besoin souscrire et maintenir en cours de validité les polices d'assurance nécessaires pour garantir les éventuels dommages aux biens ou aux personnes qui pourraient survenir dans le cadre de l'exécution de l'Accord, sous réserve des dispositions portant sur les recherches impliquant la personne humaine.

La règle selon laquelle « l'Etat est son propre assureur » s'applique aux organismes publics.

10.6 Exclusion de la responsabilité du fait des Connaissances Propres et Résultats

Les Parties reconnaissent que les Connaissances Propres, les Résultats et les autres informations communiquées par l'une des Parties à une autre Partie dans le cadre de l'exécution de l'Accord sont communiquées en l'état, sans aucune garantie de quelle que nature qu'elle soit.

Ces Connaissances Propres, ces Résultats, et ces autres informations sont utilisées par les Parties dans le cadre de l'Accord à leurs seuls frais, risques et périls respectifs ; en conséquence, aucune des Parties n'engagera de recours contre l'autre, à quelque titre que ce soit et pour quelque motif que ce soit, en raison de l'usage de ces connaissances et informations, y compris en cas de recours de tiers invoquant une atteinte à ses droits de propriété intellectuelle.

Article 11 : Durée

L'Accord entre en vigueur à sa date de signature par la dernière des Parties. Il prend rétroactivement effet à compter du 26 novembre 2017 et viendra à échéance le 25 novembre 2022.

Toute prolongation donnera lieu à l'établissement d'un avenant signé des Parties.

Les dispositions des articles 7, 8 et 9 ci-dessus, ainsi que toutes les autres clauses dont la nature impose qu'elles survivent, demeureront en vigueur pour la durée qui leur est propre, nonobstant l'échéance ou la résiliation de l'Accord.

Article 12: Résiliation

L'Accord sera résilié de plein droit sans recours préalable à une autorité judiciaire quelconque et sans préjudice d'éventuels dommages et intérêts en cas de décision d'abandonner le Projet par l'ensemble des Parties ou par l'ANR.

La résiliation de l'Accord entraînera de fait l'annulation des droits d'accès accordés pour mener à bien le Projet ainsi que la restitution, par chacune des Parties, des Informations dont elles ont eu communication.

Consortium PERFUSE 21/42 RHU3 - 2017

Article 13 : Exclusion ou désistement d'une Partie

13.1 Exclusion d'une Partie défaillante

Dans l'hypothèse où une Partie viendrait à manquer à l'une quelconque de ses obligations au titre de l'Accord, les autres Parties pourront, après accord de l'ANR, prononcer la résiliation de l'Accord à l'égard de la Partie en défaut si, dans les trente (30) jours de l'envoi d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception, la Partie en défaut ne s'est toujours pas conformée à ses obligations. La décision de prononcer la résiliation est prise à l'unanimité des Parties non défaillantes au sein du Comité Institutionnel sur proposition du Comité Opérationnel.

Les Parties peuvent décider soit de reprendre à leur compte la Part des Travaux de la Partie défaillante, soit de confier à un tiers tout ou partie des Travaux à exécuter.

La Partie défaillante s'engage à communiquer gratuitement aux autres Parties ou au tiers subrogé toutes les informations utilisées dans le cadre du Projet nécessaires à la poursuite de l'exécution de sa Part des Travaux en ses lieux et places.

L'exercice de cette faculté de résiliation ne dispense pas la Partie défaillante de remplir les obligations contractées jusqu'à la date d'effet de la résiliation et ce, sous réserve des dommages éventuellement subis par les autres Parties du fait de la résiliation partielle de l'Accord.

13.2 Désistement volontaire

Chaque Partie dispose du droit de se retirer de l'Accord avec l'accord préalable des autres Parties et de l'ANR. Sur proposition de la Partie concernée, les Parties feront connaître leur décision dans un délai maximum de deux (2) mois à compter de la demande adressée par lettre recommandée avec accusé de réception aux Parties. Passé ce délai, et faute de réponse, l'accord sera réputé acquis. La résiliation de l'Accord à l'égard de la Partie concernée prendra alors effet de plein droit à la date de réception par cette Partie de la notification de résiliation adressée par le Responsable Scientifique et Technique.

Le Comité Institutionnel en lien avec le Comité Opérationnel décidera :

- soit de répartir la Part des Travaux de la Partie sortante entre les autres Parties,
- soit de confier à un tiers tout ou partie de la Part des Travaux restant à exécuter, ledit tiers étant alors subrogé dans tous les droits dont disposait la Partie sortante.

Les droits d'accès qui étaient accordés à la Partie sortante seront immédiatement annulés, tandis que les droits d'accès accordés par la Partie sortante aux autres Parties seront maintenus afin de permettre la bonne exécution du Projet.

La Partie sortante s'engage à communiquer au Responsable Scientifique et Technique, gratuitement et sans délai, tous les dossiers et informations nécessaires pour permettre la poursuite de l'exécution du Projet en ses lieux et places.

En tout état de cause, les clauses de l'article 9 ci-dessus resteront en vigueur après le désistement de la Partie sortante.

Dans le cas de l'impossibilité de trouver une solution de remplacement (c'est-a-dire aucune Partie ni aucun tiers n'est en mesure de se substituer à la Partie qui se retire), et dans la mesure où l'abandon de la Part des Travaux en question affecte la réalisation du Projet dans son ensemble, le Comité Institutionnel proposera les modalités d'arrêt du Projet à l'ANR. Après décision de l'ANR, l'Accord prendra alors fin avec l'apurement des comptes.

Article 14: Accueil d'une nouvelle Partie

En cas de nécessité pour la bonne mise en œuvre du Projet, il peut s'avérer indispensable de faire appel aux compétences d'un tiers ; la décision sera prise par les Parties, avec l'accord de l'ANR, sur proposition du Comité Opérationnel entérinée par le Comité Institutionnel ; un avenant au présent Accord sera signé par toutes les Parties pour formaliser la participation au Projet de cette nouvelle Partie, qui devra adhérer aux clauses du présent Accord. Pour la nouvelle Partie, les Connaissances Propres incluront les Résultats acquis par les Parties jusqu'à la date d'adhésion de la nouvelle partie au Projet.

Consortium PERFUSE 22/42 RHU3 - 2017

Article 15: Force majeure

15.1 Conformément à l'article 1218 du Code civil, il y a force majeure en matière contractuelle lorsqu'un événement échappant au contrôle du débiteur, qui ne pouvait être raisonnablement prévu lors de la conclusion du contrat et dont les effets ne peuvent être évités par des mesures appropriées, empêche l'exécution de son obligation par le débiteur.

Au sens de l'article 1218 du code civil et de la jurisprudence, aucune Partie n'est responsable de la non-exécution totale ou partielle de ses obligations provoquée par un événement constitutif de force majeure.

- **15.2** La Partie invoquant un événement constitutif de force majeure doit en aviser le Responsable Scientifique et Technique dans les sept (7) jours suivant la survenance de cet événement. Le Responsable Scientifique et Technique doit ensuite en informer les autres Parties et l'ANR dans les meilleurs délais.
- **15.3** Si nécessaire, les délais d'exécution des Travaux peuvent être prolongés d'un commun accord entre les Parties et l'ANR.
- **15.4** Dans le cas où l'événement de force majeure perdurerait pendant une période de plus de trois (3) mois, les Parties se réuniront au sein du Comité Institutionnel afin de retenir une solution pour permettre la réalisation du Projet y compris par l'exclusion de la Partie qui subit la force majeure.

Le Responsable Scientifique et Technique informera l'ANR de la solution retenue pour assurer la continuité du Projet.

Article 16: Sous-traitance

Sous réserve de l'accord préalable du Comité Institutionnel, chaque Partie peut sous-traiter une partie de sa Part des Travaux à un tiers, mais reste pleinement responsable de la réalisation de sa Part des Travaux qu'elle confie à ce tiers.

Chaque Partie impose contractuellement au tiers sous-traitant les obligations nécessaires au respect des dispositions de l'Accord.

Chaque Partie s'engage notamment à prendre, dans le cadre du contrat de sous-traitance, toutes les mesures nécessaires pour acquérir ou se voir concéder les droits de propriété intellectuelle des Résultats obtenus par le tiers sous-traitant, de façon à ne pas limiter les droits conférés aux autres Parties dans le cadre de l'Accord.

Tout tiers sous-traitant ne saurait prétendre à un quelconque droit de propriété intellectuelle ou d'exploitation au titre des articles 7 et 8 ci-dessus.

Article 17: Intuitu personae

L'Accord est conclu *intuitu personae*. Par conséquent, aucune Partie n'est autorisée à transférer à un tiers tout ou partie des droits et obligations qui en découlent, sans l'accord préalable et écrit des autres Parties et de l'ANR.

En conséquence, l'Accord ne pourra être cédé, transféré ou se poursuivre notamment en cas de fusion, absorption, acquisition, de cession, de transfert d'activités à une société, de changement de contrôle direct ou indirect, la notion de contrôle étant appréciée selon les dispositions de l'article L.233-3 du Code de commerce, ou toute autre transformation visant à modifier les caractéristiques intuitu personae prises en compte pour la conclusion de l'Accord, l'Accord ne pourra être transféré ou se poursuivre, qu'avec le consentement écrit des autres Parties.

Article 18: Notifications entre les Parties

Tout avis ou communication entre les Parties qui interviendra au titre de l'Accord devra se faire par écrit, par voie postale ou par courrier électronique, si nécessaire immédiatement confirmé, par lettre recommandée avec accusé de réception ou par courrier électronique avec accusé de réception et sera réputé valablement fait à compter de sa réception par la Partie récipiendaire.

Consortium PERFUSE 23/42 RHU3 - 2017

Toute la correspondance devra être adressée aux représentants des Parties désignés ci-après :

Pour les questions d'ordre scientifique :

Pour le LABTAU

Hôpital Edouard Herriot Service d'Urologie et de transplantation Pavillon V 5 place d'Arsonval 69003 LYON à l'attention de Sébastien CROUZET

Téléphone : (04) 72 11 11 42

Mél: sebastien.crouzet@chu-lyon.fr

Pour CREATIS-U1206: (INSA- UCBL- INRA-Inserm-CNRS-Université Jean Monnet Saint Etienne)

Laboratoire Creatis
7 avenue Jean Capelle
69621 Villeurbanne
à l'attention de Carole LARTIZIEN

Tel: (04) 72 43 81 48

Mél: Carole.Lartizien@creatis.insa-lyon.fr

Pour le CRCL

Centre Léon Bérard Cheney A - 3ème étage 28 rue Laënnec 69008 LYON à l'attention de Christophe CAUX

Téléphone: 0478785139

Mél: christophe.caux@lyon.unicancer.fr

Pour les HCL

Hôpital Edouard Herriot Service d'Imagerie Pavillon B 5 place d'Arsonval 69003 LYON

à l'attention de Olivier ROUVIERE Téléphone : 04 72 11 61 67 Mél : olivier.rouviere@chu-lyon.fr

Pour VERMON

180 rue du Général Renault BP 93813 37088 TOURS cedex 1 à l'attention de Nicolas SENEGOND

Téléphone : +33 (0) 6 52 86 43 30 Mail : n.senegond@vermon.com

Pour EDAP TMS

4, rue du Dauphiné 69120 Vaulx-en-Velin à l'attention d'Emmanuel BLANC

Téléphone : 0472153150 Mail : EBlanc@edap-tms.com

Consortium PERFUSE 24/42 RHU3 - 2017

Pour les questions d'ordre administratif, financier et juridique :

Pour UCBL, le CNRS, l'Insa Lyon, l'UJM et l'Inserm

Lyon Ingénierie Projets L'Atrium 43 boulevard du 11 novembre 1918 – B.P. 32009 69616 Villeurbanne Cedex à l'attention de Monsieur Javier OLAIZ

Téléphone : 04 72 69 76 00 Mél : javier.olaiz@lyoningenierie.fr

iviei . javiei:olaiz@iyoniiigenien

Pour les HCL

DRCI 3 quai des Célestins 69002 Lyon à l'attention de Martine MICHON Téléphone : 04 72 40 68 64 Mél : martine.michon@chu-lyon.fr

Pour le CLB

28 rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08 à l'attention de Marina ROUSSEAU TSANGARIS Téléphone : 04 78 78 28 43

Email: marina.rousseau-tsangaris@lyon.unicancer.fr

Pour VERMON

180 rue du Général Renault BP 93813 37088 TOURS cedex 1 à l'attention d'An NGUYEN-DINH Téléphone : 06 60 80 63 03

Mail: an.nguyendinh@vermon.com

Pour EDAP TMS

4 rue du Dauphiné 69120 Vaulx-en-Velin à l'attention d'Emmanuel BLANC

Téléphone : 0472153150 Mail : <u>EBlanc@edap-tms.com</u>

Article 19 : Nullité

Si une ou plusieurs dispositions de l'Accord sont tenues pour non valides en application d'une loi, d'un règlement ou à la suite de la décision d'une juridiction, les autres dispositions garderont toute leur force et leur portée. Les Parties s'efforceront, alors dans les meilleurs délais, de leur substituer des dispositions de portée équivalente reflétant leur commune intention.

Article 20: Non-Renonciation

Le fait qu'une Partie n'insiste pas pour faire strictement appliquer l'une des stipulations de l'Accord n'implique pas renonciation par cette Partie à invoquer ultérieurement cette stipulation ou à se prévaloir de l'éventuel manquement d'une autre Partie à cette stipulation.

Article 21 : Loi Applicable - Litiges

L'Accord est soumis au droit français.

En cas de difficulté sur l'interprétation ou l'exécution de l'Accord, les Parties s'efforceront de résoudre leur différend à l'amiable par l'intermédiaire du Comité Institutionnel, puis de leurs autorités respectives.

Au cas où les Parties ne parviendraient pas à résoudre leur différend dans un délai de deux (2) mois à compter de la survenance du différend, notifiée par la Partie plaignante aux Parties concernées, le litige sera définitivement tranché par les tribunaux compétents.

Annexes:

Les documents suivants sont annexés à l'Accord et en font partie intégrante :

- Annexe 1 : Convention de préfinancement et ses 4 annexes
- Annexe 2 : Connaissances Propres des Parties
- Annexe 3 : Bordereau encadrant le transfert de Matériel

En cas de contradiction ou de différence entre le corps de l'Accord et l'une de ses annexes, le corps de l'Accord prévaut.

Consortium PERFUSE 26/42 RHU3 - 2017

Fait à Villeurbanne, le 02/10/2018 en cinq (5) exemplaires originaux

Pour l'UCBLe Président,

Frédéric FLEURY

Président Frédéric FLEURY

Date: 10/10/2018

Visa du LABTAU

Sébastien CROUZET

Responsable Scientifique et Technique

Date:

Cyril LAFON

Directeur

LABTAU 1032 INSERM - UCBL1 - CLB

Visa de CREATIS

Carole LARTIZIEN

Responsable scientifique

Date: 03/10/18

Olivier BEUF

Directeur

Date: 04/10/2018

Olivier BEUF

Directeur

Fait à Villeurbanne, le 2 (5.) exemplaires originaux

Pour le CLB

Jean-Yves BLAY

Directeur Général

810/01/P

Visa du CRCL

Christophe CAUX

Responsable scientifique

4/10/1018

Date:

Alain PUISIEUX

Date:

Directeur

Pr Alain PUISIEUX

Directeur

CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE LYON

UMR INSERM 1052 - CNRS 5286 CENTRE LEON BERARD - Cheney D

rue Laennec

6937

Cedex 08, FRANCE

8100 (ar) p

Fait à Villeurbanne, le 28/1.0. √ 2018 en (5) exemplaires originaux

Pour les HCL

Catherine GEINDRE

Directrice Générale

Date: 24/09/2018

Madame Muriel MALBEZIN Par Délegation, le Directeur

de la Recherche Clinique et de Innovation Fait à Villeurbanne, le 2018 en (...) exemplaires originaux

Pour VERMON

An NGUYEN-DINH

Vice Président Recherche et Technologie

VERMON S.A.

au capital de 100.100 € au capital de 100.100 €
180, rue du Général Renault
B.P. 93813
37038 TOURS CEDEX 1
FRANCE
Tél.: 33 (0) 2 47 37 42 78
Fax: 33 (0) 2 47 38 15 45

Fait à Villeurbanne, le 2018 en (exemplaires originaux

Pour EDAP TMS

Marc OCZACHOWSKI

Président

Mh. Date: 27.09.13

Annexe 1 : Convention de Préfinancement et ses Annexes





RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE EN SANTE **CONVENTION DE PREFINANCEMENT**

N° 17-RHUS-0006
Entre
L'Agence Nationale de la Recherche sise 50 avenue Daumesnil, 75012 Paris, représentée par on Président directeur général, ci-après dénommée, l'« ANR »,
d'une part,
et .
L'Etablissement coordinateur
Université Claude Bernard de Lyon (N° de SIRET : 196 917 744 00019), sise 43 Boulevard du 11 novembre 1918 -BP 761- 69622 Villeurbanne.
Représenté par son Président;
1

d'autre part,

Individuellement la « Partie », ensemble dénommé les « Parties ».

ANR-17-RHUS-0006

Vu la loi de finances rectificative n°2010-237 du 9 mars 2010 modifiée par la loi n°2013-1278 du 29 décembre 2013 ;

Vu le décret modifié n° 2006-963 du 1^{er} août 2006 portant organisation et fonctionnement de l'ANR;

Vu la convention Etat – ANR relative à l'action « Instituts Hospitalo-Universitaires» du 27 juillet 2010 modifiée, publiée au Journal officiel du 30 juillet 2010;

Vu le règlement relatif aux modalités d'attribution des aides au titre de l'appel à projets « Recherche hospitalo-universitaire en santé » de l'ANR, dénommé ci-après le « Règlement Financier » ;

Vu la décision du Premier ministre n°«2017-IHU-06», en date du 25 juillet 2017, autorisant l'ANR à contractualiser sur le projet : « **PERFUSE** » » dans le cadre de l'action « Recherche hospitalo-universitaire en santé».

Il est convenu ce qui suit:

Article 1: Objet de la convention

La décision du Premier ministre susmentionnée prévoit l'octroi d'une aide de 8 000 000 € au Projet « PERFUSE ».

Conformément à l'article 1.1 du règlement financier « Recherche hospitalo-universitaire en santé », l'Etablissement coordinateur bénéficie d'un préfinancement de 800 000 €, représentant 10% de l'aide totale allouée du Projet, afin de permettre sa mise en œuvre opérationnelle rapide.

Ce préfinancement fait l'objet de la présente convention.

Ce montant constitue une avance sur l'aide qui sera attribuée, conformément au Règlement Financier, par la convention attributive d'aide prévue à l'article 7.1 de la convention Etat - ANR du 27 juillet 2010 modifiée.

La convention comprend les annexes suivantes :

- Annexe 1 : Descriptif du projet
- Annexe 2 : Annexe financière
- Annexe 3 : Courrier d'engagement de l'Etablissement coordinateur
- Annexe 4 : Liste des Etablissements partenaires

L'Établissement coordinateur s'engage à réaliser avec la participation des autres Établissements partenaires, le Projet dont la description constitue l'Annexe l de la Convention.

ANR-17-RHUS-0006

L'Établissement coordinateur s'engage à affecter l'aide obtenue à la réalisation exclusive du Projet, conformément à l'Annexe 2 de la présente, sous réserve des dispositions de l'article 6.1 du Règlement Financier.

Chez l'Etablissement coordinateur le Projet sera mis en œuvre par :

U1032 «LabTau» Laboratoire Thérapie et Applications Ultrasonores 151, cours Albert Thomas 64924, Lyon;

sous la responsabilité scientifique de Monsieur Sébastien CROUZET, ci-après dénommé, le « Responsable scientifique et technique ».

Nom	Prénom	Identifiant unité recherche	Acronyme unité de recherche	Nom développé unité de recherche	Départem ent	Ville
CROUZET	Sébastien	U1032	LabTau	Laboratoire Thérapie et Applications Ultrasonores	69	LYON

L'Etablissement coordinateur pourra transférer une partie de l'aide aux Partenaires conformément à des conventions de reversement établies entre lui-même et les Partenaires concernés.

Ces conventions de reversement devront être transmises dans un délai d'un mois après leur signature.

Pour chaque entreprise partenaire du projet, le montant de l'aide versée ne peut excéder le montant des fonds propres de l'entreprise à la date du versement.

L'Etablissement coordinateur organisera, dans <u>un délai maximum de trois mois</u> après la signature de la Convention, une réunion de démarrage du Projet, réunissant l'ensemble des Partenaires, et à laquelle l'ANR sera invitée.

Article 2 : Durée de la convention

La présente convention entre en vigueur à sa date de signature par l'ANR. Elle prend fin à l'entrée en vigueur de la convention attributive d'aide établie entre l'ANR et le Partenaire coordinateur, conformément à l'article 7.1 de la convention Etat - ANR du 27 juillet 2010. La signature de la convention attributive d'aide doit intervenir dans un délai maximal d'un an à compter de la date d'entrée en vigueur de la convention de préfinancement.

Les dépenses éligibles sont celles prévues par le Règlement Financier. La date de commencement du Projet et de prise en compte des dépenses est fixée au 26/11/2017.

L'Etablissement coordinateur communiquera également à l'ANR les montants mis à jour des versements effectivement décaissés par les cofinanceurs pendant la durée de la Convention de préfinancement.

Article 3 : Coordonnées bancaires

Les versements prévus dans le cadre de la Convention seront effectués par l'ANR, au nom et pour le compte de l'Etat, sous réserve de la mise à disposition des fonds correspondants, sur le compte bançaire ouvert au nom de l'Etablissement coordinateur :

Code banque	Code guichet	N° de compte	Clé RIB
10071	69000	00001004330	72

Cette aide n'entre pas dans le champ d'application de la TVA conformément à l'article 4.4 du Règlement Financier.

Article 4: Accord de consortium

Les Partenaires devront conclure, sous l'égide de l'Etablissement coordinateur du projet, un accord précisant :

- la répartition des tâches, des moyens humains et financiers et des livrables,
- le partage des droits de propriété intellectuelle des résultats obtenus dans le cadre du projet,
- le régime de publication / diffusion des résultats,
- la valorisation des résultats du projet.

Cet accord permettra de déterminer l'existence éventuelle d'une aide indirecte entrant dans le calcul du taux d'aide maximum autorisé par l'encadrement communautaire des aides à la recherche, au développement et à l'innovation (appelé ci-après « l'Encadrement »). L'absence d'aide indirecte est présumée si l'une au moins des conditions suivantes est remplie :

- le bénéficiaire soumis à l'Encadrement supporte l'intégralité des coûts du projet,
- dans le cas de résultats non protégeables par un titre de propriété intellectuelle, l'organisme de recherche bénéficiaire peut diffuser largement ses résultats,
- dans le cas d'un résultat protégeable par un titre de propriété intellectuelle, l'organisme de recherche bénéficiaire en conserve la propriété,
- le bénéficiaire soumis à l'Encadrement qui exploite un résultat développé par un organisme de recherche bénéficiaire verse à cet organisme une rémunération équivalente aux conditions du marché.

L'Etablissement coordinateur du projet transmettra une copie de cet accord à l'ANR ainsi qu'une attestation signée des établissements partenaires relative à sa compatibilité avec les dispositions de l'Encadrement ainsi qu'avec la (les) convention(s) définissant les modalités d'exécution et de financement du projet. Cette transmission interviendra dans le délai maximum de douze mois à compter de la date de signature de la convention de préfinancement.

L'attestation devra certifier soit que l'accord remplit l'une des conditions énumérées cidessus, soit que tous les droits de propriété intellectuelle sur les résultats, ainsi que les droits d'accès à ces résultats sont attribués aux différents établissements partenaires et reflètent adéquatement leurs intérêts respectifs, l'importance de la participation aux travaux et leurs contributions financières et autres au projet.

Article 5 : Modalités de restitution des fonds

A défaut de signature de la convention attributive d'aide relative au projet au plus tard 12 mois après la signature de la convention de préfinancement, les fonds attribués au porteur de projet en application de la présente feront l'objet d'une procédure de recouvrement par l'Etat, après instruction du dossier par l'ANR. A cet effet, l'Etablissement coordinateur adressera à l'ANR un relevé des dépenses effectuées pendant la durée de la présente convention, signé par le représentant légal et par l'agent comptable ou le commissaire aux comptes. Ce document sera fourni dans un délai de 2 mois après la fin de cette convention.

Article 6 : Obligations européennes de transparence

Conformément aux obligations de transparence résultant de l'application du droit de l'Union européenne relatif aux aides d'Etat, des informations relatives à toute aide accordée à des Entreprises d'un montant supérieur ou égal à 500 000 euros (montant de l'aide, instrument d'aide, objectif de l'aide) sont à publier sur un site dédié de la Commission Européenne accessible à tous.

A ce titre, l'Etablissement coordinateur s'engage à fournir à l'ANR tous les éléments nécessaires à la publication de ces informations.

Fait à Paris, le 2 3 NOV. 2017, en deux exemplaires originaux.

Le Président directeur général de l'Agence Nationale de la Recherche

Arnaud TORRES
Président directeur général par intérim

Frédéric FLEURY,

Président de l'Université Claude Bernard de Lyon (signature et cachet de

l'organisme)



Document Scientifique Scientific Submission Form Acronyme du projet/Acronym PERFUSE

Acronyme / Acronym		PE	RFUSE					
Titre du projet (en français)	Chirurgie Ultrasonore Personnalisée du Cancer de Prostate Localisé							
Proposal's title (in English)	Personalized Focused Ultrasound Surgery of Localized Prostate Cancer							
Mot(s) clé(s) / Key word(s)	Cancer, Prostate, Focal Treatment, Focused Ultrasound, HIFU, FUS							
Etablissement coordinateur	INSERM							
Etablissement de santé Nom, localisation /	⊠ сни	☐ Autres						
Health establishment name, location	HCL							
	Titre, Nom, Prénom / Title, Last Name, First name							
Responsable scientifique et	Professor Crouzet Sébastien							
technique (RST) / Scientific coordinator	Courriel / e-mail	address	Téléphor	ne / Phone number				
Scientific coordinator	sebastien.crouzet	@chu-	04 72 11 11 42					
Entreprise(s)-partenaire(s) Nom, localisation, site Web / Company name, location, Website	EDAP-TMS, 4, rue du Dauphiné, 69120 Vaulx-en-Velin http://www.edap-tms.com/ VERMON, 180 Rue du Général Renaul 37000 Tours http://www.vermon.com/vermon/							
Durée du projet /	Pôle(s) de compé		Collectivi local organ					
Length of the project 60 Mois	Lyonbiopôle	lisations						
Aide totale demandée / Total requested funding	9 056€	Coût co	mplet /	27604€				
Lien avec un projet du programme Investissements d'Avenir 1 ou 2 / Oui/Yes Non/No Si oui, Précisez lesquels / If yes, please specify: IDEX PALSE 2016, INFRASTRUCTURE FLI, LabEx DevweCan, Labex PRIMES, Labex CELYA, Equipex LILI, SATT PULSALYS, RHU MARVELOUS								



2016

DOCUMENT SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM

Acronyme du projet/Acronym PERFUSE

Table des matières/Table of contents¹

Table des matières/Table of contents	2
EXECUTIVE SUMMARY OF THE PROPOSED PROJECT	3
Description and objectives of the proposal	5
1.1. Objectives of the proposal	5
1.2. Context - scientific & medical rational	 5
1.3. preliminary data that support the proposal	6
1.4. Description of the proposal	
1.5. Medical, scientific & economic environment	8
1.6. Industrial Positioning of the proposal and Competitive environment	9
1.7. Evaluation and opportunities of the proposal	
2. SCIENTIFIC, CLINICAL, TECHNICAL AND METHODOLOGIC PROGRAMME - PROJECT ORGANISATION -	
2.1. Detailed scientific programme and structure of the proposal	10
2.2. Description by Workpackages (WP) and tasks	
2.3. Tasks schedule	
2.4. required ethical and regulatory clearances	
3. DESCRIPTION OF THE PARTNERSHIPS -	_ 26
3.1. Partenaire 1: Coordinating partner (LabTau)	
3.1.1 Project coordinator – Relevant experience, coordination modalities and management	
3.1.2 Presentation of the project coordinator university hospital team	27
3.2. description of the companies partners	
3.2.1 Partner 2 : EDAP-TMS	29
3.2.1.1 Presentation of the company partner	29 30
3.2.2 Partner 3: VERMON	
3.2.2.2 Description of the company staff involved	30
3.3. Description of the other partners	31
3.3.1 Partner 4 : CRCL-CLB	31
3.3.1.1 Presentation of the partner	_ 31
3.3.1.2 Description du personnel impliqué / Description of the staff involved	
3.3.2 Partner 5 : CREATIS	32 32
3.3.2.2 Description du personnel impliqué / De scription of the staff involved	_ 32
3.3.3 Partner 6 : HCL	33
3.3.3.1 Presentation of the partner	_ 33
3.3.3.2 Description du personnel impliqué / Description of the staff involved	
3.4. Relationships between partners - Partners relevance and complementarity	
4. JUSTIFICATION OF REQUESTED RESOURCES	_ 35
4.1. Summary of the amounts requested by Workpackages (WP)	
4.2. Recruit the non-permanent staff needed	
4.3. Estimates	
5. DISSEMINATION AND EXPLOITATION OF RESULTS - INTELLECTUAL PROPERTY -	_ 38
6 REFERENCES	40

 1 Pensez à mettre à jour la table des matières avant finalisation du document scientifique.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

EXECUTIVE SUMMARY OF THE PROPOSED PROJECT

Confidential abstract English version (max. 5000 characters)

Widespread prostate-specific antigen testing has resulted in the early detection of prostate cancer (PCa) in 1 million men each year worldwide.

Unfortunately, the management of clinically-localized PCa remains controversial. There is no organ-sparing treatment available for PCa in clinical routine and radical prostatectomy remains an aggressive treatment associated with substantial morbidity. Consequently, patients with low-risk cancers have active treatment delayed until predefined criteria of progression are met (so-called 'active surveillance'). Meanwhile, PCa remains the second highest cause of cancer-related deaths in men in western countries and recent data suggests that some patients under active surveillance may miss the window of opportunity of care either because the aggressiveness of the tumor has been underestimated at initial evaluation, or because its progression has not been detected soon enough during follow-up.

Thus, patients are facing two extreme options: active surveillance, with the risk of undertreating the cancer, or active treatment, with the risk of being uselessly exposed to substantial morbidity.

Focal therapy (FT) has emerged as a potential solution for this dilemma. Indeed, by destroying only the part of the gland that harbors cancer, one may obtain good oncological outcome while minimizing treatment-induced morbidity. EDAP-TMS's High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) ablation system, the Focal One™ device, seems particularly adapted to FT because of its millimetric precision. The images of the preoperative MRI showing the position of the tumor can be uploaded into the system and the tumor can be targeted after US/MRI fusion. After treatment, tissue ablation is assessed by contrastenhanced US and, in case of unsatisfactory results, HIFU can be immediately repeated to complete the ablation.

This device seems the ideal tool for FT using HIFU (F-HIFU). Yet, the urological community is still divided about the role of FT in clinically-localized PCa management. This is explained by three factors.

First, there is urgent need for well-designed studies assessing FT outcomes and side effects. This is necessary as patients are attracted by the potential benefits of FT, which raises concerns that it may be performed by urologists outside controlled trials without proper evaluation. This risk is particularly important in France where there is currently no ongoing trial on FT.

Second, FT requires precise tumor mapping. Prostate MRI can show the position of cancer foci in the gland, but its specificity is low and its interpretation needs expertise. As a result, it provides only imprecise mapping with substantial inter-reader variability.

Third, the volume and homogeneity of tissue ablation depends on the local prostate perfusion



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

(blood flow) that decreases the HIFU-induced temperature rise. Moreover, the smaller the PCa target region, the greater the influence of perfusion, which is especially critical for F-HIFU. Unfortunately, current HIFU systems do not account for local perfusion, and being able to incorporate a measured local perfusion into the treatment algorithm could improve the interpatient reproducibility of tissue ablation.

The PERFUSE project will address these three problems.

In WP1, F-HIFU using the Focal One[™] will be assessed through three indications: (i) a multicentric randomized study comparing FT and active surveillance in low-risk patients, (ii) a preliminary cohort study evaluating F-HIFU middle-term results in intermediate-risk patients, and (iii) a cohort study assessing F-HIFU in patients with local recurrence after radiotherapy and selected by PSMA-PET/MRI. An ancillary study will also assess the HIFU-induced immune response and whether circulating tumor cells could be used as biomarkers.

In WP2, a computer-aided diagnosis (CAD) system for prostate MRI aimed at delivering probability maps highlighting areas of aggressive cancer will be developed, based on a prototype that was shown to outperform expert judgment in a preliminary study. Additionally, novel imaging methods will be developed (MR/US elastography) providing new tissue elasticity information to the CAD for assisting treatment planning and/or assessing tissue ablation.

In WP3, F-HIFU energy delivery will be improved by accounting for local tissue perfusion and by developing new treatment planning strategies. Finally, an innovative US technology (cMUT) will be developed to achieve high resolution F-HIFU.

The PERFUSE project is proposed by academic partners that are pioneers in HIFU ablation (LabTAU, HCL), in prostate imaging (HCL), in machine learning (Creatis) and in onco-immunology (CRCL), and by companies that are world leaders in HIFU treatment (EDAP) and US composite transducers (Vermon). It is an innovative and ambitious program that will not only provide careful clinical evaluation of F-HIFU but transform F-HIFU into a truly personalized, more evidence based and efficient therapy.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

1. DESCRIPTION AND OBJECTIVES OF THE PROPOSAL

1.1. OBJECTIVES OF THE PROPOSAL

"How to move cancer treatment beyond the carpet-bombing approach to using targeted therapies that destroy only the cancer" (Dr F Collins, Director of NIH, 2010).

While management of prostate cancer (PCa) remains controversial, patients are currently offered either surveillance (with risk of underestimated progression) or whole gland treatment (using prostatectomy, external beam radiation therapy [EBRT], or brachytherapy) with substantial morbidity. Focal treatment (FT) of PCa, consisting in destroying only the tumor to achieve good oncologic outcome and reduce morbidity, is a new approach that emerges as a potential middle-ground solution between surveillance and radical therapies.

The overall objective of the PERFUSE project is to assess the oncologic results of PCa FT and to propose a coherent set of innovations to allow a personalized and more rational FT, through a complete chain of novel tools, from diagnosis to technical rupture of HIFU treatment. Two French SME companies, Edap (Vaulx-en-Velin) and Vermon (Tours), whose products will benefit from each other, will embed our innovations in medical devices.

Expected gains include more efficient procedures for maximizing the rate of definitive cure for patients, personalized less aggressive procedure for better quality of life for patients and costs saving by reducing the need for radical therapies and treatment-induced morbidity.

1.2. Context - scientific & medical rational

Widespread prostate-specific antigen (PSA) testing of asymptomatic individuals has resulted in the early detection of PCa in 1 million men each year in the world and 400,000 in Europe (Ferlay 2013), with France displaying the highest rate of diagnosed PCa in Europe (54,000 in 2014). Most of these patients have clinically-localized PCa.

However, management of clinically localized PCa remains controversial. On one hand, a large body of literature shows that many men do not benefit from radical treatment because the disease is indolent or because they will die from competing causes. Up to 90% of men newly diagnosed with PCa may undergo treatment for a cancer unlikely to cause death or even symptoms (Eggener 2015). Such massive overtreatment is an alarming situation because most of these patients will suffer incontinence, and often impotence, with no improvement in their life expectancy. As a result, the so-called active surveillance (AS) that consists in delaying active treatment until predefined criteria of progression are met, has emerged as a viable option for selected patients with low-risk disease. On the other hand, however, PCa remains the second cause of cancer-related deaths in men in western countries (Siegel 2015). Recent data suggest that some patients under AS may lose a window of opportunity of care (Dall'Era 2017), while other groups may be undertreated because the aggressiveness of the disease is underestimated by the biopsy results (Alberts 2017) or because the impact of co-morbidities on life expectancy is overestimated (Bratt 2015). In the PROTECT study that randomized prostatectomy, radiotherapy and active monitoring, 10-year specific mortality was low irrespective of the treatment assigned, with no significant difference among treatments. However, active monitoring was associated with higher incidences of disease progression and metastases, suggesting that the survival curves are likely to separate in subsequent analyses (Hamdy 2017). As a result, identifying patients who do not need to be treated remains challenging. If there is universal consensus that patients with very-low risk should undergo AS, there is no agreement on which patients of the higher risk classes could safely avoid treatment (Lavery 2017). The complexity of these issues and the high prevalence of the disease led the American Institute of Medicine to include localized PCa among the top 25 priority conditions for future comparative effectiveness research (Lavery 2017).



SCIENTIFIQUE SCIENTIFIC SUBMISSION FORM Acronyme du projet/Acronym PERFUSE

FT has recently emerged as a potential solution for this dilemma. By destroying only the part of the gland that harbors cancer, it may indeed be possible to provide efficient cure of the disease while minimizing treatment-induced morbidity. This approach has been made possible by the onset of new minimally-invasive therapies (high-intensity focused ultrasound [HIFU] ablation, cryotherapy, laser ablation, etc...) that can easily be used to destroy PCa foci while sparing the rest of the gland. Although some urologists enthusiastically predicted that FT will soon become the standard of care, a recent systematic review of literature showed that there is an urgent need for high-quality data on FT oncologic outcomes and side-effect to define the role FT could play in the future (Valerio, 2017). This is necessary as patients, facing the only extreme options of AS and active (whole-gland) treatments, are attracted by the potential benefits of FT. This raises concerns that, despite current recommendations, FT may be performed outside controlled trials without proper evaluation (Rouvière 2017). This risk is particularly important in France where there is currently no ongoing trial on FT.

In the PERFUSE project, we propose clinical multicenter evaluation of FT using the Focal.One[™] device (WP1) and the development of technological improvements of FT through improved imaging (WP2) and improved deposition of energy in the target volume (WP3).

1.3. PRELIMINARY DATA THAT SUPPORT THE PROPOSAL

Why HIFU? The principle of HIFU ablation is to focus a high-intensity ultrasound beam delivered by a transrectal probe on a given target point of the prostate. The concentration of the beam energy at that point produces a drastic temperature rise (up to 80°C in a few seconds) causing coagulation necrosis of the tissues. The volume of tissue ablated is small (1–3mm in width, 5–20mm in height) making the technique very precise. HIFU ablation seems an attractive option for PCa-FT because of its spatial precision and because it has already shown good oncologic outcomes in the whole-gland PCa treatment, both as a first-line therapy (Crouzet 2014) or as a salvage option for local recurrences after radiotherapy (Crouzet 2017).

In 2015, EDAP-TMS launched a new HIFU device (Focal.One™) aimed at addressing current requirements for FT by combining the latest imaging and treatment technologies. Indeed, the operator can upload the prostate MR images containing the delineation of the tumor into the Focal.One™ platform. MR images are then fused with the US acquisition performed at the start of the treatment using elastic fusion. At the end of the treatment, it is possible to obtained Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the prostate that can reliably assess the destruction of the target volume (Rouvière 2011). In case of unsatisfactory results, the patient can be immediately re-treated.

Preliminary data supporting HIFU FT (WP1)

<u>First line treatment:</u> HIFU has first been used to treat PCa in the mid1990s (Gelet 1996). Several institutions have recently published large series of patients with more than 10 years of follow-up (Thüroff 2013, Crouzet 2014, Ganzer 2013), all with a whole-gland treatment approach. Focal HIFU ablation (F-HIFU) has been investigated from 2012 (Ahmed 2012) onwards. It has been proven feasible with satisfactory short-term local control, minimal morbidity and good preservation of quality of life (Rischmann 2016).

Salvage HIFU after ERBT failure: up to 30% of patients relapse within 5 years after EBRT. (Zumsteg 2015). Approximately 50% of patients with rising PSA after EBRT have local recurrence only. The others already have micro-metastases. Salvage radical prostatectomy of local recurrences is technically difficult and carries a high morbidity rate. Whole-gland HIFU ablation provides a minimally-invasive interesting option with good oncologic results (Crouzet, 2017). However, the rate of complications is higher than for first-line HIFU ablation. Recently, F-HIFU approaches have shown good oncologic outcomes, with minimal morbidity (Baco 2014). However, approximately 50% of patients still do not respond to salvage treatments and develop metastases during follow-up. Therefore, it appears crucial to diagnose micro-metastases earlier, in order not to uselessly expose metastatic patients to the morbidity of salvage treatments. The recently-available Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based PET/CT seems to be substantially more sensitive at low PSA levels than choline PET/CT, as shown by two head-to-head comparisons (Morigi, 2015; Afshar-Oromieh, 2014). However, neither the impact of the selection of patients for salvage



DOCUMENT SCIENTIFIQUE

SCIENTIFIC SUBMISSION FORM

Acronyme du projet/Acronym

PERFUSE

treatment with PSMA-based PET/CT has not been evaluated yet, nor the impovment in targeting and guidance with a hybride PET/IRM.

The problem of the pretreatment tumor mapping (WP2)

Rational FT implies a precise tumor mapping. There is consensus that systematic sextant prostate biopsy cannot provide accurate tumor mapping and that treatment planning for FT cannot be based on its findings (Rouvière, 2012). Prostate multiparametric MRI (mp-MRI) has excellent sensitivity in detecting PCa foci (Bratan, 2013). As a result, a large body of literature has shown that targeted biopsies of suspicious lesions seen on mp-MRI (TBx) improved the detection of clinically significant PCa (csPCa) (Schoots, 2015). Thus, PCa mapping based on mp-MRI, TBx and systematic biopsy findings seems a reasonable option for patient selection and treatment planning before FT (Rischmann, 2017). However, mp-MRI interpretation remains difficult and needs expertise. Using quantitative magnetic resonance (MR) image features to characterize prostate lesions seen on mp-MRI could improve interpretation standardization. Moreover, several computer-aided diagnosis (CAD) systems combining various image features have shown promising results in characterizing prostate tissues (Lemaitre, 2015). Unfortunately, quantification in MR imaging is limited by substantial inter-manufacturer variability in the calculation of quantitative image parameters. Of the many reported CAD systems, only few have shown robust results at cross-validation in datasets from different manufacturers (Turbey, 2013; Hoang Dinh, 2016).

We developed a mp-MRI CAD system for discriminating PCa foci in the peripheral zone (PZ) that provided good results when cross-validated in two datasets from two different manufacturers (Hoang Dinh, 2016) and that significantly outperformed experts in predicting the presence of Gleason ≥7 cancer at biopsy (under publication). These excellent results suggest that quantitative MRI could improve pre-treatment tumor mapping.

The future of HIFU FT: Technical rupture innovations (WP3)

Personalized HIFU treatment according to PCa tumor perfusion: It has been long known that local blood flow can decrease the HIFU-induced temperature rise (heat-sink effect), and one study confirmed that whole-gland HIFU ablation outcome was correlated to the pre-treatment mean prostate blood flow calculated by contrast-enhanced MRI, with patients with the lowest blood flow showing the best oncologic outcomes (Wiart, 2007). Currently, HIFU treatment parameters (energy level, duration of the shots, time interval between the shots) are different depending on the clinical setting (first-line treatment, salvage treatment after EBRT, salvage treatment after brachytherapy) (Curiel, 2005). However, within these three groups, the same parameters are used for all patients. We hypothesize that differences in local perfusion could explain why in some patients the volume of tissue destruction shown by CEUS is smaller than the target volume, while in others it is larger. Because ensuring a reproducible volume of tissue ablation is of utmost importance in FT, we propose to develop methods to easily measure tissue perfusion before treatment, in order to obtained a personalized set of firing parameters for each patient.

<u>Innovative HIFU strategies:</u> Currently HIFU treatments are performed by summing small elementary lesions side to side. This strategy, which is satisfactory for a radical treatment, is however lacking in precision for the case of focal treatments with a small target volume. It becomes possible to increase the treatment precision with a continuous firing sequence. This treatment strategy has never been proposed. Preliminary simulation studies carried out at LabTau show, however, that it is possible to determine parameters for continuous firing sequence. This innovative strategy will be explored in detail in the PERFUSE project.

<u>High resolution HIFU:</u> Currently, HIFU probes are fabricated from single or multi-element piezoceramic or piezocomposite transducers (Chapelon 1997). It is a proven technology for the development of ultrasound probes for imaging and therapy, but has reached some limits in terms of miniaturization. To increase the precision of FT, treatment probes need to contain a very large number (several thousands) of elements. Manufacturing these probes at an economically acceptable cost using conventional technologies is difficult. Recently, a new technology based on capacitive micro-machined transducers (cMUTs) has emerged with advantages over piezoelectric transducers (Khuri-Yakub 2011). In



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

principle, a cMUT transducer is composed of elementary cells, each consisting of a deformable membrane of micrometric dimensions. It becomes thus possible to integrate several thousand elements into an endocavitary probe of reduced size. This technology makes it possible to manufacture, at the industrial level and at a very competitive cost, ultrasound probes composed of a large number of elements for achieving high-resolution FT. The feasibility of developing a cMUT-based transrectal probe was demonstrated by the PERFUSE partners (Bawiec, 2016). In PERFUSE they propose to develop a cMUT transrectal probe to be used clinically for imaging and therapy with the next generation of Focal.One™ device.

1.4. DESCRIPTION OF THE PROPOSAL

The purpose of the PERFUSE project is two-fold: 1) To set-up clinical studies that can assess FT achieved with the Focal.One™ device and help understanding the role of FT in PCa management. 2) To prepare a change of paradigm through technical innovations to transform FT into a truly personalized, more rational and more efficient therapy.

First, FT (using the Focal.One™ device) will be assessed in its three potential indications through: (i) a multicenter randomized study comparing FT and AS in low-risk patients, (ii) a preliminary cohort study evaluating middle-term oncologic outcomes and side-effects of FT in intermediate-risk patients, and (iii) a cohort study assessing FT outcomes in patients with biochemical failure (BF) after EBRT selected by PSMA-PET/MRI. (Tasks of WP1). Then, we propose to develop a CAD aimed at delivering probability maps highlighting areas of aggressive cancer in the peripheral zone (PZ) and the transition zone (TZ) of the prostate. This will be done through the following steps: (i) Creating a prospective computer-based radiologic pathologic database to further test and train the CAD, (ii) evaluating the existing CAD in PZ on MRIs from another institution (external validation), (iii) assessing the best quantitative parameters for characterizing Gleason ≥7 cancers in TZ, (iv) delivering probability maps for Gleason ≥7 cancer in PZ and TZ. In addition, the radiologic pathologic correlation database will be used to develop innovative learning methods to handle heterogeneity of training data (multivendor MR images obtained at 3T or 1.5T) and to test algorithms to assess tumor aggressiveness. The final CAD will be tested in a multiparametric study. In parallel, new imaging methods assessing tissue elasticity will be developed. These methods could either add a new parameter to the CAD (MR elastography) or help assess tissue destruction after HIFU ablation (US elastography). (Tasks of WP2). Finally, HIFU technology will be improved by two breakthrough innovations: (i) developing innovative FT strategies by assessing the local tissue perfusion and speeding-up the treatment to personalize firing parameters and (ii) incorporating cMUT technology for high resolution FT and high performance ultrasound imaging guidance. (Tasks of WP3)

1.5. Medical, scientific & economic environment

The Lyon Metropole has many public and private healthcare establishments, including four University Hospital Centers (CHU), for a population of 1,6 million. It is at the heart of the Auvergne-Rhône-Alpes Region (population 7.7 Million) that actively supports innovation in biotechnology and medical-technology, in collaboration with the French Public Investment Bank (BPI-France). The partners of the PERFUSE project have already been funded by BPI through the "Fond Unique Interministériel" FUI program (Cf §3). Moreover, in addition to INSERM TRANSFER, a spin-off of INSERM, the academic partners will benefit technology translation from the Technology Transfer Accelerated Societies (SATT PULSALYS). These structures will facilitate industrial translation and creation of economic value. The PERFUSE project is labelled by the worldwide competitive clusters Lyonbiopole associated to the regional cancer cluster CLARA. The I-Care cluster also supports the project.

In this scientific and medical environment, the project partners will have the capacity to carry out the PERFUSE project: fundamental research (LabTau, Creatis, CRCL), translational research to realize development of innovative technologies (LabTau), recruitment of patients to carry out clinical studies (HCL) and industrialization of devices (EDAP, VERMON).



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

1.6. Industrial Positioning of the proposal and Competitive environment

HIFU ablation is in competition with several other focal treatment modalities: brachytherapy, cryotherapy, laser therapy, photodynamic therapy and irreversible electroporation. Since the early 2010s, researchers, clinicians and industrials focused their development activities in developing new treatment alternatives that could take advantage on the improvement of focal therapy with HIFU. All the biggest medical manufacturers (General Electric, Philips, Siemens) are involved in either imaging or therapy (or both) activities for PCa early diagnosis and FT. However, several SMEs, like the industrial partners of the PERFUSE project, often lead the innovation process. Sonacare (US), Profound (Canada), and Insightec (Israel) developed therapeutic devices based on HIFU. However, only few display the expertise of EDAP-TMS and VERMON characterized by their international certifications (CE, FDA) in HIFU therapy and US imaging, respectively. The number of systems sold internationally, and the number of patients treated with a long follow-up, are enough to already provide the medical community with robust clinical data. The present national leadership in this domain results from the dynamism of the partners, described in section 3.4. The PERFUSE project can rely on several patents exploited for the project purpose. Thirteen family patents are co-owned by EDAP-TMS and INSERM (granted from 2000 to 2016). New patents are expected to be issued from new F-HIFU device that will be developed in the PERFUSE project and the final formula of the CAD developed will be open for use to imaging manufacturers (e.g. General Electric, Philips, Siemens) with a license agreement to be defined.

1.7. EVALUATION AND OPPORTUNITIES OF THE PROPOSAL

PCa is the most common cancer in men with an estimated number of about 400,000 cases in Europe, 250,000 in the USA and 54,000 new cases in 2014 in France alone. The only options historically available are active surveillance and radical treatments, i.e. surgery and radiotherapy. Active Surveillance represents a stressful option for a majority of the patients and 20 to 30% of them opt for a radical treatment within 2 years (57 % at 5 years in France, P. Mortier 2017). On the other end of the spectrum, radical prostatectomy and radiotherapy, although efficient in curing the cancer for a high percentage of patients, involves serious adverse events such as incontinence and impotence, which compromises seriously the quality of life of these patients. Thanks to the improvements in diagnostic tools in Europe and in other industrial countries, 10 to 15% of patients are diagnosed with early stage PCa that is more clearly identified and could therefore be potential candidates for a focal treatment (FT). FT can also be a good alternative to about 50% of the patients who failed external beam radiation as primary PCa treatment (20% of the population) and for which there are very few salvage options. Improving the technology of FT-HIFU and bringing indisputable clinical evidence of its ideal risk-benefit ratio for the optimally-selected patients would lead to an increase of the adoption of this therapy to a 5 times wider population of patients, from 3,000 today (2015) to 15,000 in the coming years resulting in a turnover increase from 10 M€ to 50 M€. The clinical results of the clinical multicenter randomized study comparing F-HIFU versus active surveillance for low risk patients, and of the multicenter single arm study dedicated to intermediate risk patients, will be the main triggers from the PERFUSE project for the focal approach adoption for PCa treatment and the main milestones to reach the expected turnover evolution.

By contrast to drug companies, the medical device companies currently involved in therapeutic ultrasound (even the biggest ones as GE-Insightec or Philips) do not have the required turnover and profitability to support such clinical studies. The RHU program is a clear opportunity for the patients to gain access to new PCa treatments preserving their quality of life and for the partners and the French medical device industry to keep their present lead.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

- 2. SCIENTIFIC, CLINICAL, TECHNICAL AND METHODOLOGIC PROGRAMME PROJECT ORGANISATION -
- 2.1. DETAILED SCIENTIFIC PROGRAMME AND STRUCTURE OF THE PROPOSAL

PERFUSE (Personalized Focused Ultrasound Surgery)

WPO: Cooperation, Management & Dissemination

Coordinator: S. Crouzet (HCL/LabTAU)



WP1: Focal-HIFU Therapy

Coordinator : S Crouzet (HCL/LAbTAU)

WP1.1: F-HIFU vs Active Surveillance WP1.2: F-HIFU intermediate risk PCa WP1.3: SF-HIFU after ERBT Failure



WP2: PCa Foci Diagnosis

Coordinator : O. Rouvière (HCL/LabTAU)

WP2.1: PCa targeting with CAD WP2.2: PCa detection & F-HIFU monitoring from tissue

elasticity

WP3: HIFU technical rupture innovations

Coordinator: E Blanc (Edap)

WP3.1: Innovative F-HIFU strategies (Leader : Edap)

WP3.2: Innovative technological ruptures for F-HIFU (Leader: Vermon)

Figure 1: PERFUSE project work-packages flowchart

The Perfuse proposal is structured over 4 main work-packages with the following goals:

- **WPO**: To structure and coordinate the whole project and to ensure its proper implementation, as well as communication, dissemination, and IP Management.
- WP1: To assess F-HIFU for the 3 main indications of the Focal.One™: WP1.1) for Patients at low-risk PCa (randomized study comparing F-HIFU vs active surveillance); WP1.2) for Patients at intermediate-risk PCa (cohort study assessing outcomes of F-HIFU of patients with unifocal Gleason 7 cancer); WP1.3) for patients with relapse after radiation therapy (cohort study evaluating oncologic outcomes of PSMA-based IRM-PET guided F-HIFU in patients with no metastasis).
- **WP2**: To develop a commercially-available CAD system to improve prostate cancer detection and localization on mp-MR images (WP2.1) and new elasticity methods for prostate imaging (WP2.2).
- **WP3**: To develop new tools for HIFU technical rupture innovations: (WP3.1) Personalized F-HIFU based on the evaluation of tumor vascularization, and new methods of energy deposition in tissues; WP3.2) innovative HIFU transducers for high resolution imaging and therapy



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

2.2. DESCRIPTION BY WORKPACKAGES (WP) AND TASKS

WORKPACKAGE N° 0: Cooperation & Management								
		S	TART			END	LENGTH	
			M1			M60	60 Months	
Coordinator	Coordinator Pr. Sébastien CROUZET							
WORKPACKAGE	OBJECT	IVES	and	EXPECTED	OUTCOMES			
RUPTURE: CREATE AN OPEN RESEARCH SPIRIT AND TASK FORCE								
LIST OF PARTNERS IN	LIST OF PARTNERS INVOLVED AND CONTRIBUTORS: ALL							

OBJECTIVES

The PERFUSE project management activities aim at: i) Elaborating the Project Management Plan, Project Time Schedule and monitoring the work progress of all WPs accordingly; ii) Ensuring the production of the whole deliverables within budget, timeframes and quality expectations; iii) Organizing communication flow and meetings among partners; iv) Ensuring the interface with the ANR and reporting on the project status, v) Ensuring results protection, implementing an ambitious strategy of Intellectual Property (IP) management and transfer WPO will be led by the Project Coordinator with support from Lyon Ingénierie Projet (LIP).

WP0.1: Project management		
START : M1	END : M60	
LIST OF INVOLVED PARTNERS AND CONTRIBUTORS: All partners of the project		

OBJECTIVES

Manage, coordinate and synchronize the WP progress according to the schedule, Manage the work plan in relation with WP leaders, Manage quality procedures to ensure high-quality results, Lead and coordinate the project teams, Follow-up project expenditures

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

The following partner meetings will be held:

- A Steering Committee, chaired by the Project Coordinator, will take place every six months. Together with the Project Coordinator, all the WP leaders will participate to steering committees.
- A Scientific Advisory Board will review the projects of PERFUSE, and will include industrial experts. It will meet once a year to share advices to the consortium regarding scientific orientation, industrial transfer, valorization of the results and communication about research progresses and their outcomes.

The composition of these project bodies, as well as their quorum and voting procedures, will be outlined in the Consortium Agreement. The WPs will also have their internal Committees, whose meetings will be part of their respective WPs.

- A first project management plan will be validated at the beginning of the project and will be updated by the administrative manager when necessary, at least once a year.
- Although the implementation of the action list and the resolution of the technical issues are under the direct responsibility of the WP leaders, the project coordinator is in charge of following-up the status of any open action item. The action list will be reviewed at each progress meeting.
- Cost monitoring and control within the project will be achieved through definition and maintenance of a cost breakdown structure compatible with the structure used by the ANR.
- The RHU collaborative work platform will be adjusted for storing and exchanging all information and documents managed and produced by the project coordinator.

DELIVERABLES

- D0.1.1: Report of the Kick-off meeting and related documents (M1)
- D0.1.2: Report of the steering committees and related documents (biannually)
- D0.1.3: Report of the scientific advisory board and related documents (annually)



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

D0.1.4: Project management plan, quality plan & collaborative platform available (M2)

WP0.2: Dissemination and communication

START: M1 END: M60

List of involved partners and contributors: All partners of the project

OBJECTIVES

This task aims at ensuring, first reporting to the ANR, and second, dissemination / communication on project results at the national and international levels. Dissemination of information will be oriented towards the scientific community as well as patient organizations and public authorities.

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

- First, a project report will be submitted by the project coordinator to the ANR on a yearly basis to provide an in-depth progress status, achievement of past periods, as well as an updated work plan for the upcoming periods. At the end of the project, a final project report will summarize the results and outcomes, including the plan for the dissemination and exploitation of results.
- Second, each partner will communicate in its specific domain of competencies according to the rules outlined in the Consortium Agreement. Results obtained in the framework of the project will be disseminated through the participation in conferences, seminars, workshops, etc. Partners will also communicate the results to the national and international press.
- Communication to general public will be held by the project coordinator and supported by a specific website for PERFUSE.

DELIVERABLES

- D0.2.1: Specific RHU PERFUSE website available (M3)
- D0.2.2: Annual and final project reports (M13, M25, M37, M49, M60)
- D0.2.3: External communication materials (M18, M36, M60)

WP0.3: IP management and transfer

START: M1 END: M60

LIST OF INVOLVED PARTNERS AND CONTRIBUTORS: All partners of the project

OBJECTIVES

Define principles and guidelines for the protection and management of IP, define an IP transfer strategy during the project, ensure that IP rules are shared and respected by all project partners

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Actions led on this task will deal with the ownership, management and protection of R&D results and other outcomes, rights of access to such results and outcomes as well as backgrounds, profits sharing taking into account the contributions of the various partner organizations. Management and transfer of IP will be governed by the terms and conditions of the Consortium Agreement signed by all partners.

DELIVERABLES

- D0.3.1: Consortium agreement (M6)
- D0.3.2: Protection of research and development results and other outcomes (continuously)

WORKPACKAGE N° 1:	Assessment of Focal HIFU Therapy					
START	END	LENGTH				
M1	M60	60 months				
Coordinator: Pr. Sebastien CROUZET (HCL/LABTAU) WORKPACKAGE OBJECTIVES and EXPECTED OUTCOMES						



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

- The overall objective is to assess the efficacy of focal HIFU with Focal.One™ through 3 clinical studies according to the 3 main indications of focal treatments for PCa: treatment of low risk patients, treatment of intermediate risk patients and salvage therapy for patients with local recurrence
- The choice of localized prostate cancer treatment, active surveillance or standard radical therapies (surgery, radiation therapies), is currently made according to the cancer stage, its aggressiveness and to the patient life expectancy.
- The hypothesis is that focal HIFU can challenge standard therapies for selected patients in the 3 main indications defined above.
- The main expected medical benefit will be to achieve the control of the disease of the selected patients with a better preservation of their Quality of Life (QoL) than with standard therapies.
- Results of each study will be presented at international conferences and published in the best journals
 of the specialty (European Urology, Journal of Urology, Lancet Oncology, British Journal of Urology ...)
- Therefore, we can expect an increased number of selected patient to be treated by focal therapy and a decrease of over-treated patient.

WP 1.1: Multicenter Focal HIFU phase III for low risk patients

START: M1 END: M60

RUPTURE 1.1: Assessment of focal HIFU for low risk patients.

LIST OF PARTNERS INVOLVED: HCL (Urology, Radiology, Biostatistics and Methodology Departments), Edap, LabTau, **AND CONTRIBUTORS:** 6 clinical centers in France (Toulouse, Bordeaux, Lille CHUs, Institut Mutualiste Montsouris, Clinic Atlantis Nantes, Clinic La Louvière Lille)

OBJECTIVES

To assess the place of F-HIFU for patients with significant Gleason 6 single cancerous focus.

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

Patients with non-significant Gleason 6 tumor (PRIAS Criteria and no MRI detectable tumor) are good candidates for active surveillance. At the opposite, the treatment of patients with a significant Gleason 6 tumor (more than 2 positive biopsies or maximum core length larger than 3 mm, and with MRI diameter larger than 10 mm) is controversial.

Expected Medical Benefit:

 Demonstrate that F-HIFU is able to achieve a satisfactory local control of the tumor with limited side effects, avoiding the need of an immediate or delayed radical therapy (surgery or radiation therapy).

Dissemination and Valorization of intellectual property:

This Phase III study is a randomized multicenter prospective trial with 2 groups of treatments (AS versus F-HIFU): The main endpoint is the proportion of patients with conversion toward additional focal or radical treatment at 4 years between the 2 groups. Results will be published in a high impact factor journal specialized in urology (e.g. European Urology, IF>14).

Methods and specific tasks:

- This 1st study (HCL & 6 clinical centers in France; M1-M60, Task Manager (TM): Pr S. Crouzet, HCL/LabTAU) will be named "Randomized". The study will involve 2 arms of 55 patients selected in the 7 clinical centers. The HCL will be promotor for the "Randomized" study. (Cf appendix 1 for the methodology.)
- Patient selection and focal HIFU treatment (M1-M12) will be performed on low risk patients with Gleason 6 significant tumor detected with multi-parametric MR imaging.
- The main objective of task T1.1.1 will be the evaluation of the adjuvant therapy free rate in both arms. (M12-M60).
- The secondary objectives will be the local control of the disease, the rate of side effects and the measurement of QoL according to International Consortium for Health Outcomes Measurements (ICHOM) standards.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

WP 1.2: Multicenter Focal HIFU Phase II study for intermediate risk patients.

START: M1 END: M60

RUPTURE 1.2: Assessment of focal HIFU for intermediate risk patients.

LIST OF PARTNERS INVOLVED: HCL (Urology, Radiology, Hematology, Biostatistics and Methodology Departments), Edap, LabTau, CRCL AND CONTRIBUTORS: CERMEP and 6 clinical centers in France (Toulouse, Bordeaux, Lille CHUs, Institut Mutualiste Montsouris, Clinic Antlantis Nantes, Clinic La Louvière Lille)

OBJECTIVES

To assess the place of F-HIFU for patients with a Gleason 7 (3+4) single cancerous focus.

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

Radical treatments (surgery or radiation therapy) are the standard therapies for patient with intermediate risk localized prostate cancer and good life expectancy (prostatectomy life expectancy is 10 years). For this population, about 20% of patients present with a single cancerous focus.

Expected Medical Benefit:

 Demonstrate that F-HIFU is able to achieve a satisfactory local control of the tumor with limited side effects, avoiding the need of an immediate or delayed radical therapy (surgery or radiation therapy).

Dissemination and Valorization of intellectual property:

 Currently, no published papers reported outcomes of a large population study (>100) of patients with Gleason 7 (3+4) intermediate risk cancers treated with F-HIFU. The results of this Phase II study will be used to design a future randomized study comparing focal HIFU vs radical surgery.

Methods and specific tasks:

- This 2nd study (HCL & 6 clinical centers in France; M1-M60, TM: Pr. S. Crouzet, HCL/LabTAU) will be named "Cohort". The study will involve 150 patients selected in the 7 clinical centers. HCL will be promotor of "Cohort". (Cf appendix 2 for the methodology.)
- Patient selection and focal HIFU treatment (M1-M24) will be performed on intermediate risk patients (Gleason 7, 3+4) with a single cancerous focus detected with mp-MRI.
- The main objective will be the evaluation of local control of PCa after F-HIFU (M24-M60).
- The secondary objectives will be the rate of additional therapy, the rate of side effects and the measurement of QoL according to ICHOM standards.
- An ancillary study named "Ancillary" (LabTAU, CRCL & HCL, M1-M60, TM: Pr. S. Crouzet, HCL/LabTAU) will be performed on the Lyon's patients of the "Cohort" study. The goal of "Ancillary" will be to evaluate the biological response after focal therapy, including PSAphi, PCA3, CTC and immunological response. The HCL will be promotor of "Ancillary". Biological response analysis will be performed by CRCL, HCL & LabTau. (Cf appendix 3 for the methodology).

WP 1.3: Salvage Focal Therapy with PSMA-PET-MRI guidance after EBRT Failure, Pilot study.

START: M1 END: M60

RUPTURE 1.3: Assessment of Salvage Focal HIFU for patient with local relapse after radiation therapy.

LIST OF PARTNERS INVOLVED: HCL (Urology, Radiology, Hematology, Biostatistics and Methodology

Departments), Edap, LabTau, CRCL AND CONTRIBUTORS: CERMEP

OBJECTIVES

 To evaluate, through a clinical pilot study, oncologic outcomes of PSMA-based IRM-PET guided Salvage-Focal-HIFU (SF-HIFU) in patients with no metastasis

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

A significant proportion of patients treated with External Beam Radio Therapy (EBRT) will experience recurrence (Vora 2013). In the CAPSURE population (Jones et al 2011) more than 90% of patients with



SCIENTIFIC SUBMISSION FORM

Acronyme du projet/Acronym

PERFUSE

recurrent prostate cancer (PCa) received palliative androgen deprivation therapy (ADT) which suppresses PSA levels but with absolutely no chance of cure. Salvage radical prostatectomy (SRP) series have reported a 10-year biochemical, metastasis, and cancer-specific survival rates of 37 %, 77 %, and 83 %, respectively (Chade 2011) SRP is associated with severe morbidity. S-HIFU for locally recurrent PCa is associated with favorable survival rates at a price of significant morbidity (Crouzet et al, 2017). Early identification of local recurrence after EBRT allows the option of focal therapy. SF-HIFU in patients with radio recurrent single focus results in fewer and less severe morbidity than whole-gland salvage therapies (Baco 2014). The hybrid PSMA-based MRI-PET should improve both the detection of distant metastasis and the localization of the local relapse (Lindenberg 2016), that could be used for SF-HIFU guidance by fusion of the MR-PET image with the US image in the Focal.OneTM.

Expected Medical Benefit:

FS-HIFU will be carried out with Focal.One™ using the elastic fusion between the PET-MR images and US images for accurate guidance of the treatment. Due to better selection of patients (metastasis) and better guidance of SF-HIFU a significant improvement of oncologic outcome should be expected.

Dissemination and Valorization of intellectual property:

This Phase I study will be the first designed using a hybrid PSMA-based IRM-PET for detecting distant metastasis for better patient selection, and for identifying PCa foci in order to improve the accuracy of FS-HIFU. Results will be published in a high impact factor journal specialized in oncology.

Methods and specific tasks:

- This 3rd study (CERMEP & HCL, TM: Pr. O. Rouvière, M1-M60, HCL/LabTAU) will be named "PSMA". The study will involve 50 patients selected at Lyon. HCL will be promotor of "PSMA" (Cf appendix 4 for the methodology)
- FS-HIFU (M1-M24) will be performed on patients with local recurrence after radiation therapy and without metastasis after selection with the hybrid MRI-PET device available at the CERMEP in Lyon.
- The main objective of the study is to evaluate the oncological outcome by using a hybrid PSMA-based IRM-PET for FS-HIFU treatment guidance (M24-M60).
- The secondary objectives will be the biochemical free survival rate at 2 years, the local control of the disease, the rate of side effects and the measurement of QoL according to ICHOM standards.
- As "PSMA" patients treated with focal salvage-HIFU can be expected to have a strong biological response such as a sharp decrease in CTC count, they will be included in the "Ancillary" study.

RISKS AND ALTERNATIVES

- The main risk of WP1.1 (high) will be the possibility of inclusion delays that can occurre due to patient's refusal to be randomized. The risk with WP1.2 (medium) will be the size of the cohort, and for WP1.3 (low) minor technological issues can be expected.
- Therefore, the alternatives will be to increase the number of clinical centers for WP1.1 and WP1.2 and for WP1.3 to include patients from Brussels and Geneva university hospitals which are equipped with PSMA-based PET/IRM and the Focal.One™ device.

DELIVERABLES

- D1.1: "Randomized" Phase III study: Multicentric evaluation (HCL, M60)
- D1.2: "Cohort" Phase II study: Local control evaluation (HCL, M60)
- D1.3: "PSMA" Pilot study: PET-MRI targeting evaluation (HCL, M60)
- D1.4: "Ancillary" study: Biological response evaluation (HCL, M60)

END	LENGTH
M60	60months

Coordinator: Pr. Olivier ROUVIERE (HCL/LABTAU)

WORKPACKAGE OBJECTIVES and EXPECTED OUTCOMES

WP2 is aimed at improving F-HIFU by improving pre- and post-treatment imaging.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

- Rational FT needs precise mapping of the tumor within the gland. The tumor mapping currently obtained by prostate multi-parametric MRI (mp-MRI) is limited by low specificity (many focal lesions seen on MRI are benign) and substantial inter-reader variability. WP2.1 is aimed at developing a CAD program identifying aggressive (Gleason ≥7) tumors by analyzing quantitative image parameters. This CAD is expected to be universal (i.e. showing robust results on images from different MR manufacturers), to assess the whole prostate (peripheral zone and transition zone) and to provide probability maps highlighting potential tumors.
- Tissue stiffness is not assessed by conventional imaging. Developing methods imaging prostate elasticity could therefore provide independent information since prostate cancer on one hand, and HIFU-induced coagulation necrosis on the other hand are known to be stiffer than normal prostate tissue. WP2.2 is aimed at developing (i) a reliable method of MR-based elastography that could provide additional information to the CAD program in the future, and (ii) a reliable method of US-based passive elastography that could provide information on tissue ablation at the end of the treatment.

WP 2.1: Prostate Cancer Targeting with Computer Aided Detection, (Leader : Pr Olivier Rouvière, HCL/LabTAU)

START: M1 END: M60

RUPTURE 2.1: ACCURATE MULTIMODAL PRE-OPERATIVE AND PER TREATMENT STAGING

LIST OF PARTNERS INVOLVED: HCL (Radiology, Biostatistics and Methodology Departments), LabTAU, CREATIS **AND CONTRIBUTORS:** Clinical Center to be defined

OBJECTIVES

 Our objective is to develop a universal/generic mp-MRI Computer Aided Detection (CAD) system capable of identifying the position and the aggressiveness of prostate cancer foci regardless of the make of the scanner and regardless of the machine settings.

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

- The interpretation of prostate mp-MRI is challenging because of the lack of standardized diagnostic criteria and because many benign conditions may mimic cancer. As a consequence, the excellent results reported by specialized institutions cannot always be generalized. CAD is a technique that can help radiologists precisely interpret images and procure potential findings to avoid erroneous interpretation, thereby enhancing the error free diagnosis of various diseases
- Over the last years, our group (Hospices Civils de Lyon, CREATIS and LABTAU) has developed CAD prototypes that combine the various MR images into a probability score for the presence of prostate cancer. Our latest CAD versions improve the performance of both experienced and less experienced radiologists (Niaf 2014, Hoang Dinh 2016).
- So far our CAD is only a laboratory prototype that requires initial input of the region of interest by the radiologist, and that has not been tested in other centers yet. Moreover, it only performs binary classification (benign/malignant). The next generation, which will be developed in PERFUSE, will (i) provide the radiologist with a pseudo-color image of the prostate showing cancer probability maps, potentially allowing the detection of cancer foci previously unseen, (ii) provide an estimation of the aggressiveness of the tumor, (iii) include a specific algorithm for transition zone, where diagnostic criteria are known to be different, and (iv) will undergo multicentric evaluation.

Expected Medical Benefit:

- Better pre-treatment mapping and evaluation of the aggressiveness of individual cancer foci.
- Rational decisions of active surveillance.
- Better guidance of targeted biopsies.
- Rational decision of radical treatment or focal treatment



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

Dissemination and Valorization of intellectual property:

- The major players of this market will be contacted for licensing the CAD developed in PERFUSE. They include Hologic, Inc. iCAD, Inc., Agfa-Gevaert N.V., EDDA Technology, Inc., Fujifilm Medical Systems, Inc., GE Healthcare Ltd., Hitachi Medical Corporation, Invivo Corporation, VuCOMP, McKesson Corporation, Philips Healthcare, Siemens Healthcare, etc.
- Currently, the global CAD market is in early growth stage, rising incidence of various types of cancer such as prostate is the primary responsible factor for the growth of CAD market. It is a unique opportunity for PERFUSE to integrate this market.

Methods and specific tasks:

Two main directions of research will be investigated: the first one (Task 2.1.2) will focus on extracting features quantifying physical and biological tissue properties; the second one (Task 2.1.3) will explore data driven approaches to extract image based features characterizing the image statistical properties as well as innovative and efficient CAD training methods.

TASK 2.1.1: Collaborative computer-based database

- TM: Pr. Olivier Rouvière (HCL), Partners: HCL
- **Objective**: Create and share a computer-based database with multiparametric MRI images, radiologist's annotations, and corresponding pathology results.
- Detailed program:
 - Creation of database & Importation of existing data (M12)
 - Development of Data Sharing Protocol, initially for LABTAU and CREATIS (M18)
 - Weekly Input of new patients & Maintenance (M24-M60)
- Milestones: Database up & running (M12)
- **Deliverables:** Database with 300+ patients (M60)
- TASK 2.1.2: Creation of Quantitative CAD
 - TM: Rémi Souchon (LabTAU), Partners: LabTAU, HCL
 - **Objectives**: Creation of a Quantitative Computer Aided Diagnostic (QCAD) system based on physical properties of tissues.
 - **Background**: Quantitative Imaging is the most promising pathway to standardize imaging examinations and is currently the subject of a major collaborative effort driven by the Radiological Society of North America (www.rsna.org/qiba).

Detailed program:

- Creation of the latest generation of the (Region of Interest) ROI-based QCAD, using datasets from all three major manufacturers on the French market (GE, Philips, Siemens)
- Creation of the probability maps ("image-based QCAD")
- Development of a ROI-based QCAD module for the transition zone
- o Development of an image-based QCAD module for the transition zone

Milestones:

- o ROI-based QCAD ready for evaluation in peripheral zone (M6)
- Image-based QCAD ready for evaluation in peripheral zone (M18)
- o ROI-based module ready for evaluation in transition zone (M30)

TASK 2.1.3: Investigation of complementary Machine Learning Techniques

- TM: Carole Lartizien (CREATIS), Partners: CREATIS, HCL
- Objectives: Upstream investigation of the potential of innovative Machine Learning techniques.
- Background: Unlike Quantitative Imaging, which is restricted to a few parameters only, machine
 learning techniques can find correlation patterns even in an enormous amount of highly
 heterogeneous data, and can combine features extracted from different MRI scanners and
 different acquisition protocols.

Detailed program:

- Explore multiclass classification algorithms such as ordinal ranking regression that will allow deriving parametric maps locating cancer lesions as well as characterizing their aggressiveness.
- o Develop innovative domain adaptation methods for analysis of heterogeneous mp-MRI



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

databases acquired on different manufacturer scanners or different acquisition protocols.

- TASK 2.1.4: Multiple-center clinical evaluation
 - TM : Pr. Rouvière (HCL), Partners: HCL
 - Retrospective evaluation of ROI-based CAD in an external center ("Paris" Study, cf. Appendix 5)
 - o Mono center, 130 patients referred for prostate biopsy, HCL Promotor
 - o Training on mp-MRI from General Electrics and Philips in Lyon
 - o Validation using a dataset from another institution and with mp-MRI from Siemens
 - Prospective multicenter evaluation of Image-based CAD ("Change" Study, cf. Appendix 6)
 - o 4 centers (Lyon, Paris, Lille, Bordeauc), 500 patients, HCL Promotor
 - o Training on mp-MRI from General Electrics and Philips in Lyon, and Siemens in Paris
 - Prospective multicenter evaluation: the radiologist can define additional biopsy targets as suggested by the CAD system. The positive biopsy rate of CAD-guided biopsy will be compared to that of conventional mp-MRI-guided biopsy.

Risks and alternatives:

- Risk: Most CAD systems published to date performed well in the institution where they had been developed, but only few have successfully passed external validation in an independent institution. The main risk for WP 2.1 is that our CAD prototype also fails validation at this stage. The risk was initially high. However, our CAD system is one of the few that has already successfully passed cross-validation in MRI data from two different manufacturers. We therefore classify this as medium risk.
- Alternatives: Even if the CAD fails validation, the quantitative physical properties and the texture characteristics of prostate cancer are of interest to the scientific community, and will be published in an international peer-reviewed journal. The corresponding database, containing MRI and pathology data, will be available for future studies.

DELIVERABLES

- D2.1.1: Collaborative database (HCL/LabTAU, M36)
- D2.1.2: Quantitative CAD Prototype (LabTAU/HCL, M42)
- D2.1.3: Report on multiclass classification algorithm (CREATIS, M18)
- D2.1.4: CAD system allowing multiclass classification and integrating heterogeneous data ready for multicenter evaluation (CREATIS, M42)
- D2.1.5 : Report on domain adaptation method (CREATIS, M36)
- D2.1.4: Results of the multiple-center evaluation (HCL, M60)

WP 2.2: Prostate Cancer detection from tissue elasticity (Leader : Pr Olivier Rouvière, HCL/LabTAU)

START: M1 END: M60

RUPTURE 2.2: New US and MR imaging modalities for prostate tissue elasticity measurements.

LIST OF PARTNERS INVOLVED: HCL (Radiology, Biostatistics and Methodology Departments), LabTau AND CONTRIBUTORS: CERMEP, ICE

OBJECTIVES

- To develop a MR Elastography device for Prostate Cancer detection
- To develop an ultrasound-based Passive Elastography device for the evaluation of the quality of necrosis in HIFU lesions of the prostate

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

- Prostate cancer foci and HIFU lesions are still poorly visible in medical imaging. This limitation may have a substantial impact on the success rate of focal therapy: some cancer foci may go untreated because they were undetected, and treated cancer foci may eventually survive because they received insufficient treatment.
- Both conditions are known to be associated with increased stiffening hence the use of palpation for



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

prostate cancer screening.

- Our hypothesis is that the mapping of tumor stiffness assessed by elastography can provide novel quantitative information on the position of PCa foci and ablated areas. Shear wave elastography provides quantitative estimation of the stiffness of biological tissues, but is currently limited by the lack of vibrators powerful enough to image the entire prostate gland. MR elastography is commercially available for hepatic applications, but shear wave amplitude delivered is insuficient for prostate imaging. US elastography is available too, but fails to image the anterior gland (Rouvière 2016).
- Over the last years, the LabTAU laboratory has initiated research following two paths: high-efficiency MR-compatible vibrators, and passive ultrasound elastography, a new technique that uses physiological motion and therefore requires no vibrator. Specifically, we plan to develop:
 - MR elastography for prostate cancer detection mp-MRI is becoming a major tool in the detection of prostate cancer. Adding MR elastography to the existing mp-MRI examination provides a simple one-stop procedure. In addition, MR elastography can be integrated in a future generation of the multiparametric CAD (WP 1.2)
 - Passive ultrasound elastography for HIFU lesions Ultrasound-based monitoring offers a realtime, lightweight and affordable alternative to MRI for monitoring HIFU Focal therapy. It can easily be implemented in existing ultrasound-guided HIFU devices such as EDAP Focal One™.

Expected Medical Benefit:

- Better assessment of the position and the extent of prostate cancer foci prior to focal therapy.
- Real-time assessment of the extent and of the quality of the treated area during F-HIFU therapy.

Dissemination and Valorization of intellectual property:

- Patentability of innovations will be assessed prior to public disclosure
- Scientific results will be published in international peer-reviewed journals (Radiology, Magnetic Resonance in Medicine, Ultrasound in Medicine and Biology)

Methods and specific tasks:

- TASK 2.2.1: MR Elastography for Prostate Cancer
 - TM: Rémi Souchon (LabTAU), Partners: LabTAU, HCL
 - Objectives: To develop a MR-compatible piezoelectric vibrator for prostate imaging.
 - **Background**: Prostate elastography requires a specific vibrator powerful enough to induce detectable shear waves in that organ. Preliminary experiments at LabTAU have shown that piezoelectric actuators can successfully induce such waves (unpublished).
 - Detailed programme:
 - o A MR-compatible extracorporeal vibrator will be developed.
 - o The vibrator will be installed on a 1.5T GE MRI scanner at HCL (Edouard Herriot Hospital).
 - o Initial evaluation will be performed in calibrated viscoelastic CIRS phantoms.
 - Milestones:
 - Prototype ready for safety tests (M18)
 - o Report on safety tests (M24)
 - Report on performance (M30)
- TASK 2.2.2: Passive Elastography for HIFU lesions
 - TM: Stefan Catheline (LabTAU), Partners: LabTAU, EDAP
 - **Objectives**: Development of an ultrasound-based Passive Elastography methodology for the evaluation of the quality of necrosis in HIFU lesions of the prostate
 - Background: Post-HIFU lesions are known to be significantly stiffer than normal prostate.
 However, for prostate, we showed (IDITOP project) that current elasticity scanner quality is
 insufficient to obtain a clear delineation of the treated region. The LabTAU developed an
 alternative passive US elastography method that takes advantage of physiological vibrations
 (Catheline 2013). It requires no vibrator, and can potentially provide elasticity images in deep and
 stiff organs.
 - Detailed program:



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

- A Passive Elastography sequence will be developed on a BK Medical EUB-2300 ultrasound scanner. That scanner will facilitate transition from the laboratory to the clinic, because it is compatible with the EDAP Focal.One™ device.
- o Initial evaluation will be performed in calibrated viscoelastic CIRS phantoms.
- Preclinical evaluation will be performed in the animal model most commonly used at LabTAU for HIFU (10 animals, for protocol cf. Crouzet PhD thesis)
- The laboratory prototype will be duplicated for clinical evaluation, and the clone will be integrated in the EDAP Focal.One™ device
- Safety tests will be performed for regulatory approval for use in clinical studies (through compliance with European Directive 93/42/EEC on Medical Devices)

Milestones:

- Prototype ready for safety tests (LabTau, M18)
- Report on safety tests (LabTAU, M24)
- o Report on animal model (ICE, M36)
- Deliverables: Prototype ready for clinical evaluation (LabTAU, M36)

TASK 2.2.3: Clinical evaluation of Elastography

- TM: Pr O. Rouvière (HCL, LabTAU), Partners: HCL, LabTAU
- Clinical evaluation of "Elasto-MR" study 10 healthy volunteers + 30 patients, HCL Promotor (Cf. Appendix 7).
 - The first part of this study will involve 10 healthy volunteers. All volunteers will be imaged twice, at 2-6 weeks interval. The first examination will confirm feasibility. The second examination will allow estimation of reproducibility.
 - o In a second part, the study will involve 30 patients addressed for radical prostatectomy for biopsy-proven prostate cancer. All patients will have MR elastography in addition to conventional multiparametric MRI (mpMRI). Prostate elastography images and whole mount histology will be registered to identify cancer foci and normal tissues. The mean and standard deviation of elasticity will be measured in cancer foci and in normal tissues. The preliminary data obtained in this study will serve to determine sample size in future clinical studies.
 - O In addition, the elasticity data will be made available to the Computer-Aided Diagnostic (CAD) Project (WP 1.2). It will allow integration of MR elastography data along with conventional mpMRI, and is expected to further improve the diagnostic performance of the CAD prototype.
- Clinical evaluation of "Elasto-US" study 30 patients, HCL Promotor (Cf. Appendix 8).
 - Passive Elastography will be performed
 - o This study will initially involve patients undergoing HIFU treatment for prostate cancer at Hospices Civils de Lyon. Passive Elastography examinations will be performed immediately after HIFU treatment, while the patient is still in the operating room. The volume of the treated region measured in passive elastography will be compared to that measured in MRI

Risks and alternatives:

- Risks: The main risk for WP 2.2.1 (low) is that the new vibrator fails to induce sufficient wave amplitude in the prostate. The main risk for WP 2.2.2 (low) are technical issues that would prevent integration of the Passive Elastography prototype into the EDAP Focal One™ HIFU device.
- Alternatives: The alternative for WP 2.2.1 will be to decrease the frequency of the vibrator, allowing better penetration, albeit at the cost of spatial resolution. The alternative for WP 2.2.2 will be to develop a stand-alone version of the Passive Elastography prototype that can be used independently of the EDAP Focal.One™ device.

DELIVERABLES

- D2.2.1: Report on prototype ready Elasto MR for clinical evaluation (LabTAU, M30)
- D2.2.2: Report on prototype ready Elasto US for clinical evaluation (LabTAU, M36)
- D2.2.3: Report on clinical results of Elasto-MR study (HCL, M60)
- D2.2.4: Report on clinical results of Elasto-US study (HCL, M60)



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

WORKPACKAGE N° 3:	HIFU technical ruptures inno	vations
START	END	LENGTH
M1	M60	60months
0 II	(50.45)	

Coordinator: Emmanuel BLANC (EDAP)

WORKPACKAGE OBJECTIVES and EXPECTED OUTCOMES

- The WP3 is dedicated to the design and evaluation of personalized solutions for PCa F-HIFU. The research program aims at specifically provide: a better understanding of the perfusion individuality (WP3.1 Task 1) as a key parameter to enhance treatment performance, a better accuracy of HIFU delivery required to specifically target the tumor, thus leading to design of new perfusion-guided sequences of therapy and per-operative perfusion control (WP3.1 Task 1 & 2), and a per-operative perfusion control, as a better monitoring of HIFU ablation in real time (WP3.1 Task 3&4)
- Finally, technological innovative ruptures will be developped such as design and industrial integration of miniature cMUTs (Capacitive Micromachined Ultrasound Transducers) on high density therapeutic HIFU transducers with embedded ultrasound imaging, leading to the production of a new USgHIFU medical device for high resolution prostate focal therapy (WP3.2).

WP 3.1: Innovative HIFU Strategies (Leader : EDAP)

START: M1 END: M60

RUPTURE **3.1:** Find new strategies of HIFU tissue ablation for PCa focal therapy LIST OF PARTNERS INVOLVED: EDAP, LabTau, HCL AND CONTRIBUTORS: ICE

OBJECTIVES

Three specific objectives will be addressed in this work-package: i) To develop innovative sequences of HIFU therapy improving the treatment accuracy and effectiveness. ii) To adjust HIFU energy delivery according to regional prostate blood flow taking into consideration the anticipated patient specific response to ultrasound. iii) To improve the quality of the necrosis and the precision of treatment HIFU by development of new sequences of therapy in spatial quasi continuous shootings.

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

- Perfusion rate is likely to be a key factor in successful HIFU delivery. Perfusion contributes to heat evacuation and local cooling and therefore counterbalances the HIFU heat deposition. Currently, HIFU treatment parameters are different depending on the clinical setting (first-line treatment, salvage treatment after EBRT, salvage treatment after brachytherapy). However, within these three groups, the same parameters are used for all patients.
- We hypothesize that differences in local perfusion could explain why in some patients the volume of tissue destruction shown by Contrast Enhanced US (CEUS) is smaller than the target volume, while in others it is larger. Because ensuring a reproducible volume of tissue ablation is of utmost importance in F-HIFU, we propose to develop methods to easily measure tissue perfusion before and/or during treatment, in order to obtain a personalized set of firing parameters for each patient.
- Perfusion can be estimated by pre-operative MRI means or in real time by ultrasound. HIFU treatment with ultrasound imaging guidance (as the Focal.One™) offers the possibility to adjust the ultrasound energy delivered according to the anticipated tissue response. This could be achieved using blood flow estimation, assessed either from preoperative MRI or with US techniques that will be developed.

Expected Medical Benefit:

- Safer and more effective treatment by considering the patient individual response to US energy.
- Safer treatment by limiting the therapy to the disease only and thus the risks of side effects.
- Cost saving by reducing the treatment invasiveness, duration and adverse event rate.

Dissemination and Valorization of intellectual property:



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

- Achievements in real time perfusion monitoring would be a major step forward for US guided HIFU that should give the opportunity of patent.
- Elaborate and efficiently exploit educational material to facilitate and accelerate learning of PERFUSE innovations on personalized Focal HIFU treatment based on perfusion.
- Obtain CE-marking along with FDA homologation for the new sequences of F-HIFU treatment.

Methods and specific tasks:

Innovative HIFU strategies will be evaluated through 4 tasks: i) Estimate the prostate perfusion through a retrospective pre-operative MRI study (Task3.1.1); ii) Determine new perfusion-dependent HIFU treatment sequence (Task 3.1.2); iii) Clinically evaluate the perfusion-guided HIFU treatment (Task 3.1.3) and iv) Develop per-operative perfusion measurement (Task 3.1.4).

TASK 3.1.1: Perfusion estimation of prostate tissue with pre-operative MRI – "Retro" Study

The first step (EDAP, LabTau & HCL; M1-M6, TM: N.Guillen, EDAP) is to retrospectively evaluate (Cf. appendix 9 methodology of "Retro" study) the correlation between perfusion, within the targeted volume, and the performance of the treatment assessed by post-operative MRI (necrotic volume.) The following steps are planned:

- To collect series of imaging data from 100 patients who underwent HIFU treatments at HCL.
 Specifically: pre-operative mp-MRI, HIFU planning and post-operative mp-MRI.
- o To assess local prostatic perfusion score inside the targeted area. Specifically, this will be achieved by using semi quantitative methods from DCE-MRI.
- o To determine a treatment performance score defined as the ratio between targeted and necrotic volume.
- To determine the correlation between local perfusion score and treatment performance score.
 We expect that patients could be classified into at least 2 categories (low / high perfusion rate)
- Assuming that perfusion is a significant factor, the second step (EDAP & LabTau; M6-M12) will
 be to design and simulate new HIFU treatment sequences by considering patient's realistic
 perfusion score. These data will be used as an input in the Task 3.1.3.

TASK 3.1.2: C-Shot F-HIFU Sequence

Modelling of new sequences of therapy using spatial quasi continuous shoots ("C shots") based on a larger set of foci and shorter shooting time. (LabTau, & EDAP; M1-M12, TM: F.Chavrier, LabTau). Preclinical study on liver porcine model to validate these new parameters: 15 cases to demonstrate a good control of the necrosis (LabTau, ICE & EDAP; M13-M18).

TASK 3.1.3: Perfusion-Guided HIFU Treatment – "C-Shot" dose escalation study

Based on "Retro" study data (T3.1.1 package), definition of perfusion-specific parameters of treatment to provide the best ratio treated volume/planned. Validation of "spatial C-Shot parameters" for personalized treatment via a dose escalation study in the two kind of pre-defined population, based on preoperative regional prostate blood flow: "high perfused" and "low perfused". (C-Shot Study) (HCL & EDAP; M18-M60, TM: H. Tonoli, Edap). Multicenter phase 1-2 trial with 60 patients in each arm to determine the oncological success rate of F-HIFU (at 2 years post treatment) for patients diagnosed with a clinically significant localized prostate cancer. PCa has will be detected by multi parameter MRI, confirmed by biopsy and classified as either "low perfusion rate" or "high perfusion rate" (potential good responders and less-responders) based on DCE-MRI (Cf appendix 10 for the methodology.)

TASK 3.1.4: US Per-operative Perfusion Measurement

The challenge will be to measure perfusion per-operatively, using ultrasound (LabTau, M1-M60, TM: R.Souchon, LabTau). Perfusion will be estimated from the cooling rate, using either ultrasound thermometry (Seip 1995) or shear wave elastography (Arnal 2011). These techniques will be used to continuously estimate an "effective perfusion rate" during HIFU treatment. The following steps are planned:

- Develop an ultrasound-based Perfusion Quantification technique for thermal control during HIFU using the state-of-the-art Verasonics ultrasound scanner (LabTAU, M1-M36).
- Design a new HIFU-Sequence based on perfusion measurement (LabTAU, M36-M48)
- o Assess accuracy and precision in calibrated CIRS phantom and in an isolated perfused kidney



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

model (LabTAU, M48-M54)

Evaluate the new HIFU Sequences in porcine liver in vivo at various perfusion levels (10 animals) (LabTAU, ICE, M54-M60)

Risks and alternatives:

Results of the T3.1.1 will serve as one of the data input of T3.1.3 which is dedicated to Innovative HIFU Strategies of HIFU treatment. If T3.1.1 ("Retro" study) fails to validate any relevant relationship between perfusion rate and treatment efficacy, the task T3.1.3 ("C-shot" study) will be performed without perfusion correction. The risk of the task T3.1.4 is that the prototype fails validation tests for estimation of perfusion. This is the reason why that task is limited to technical feasibility, and why clinical trials are not scheduled in the framework of PERFUSE.

DELIVERABLES

- D3.1.1: Report on "Retro" study on perfusion T3.1.1 (EDAP, M12)
- D3.1.2: Simulations report: Perfusion-dependent treatment sequences T3.1.2 (LabTAU, M12)
- **D3.1.3**: Simulations report: "C-shots" treatment sequences T3.1.3 (LabTAU, M60)
- D3.1.4: Report on pre-clinical "C-Shot" study T3.1.2 (ICE-LabTAU, M18)
- D3.1.5: Prototype device T3.1.4 (LabTAU, M48)
- D3.1.6: Report on clinical evaluation of the new HIFU sequences (EDAP, HCL, M60)

WP 3.2: Innovative technological rupture for focal HIFU (Leader: VERMON)

START: M1 END: M60

RUPTURE 3.2: Develop a new probe for imaging and therapy of prostate cancer with the up-to-date technology LIST OF PARTNERS INVOLVED: Vermon, LabTAU, Edap-TMS AND CONTRIBUTORS: ICE

OBJECTIVES

- The general objective of this WP is to develop a new bimodal probe capable of performing Imaging and therapy, and its associated control electronic to improve the resolution of the focused HIFU treatment of prostate. This development is in line with a previous FUI project (MUTATION) for which a first demonstration probe has been manufactured. Furthermore, this development will be done closely to industrial manufacturing processes.
- Three specific objectives will be addressed in this work-package: i) To develop with industrial standards a new medical device, integrating a high density of miniature ultrasound emitters based on an innovative cMUT technology, for high resolution F-HIFU and high performance US imaging guidance. ii) To preclinically study the new device and test its ruggedness through simulated clinical use. iii) To demonstrate the superiority of the cMUT- vs piezo-technology for industrial development (reliability, cost). And iv) to prepare a clinical translation with respect to clinical requirements.

DETAILED DESCRIPTION OF WORK

Background and hypothesis:

Personalized therapy requires an extension and a better accuracy of the ultrasonic beam positioning inside the targeted area. cMUT technology features a high level of integration capability for ultrasonic transducers. It may offer a perspective towards 3D electronically-driven imaging and therapy combination. This perspective matches the needs in personalized therapy. Nevertheless, cMUT is in competition with current piezoelectric manufacturing technology, whose performance is clinically established. A previous project (FUI MUTATION) has demonstrated the ability of cMUT technology to integrate therapy and imaging ultrasonic elements in a single device. A first prototype of a prostate bimodal probe based on cMUT technology has been manufactured and an acoustic power performance equivalent to the one obtained with the piezoelectric technology. This first result incites to develop a new version of the system based on a probe designed with the cMUT technology that could be both more performant and more suited to industrialization.

Expected Medical Benefit:

Safer/ more effective treatment by a better targeting ability



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

- Cost savings by reducing the treatment invasiveness, duration and adverse event rate
 Dissemination and Valorization of intellectual property:
- Scientific results will be communicated in national and international scientific journals and specialized conferences in which academic partners are used to participate.

Methods and specific tasks:

This work package will be divided into three distinct tasks:

- TASK 3.2.1: Design and industrial integration of miniature cMUTs on high density therapeutic HIFU transducers with embedded ultrasound imaging (Vermon, M1-M30,)
 - Numerical modelling studies and transducer specifications (Vermon & LabTAU, M1-M6): the
 general design of the USgHIFU transducer will be chosen based on numerical simulation of HIFU
 and US imaging performances. To date, a multi-element 64-annular cMUT transducer for HIFU
 embedding a 256 linear-array cMUT transducer for US imaging is envisaged.
 - Micro-electronic design, fabrication and characterization (Vermon, M6-M15): According to the
 transducer specifications, a numerical multiphysics (Acoustic, Mechanical and Electrostatic)
 model will be used to determine each geometrical parameters of the cMUT transducers. Based
 on these simulations, process flow, CAD design will be dealt with. After the manufacturing,
 specifically adapted to a miniature integration, an automatic electromechanical characterization
 of performances will be performed.
 - Embedded electronic design (Vermon, M9-M21): a specific conditioning electronic will be
 designed and manufactured to ensure the best performances of imaging part of the probe. In
 parallel, an interposer dedicated to embed a multi-chip structure will be developed based on
 flip-chip interconnect strategy.
 - Mechanical Integration of the device (Vermon & EDAP, M6-M30): According to the specifications, a mechanical design will be developed taking into account both technological and clinical constraints.
- TASK 3.2.2: Preclinical study of high resolution HIFU under US guidance (LabTAU, M18-M54)
 - Acoustic characterization of the new medical USgHIFU prototypes in water and in tissue-mimicking phantoms (Vermon & LabTAU; M18-M24): functionality of the cMUT emitters, calibration in power mode (HIFU) and in pulse mode (US imaging), pressure field measurements for evaluating the electronic focusing performances for targeting 100s of different regions with high spatial resolution, temperature measurements in tissue-mimicking phantoms to quantify the temperature increase induced locally by HIFU (IR or MR thermometry)
 - In-vitro/ex-vivo studies (LabTAU; M22-M30): The performances of the HIFU therapy and imaging guidance will be evaluated on biological tissues. Ultrasound sequences will be optimized and synchronized to allow high quality HIFU guidance and generate homogenous thermal ablations precisely with high spatial resolution using electronic focusing.
 - Preclinical *In-vivo* studies (LabTAU, ICE & Edap-TMS; M30-M54): The in-vivo porcine model proposed by Pr Crouzet for the development of the FocalOne system at the preclinical level will be used to study the performances (HIFU therapy and imaging guidance) of the new medical USgHIFU device. 1st in-vivo study (LabTAU, ICE & Edap-TMS; M30-M42): evaluation of the performances of HIFU ablation in perfused tissues and optimization of the US guidance in in vivo conditions. 2nd in-vivo study (LabTAU, ICE & Edap-TMS; M42-M54): evaluation of the in-vivo performances of HIFU targeting for high resolution focal therapy (30 animals for both studies)
- TASK 3.2.3: Industrial integration of the new USgHIFU medical device for high resolution prostate focal therapy (Edap-TMS, M1-M60)
 - Development of a dedicated multi channels amplifier to drive the probe (Edap-TMS, M1-M24)
 - Design of a clinical version of the probe considering regulatory and usage constraints (Edap-TMS, Vermon & LabTAU, M24-M48)
 - Development of optimal imaging sequences (i.e. B-mode, CEUS) to be integrated into commercial ultrasound scanner (LabTAU, Vermon & Edap-TMS, M1-M24)
 - Integration into a Focal.One™. Ruggedness tests by simulating real conditions of use. Regulatory



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

tests to assess it compliance to electro medical standards. (Edap-TMS & LabTAU, M48-M60)

Risks and alternatives:

Risks of WP3.2 are low due to the preliminary results obtained during the previous MUTATION project (FUI program). In case the delivered probe could not provide sufficient performances, another cMUT fabrication process would be substituted. This action would potentially add a delay on the realization of the probes.

DELIVERABLES

- **D3.2.1**: Report on the design of an industrial cMUT prostate probe (VERMON, M30)
- D3.2.2: Report on preclinical studies (ICE-LabTAU, M54)
- **D3.2.3**: Prototype of probe usable in clinic for new version of Focal.One[™] (EDAP, M60)

2.3. TASKS SCHEDULE

							Р	art	ner	s							
WP	Content	Task	Task content			1		3	4	5	6	Q4 2017	2018	2019	2020	2021	Q1 - Q3 2022
	Caananatian	WP 0.1	Project management			L						D0.1.1 D0.1.4	D0.1.2; D0.1.3	D0.1.2; D0.1.3	D0.1.2; D0.1.3	D0.1.2; D0.1.3	D0.1.2; D0.1.3
0	Cooperation &	WP 0.2	Dissemination									D0.2.1	D0.2.2	D0.2.2; D0.2.3	D0.2.2; D0.2.3	D0.2.2	D0.2.2; D0.2.3
	Management	WP 0.3	IP management and transfer			L							D0.3.1	D0.3.2	D0.3.2	D0.3.2	D0.3.2
		WP 1.1	F-HIFU vs Surveillance			L											D1.1
1	Assessment of Focal HIFU	WP 1.2	F-HIFU intermediate risk Pca			L											D1.2
		WP 1.3	SF-HIFU after ERBT Failure			L											D1.3; D1.4
				T 2.1.1	Collaborative database										D2.1.1		
			CE 111511 6: 500T	T 2.1.2	Creation of CAD	L										D2.1.2; D2.1.4	
2	Diagnosis of	WP 2.1	SF-HIFU after ERBT Failure	T2.1.3	Investigation of Heterogeneous Data CAD					L			D.1.2.3		D1.2.5		
	prostate cancer foci			T2.1.4	Multiple-center clinical evaluation	L											D2.1.6
				T 2.2.1	MR Elastography	L									D2.2.1		
		WP 2.2	Elasticity Imaging	T 2.2.2	Passive Elastography	L									D2.2.2		
				T2.2.3	Evaluation of Elastography	L											D2.2.3; D2.2.4
				T 3.1.1	Perfusion estimation – "Retro" Study		L						D3.1.1				
		WP 3.1	Innovative HIFU strategies	T3.1.2	Fast HIFU Treatment Sequence	L							D3.1.2	D3.1.4			
	HIFU technical		Strategies	T3.1.3	"C-Shot" study		L										D3.1.3; D3.1.8
3	ruptures innovations			T3.1.4	US Per-operative Perfusion	L										D.3.1.6	D3.1.7
		WP 3.2	High resolution HIFU	T 3.2.1 T3.2.2	Design and industrial Preclinical study of HIFU under US		L	L							D3.2.1		D3.2.2
				T3.2.3	USgHIFU medical device		L										D3.2.3

2.4. REQUIRED ETHICAL AND REGULATORY CLEARANCES

The PERFUSE program will follow the MD Directive (Council Directive 93/42/EEC concerning MD, OJ No L 169/1 of 1993-07-12, amended by the 2007/47/EC) which is intended to harmonize the laws relating to MD within the European Union. The MD Directive is being repealed and replaced by a MD Regulation (MDR) which will come into effect in late 2019 or early 2020. The PERFUSE program will integrate these new



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

regulations in the development program of the MD. Another regulation, focused on General Data Protection, was expected at the beginning 2016, and should become applicable in 2018. Among the new rules regulation will guarantee that data protection safeguards are built into products and services from the earliest stage of development (Data protection by design). The partners of the PERFUSE project declare that the proposed research will be conducted in accordance with International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects.

Concerning the clinical trials planned within the PERFUSE project, the application decree of the **Jardé's law** concerning the searches involving the human person (decree N 2016-1537 of November 16th, 2016) was published on November 17th, 2016 to the Gazette. He came into force on November 18th, 2016. This decree specifies the modalities of realization of the searches involving the human person. He specifies in particular the definitions applicable to the various categories of search, the functioning of the committees of protection of the people and the national commission of the searches involving the human person as well as the applicable rules regarding vigilance. Each clinical trial will be carried out in compliance with the current regulatory frame.

Each clinical trial will be conducted in accordance with the principles laid down by the 18th World Medical Assembly (Helsinki, 1964) and all applicable amendments laid down by the World Medical Assemblies, and the ICH guidelines for Good Clinical Practice (ICH-E6, 17/07/96).

In a more specific way, each clinical trial will be described in a protocol, to be submitted by the sponsor to French regulatory bodies: ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), CPP (Comité de Protection de Personnes): Institutional Review Board/Ethics Committee (IRB/EC), CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), and, if necessary, CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en terme de Recherche dans le domaine de la Santé) for sharing clinical data base. Each « Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation » of each University Hospital will authorize the first recruitment of patients, especially after authorization by ANSM, with a favorable opinion of the CPP. Naturally, each recruited patient will be effectively enrolled after having given its written consent following clear and honest information on the clinical study to be performed. The trials will be registered on www.clintrials.gov and on other sites, as appropriate.

Studies involving animals will comply with the European and national legislation, in particular with the following provisions: 1- The directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 2- For animal experimentation in France: décret 2013-118 from 2013. The principles of the "Three Rs" (Replacement, reduction and Refinement) will be implemented.

3. DESCRIPTION OF THE PARTNERSHIPS -

3.1. PARTENAIRE 1 : COORDINATING PARTNER (LABTAU)

3.1.1 Project coordinator - Relevant experience, coordination modalities and management

Name: CROUZET Sébastien (40 years old) - Involved 50% of his time

<u>Scientific profile</u>: Sebastien CROUZET is full professor in Urology and Transplantation. His research activities and interest focus on mini-invasive surgery for onco-urology using robotics, cryotherapy and HIFU.

Management:

- Clinical Fellow, Urology department, Edouard Herriot Hospital
- Full Staff, Urology department, Edouard Herriot Hospital
- Professor of Urology, Urology department, Edouard Herriot Hospital

Present responsibilities:

- In charge of the HIFU program in the department especially in the development of the FocalOne device.
- Principal investigator of multicenter clinical studies on Focal Therapy in close collaboration with the radiology department of Pr. Rouviere.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

Member of the international multidisciplinary consensus on trial design of focal therapy.

<u>Scientific production</u>: H Index: 21 – 1551 citations without self-citations.

5 Major publications (over 100):

- Crouzet S, Rouviere O, Martin X, Gelet A. Curr Opin Urol. 2014 May;24(3):225-30. PMID: 24710053
- Rischmann P, Gelet A, ... Rouvière O, Rabilloud M, Tonoli-Catez H, Crouzet S. Eur Urol. 2017 Feb;71(2):267-273.
 PMID: 27720531
- Wan den Bos W, ..., <u>Crouzet S</u>,, , <u>Rouvière O</u>, Salomon G, Ward JF, Scardino PT. F. Eur Urol. 2014 Jun;65(6):1078-83.PMID: 24444476
- Bratan F, ..., <u>Crouzet S</u>, <u>Colombel M</u>, Gelet A, <u>Rouvière O</u>. Radiology. 2015 Apr;275(1):144-54. PMID: 25423145
- <u>Crouzet S</u>, <u>Chapelon JY</u>, <u>Rouvière O</u>, Mege-Lechevallier F, <u>Colombel M</u>, Tonoli-Catez H, Martin X, <u>Gelet A</u>. Eur Urol. 2014 May;65(5):907-14.PMID: 23669165

Current Research Support:

- 2013: Multicentric study IDITOP 3: Evaluation of focal treatment with FocalOne® device for localized prostate cancer. Promoter: Hospices Civils de Lyon. Principal investigator
- 2012: IDITOP-1 study: US elastography evaluation to indentify lesion induction of HIFU treatment. Promoter: Hospices Civils de Lyon. Co-investigator



- 2011: HIFU/F/10.08 study: Evaluation of a dynamic focusing transducer for HIFU treatment of localized prostate cancer. Promoter: EDAP-TMS. Co-investigator
- PROSTATE-SSI study: Detection and Localization of prostate Cancer with US Elastography. Promoter: Hospices Civils de Lyon. Co-investigator
- HISTO-RAD study: Detection and localization of local recurrence of prostate cancer after radiation therapy with Histoscanning et DCE-MRI. Promoter: Hospices Civils de Lyon. Co-Investigator
- 2010: HIFU/F/10.01 study: Evaluation of HIFU focal treatment of radio recurrent prostate cancer. Promoter: EDAP-TMS. Co-investigator
- 2009: HIFU/AFU/08.06 study: New diagnostic and treatment strategy of localized prostate cancer in one prostatic lobe. Promoter: French Urological Association. Co-investigator.

3.1.2 Presentation of the project coordinator university hospital team

The PERFUSE project is based on cyclic organization that promotes collaboration between clinicians and researchers within the Lyon Metropole area. It aims at accelerating the transfer of innovative technologies to bedside interventional medical and surgical practice, focusing on focal therapy prostate cancer with focused ultrasound. The originality of PERFUSE is the high concentration of strong competences in this field. Since 1985, the Laboratory "Therapeutic Applications of Ultrasound" (LabTAU) from the National Institute of Health and Medical Research (INSERM) and the Lyon 1 University (UCBL1) has forged closed links with the Urology- and Radiology-Department of the Edouard Herriot Hospital (HEH) from the Lyon University Hospitals (CHRU HCL) and various industrial partners (*i.e.* EDAP and VERMON). The goal of PERFUSE is to foster this interdisciplinary translational research by federating the most active teams of CHRU HCL and Lyon 1 university and to strengthen the links with the existing industrial network.

LabTAU: the Laboratory for Therapeutic Applications of Ultrasound (LabTAU, INSERM Unit U1032) develops and optimizes innovative therapies with ultrasound. The team gathers interdisciplinary research scientists from National Institute of Health and Medical Research (INSERM), and clinicians from Lyon's University Hospitals and Regional Cancer Center Léon Bérard (CLB). The laboratory has expertise in (i) design and manufacturing of therapeutic transducers, (ii) development of therapeutic ultrasound prototypes and clinical translation, (iii) fundamental modelling, simulation and characterization of acoustic fields. Research at LabTAU has lead to several ultrasound-based medical devices such as Sonolith (lithotripter by EDAP-Technomed), Ablatherm (transrectal HIFU for treating prostate cancer by EDAP-Technomed) or EyeOP1 (disposable device for cyclocoagulation with EyeTechCare); and to the creation of startups like Carthera. LabTAU with its quality insurance system (continuously certified ISO9001 since 2005) has a long history in collaborating with industrial partners. From an academic point of view, LabTAU is a member of two Laboratory of



DOCUMENT SCIENTIFIQUE SCIENTIFIC SUBMISSION FORM Acronyme du projet/Acronym **PERFUSE**

Excellence from the Lyon's University: DevWeCan (Cancer) and CeLya (Acoustics). The project coordinator of PERFUSE is a team member of LabTAU.

d team member of Eabino.		
Project name, institution, grant allocated	Start and end dates	People involved in the project
ASIMUT, ANR TECSAN Grant	02/2011 → 06/2015	JY Chapelon, WA Apoutou
MUTATION, FUI-BPIF Grant	09/2013 → 08/2017	JY Chapelon, WA Apoutou
CARTOGRAPHIX, INCA Grant, 484 704 €	2010 → 2014	R Souchon, O Rouvière
LYRIC, INCa, SIRIC	2012 → 2017	O Rouvière, JY Chapelon
IDITOP, FUI	2011 → 2014	S. Crouzet
DEVweCAN , ANR, Labex	2010 → 2019	JY Chapelon, F Padilla
SATURN , ANR-15-CE19-0016-03	2015 → 2018	F Chavrier, JY Chapelon

The above grants and programs have been / are dedicated to the understanding of the HIFU mechanisms operating in prostate tissues, the development of new tools and new imaging modalities to treat PCa. The results obtained in these programs will be used in the current PERFUSE project.

3.1.3 Description of the project coordinator university hospital team staff involved

Organisation	Name	(P.M) ²	Current position	Localisation	Contribution
☐ OR ³ ☐ ES ⁴ ou ☐ Autres	CROUZET Sébastien	30	PUPH / Urology	LabTAU HCL	Project Coordinator WPO Principal investigator (PI) Clinical studies WP1
OR DES ou DAutres	JY CHAPELON	30	Research Director	LabTau	co-Dir& Co-PI W3
OR ES ou Autres	A GELET	30	PH /Urology	LabTAU/HCL	HIFU expert
OR ES ou Autres	O ROUVIERE	30	PUPH/ Radiology	LabTAU HCL	co-Dir & PI W2
OR DES ou Autres	R SOUCHON	60	Research Engineer	LabTAU	Leader WP2.1, WP3.1
OR Sou Autres	C LAFON	15	Director LabTAU	LabTAU	WP1.2 & WP1.3
OR Sou Autres	F CHAVRIER	18	Research Engineer	LabTAU	Leader Task3.1.2
OR Sou Autres	F PADILLA	30	Senior Researcher	LabTAU	WP1.2 & WP1.3
OR DES ou Dautres	C FANT	36	PhD	LabTAU	WP1.2 & WP1.3
OR Sou Autres	A NDJIN	15	Senior Researcher	LabTau	Co-leader WP3.2
OR DES ou DAutres	S CATHELINE	15	Research Director	LabTau	WP2.1
OR DES ou Autres	S CHESNAIS	30	Research Engineer	LabTau/ICE	Preclinical Trials
OR DES ou Autres	J NGO	18	Research Engineer	LabTau	Preclinical Trials
OR DES ou Dautres	S BEHLABAR	18	Assistant Eng.	LabTau	Mech. Eng.
OR Sou Autres	C ZEMZEMI	36	PhD	LabTau	WP2.2

² En Personne.Mois (P.M)/Full time employee (**FTE**) - A renseigner par rapport à la durée totale du projet.

³ OR : Organisme de recherche – précisez le numéro d'unité, l'université.

⁴ ES : Etablissement de santé – précisez le service, le CHU.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

3.2. DESCRIPTION OF THE COMPANIES PARTNERS

3.2.1 Partner 2 : EDAP-TMS

3.2.1.1 Presentation of the company partner

EDAP-TMS (www.edap-tms.com) is an international MD company specialized in the design, manufacturing, sales and services of equipment to mini-invasively treat urological diseases. Two product ranges, lithotripsy and therapeutic ultrasound, are commercialized for the treatment of kidney stone and prostate cancer. The company developed its expertise in therapeutic ultrasound through close cooperation with academic research labs (Labtau) and clinical institutions (HCL). These partnerships resulted in the development and industrial transfer of several generations of lithotripters and HIFU devices now used in daily clinical practices. The latest generation, Focal.One™, was CE-approved in 2013. This device will be used as the technological platform supporting the development presented in this program. The objectives will be then to develop a new product generation allowing improving patient selection and treatment with respect to risk / benefit and medico-economic considerations.

Emmanuel Blanc, CTO, joined the company in the early 90's as ABLATHERM® project manager, a device HIFU for the treatment of prostate cancer. He developed the HIFU technology through pre-clinical and clinical trials, product design and pre-marketing. Since 2004, he drives the company R&D department and the research program partnerships. He chairs the Rhône-Alpes medical device industry cluster "I-Care".

Project name, institution, grant allocated	Start and end dates	Involvement in the project- (P.M)
MULTIP, ANR TECSAN Grant, 212.307 €	Nov 2009 to Oct. 2012	34.5
IDITOP , FUI, 1.400.000 €	Sept. 2011 to Aug. 2014	168.75
MUTATION, FUI-BPIF Grant, 90.918€	Sept. 2013 to Aug. 2017	15
SATURN (ANR-15-CE19-0016-03 - 99.148 €)	Oct. 2015 to Sept. 2018	29

The above grants and programs have been / are dedicated to the understanding of the HIFU mechanisms operating in prostate tissues, the development of new tools and new imaging modalities to treat PCa. The results obtained in these programs will be used in the current PERFUSE project.

Description of the company staff involved

Current position Last Name, $(P.M)^{5}$ Contribution to the project First Name Research **Nicolas** Project Leader 24 WP3.1 leader. & Development **GUILLEN** HIFU Mechanical and Software European Clinical Task 3.1.3 leader. C-Shot Clinical study Hélène 18 **TONOLI** Manager Claire POINAS Development of hardware and software solutions Software 15 engineer for preclinical systems and new generation Focal.One™ Olivier Mechanical 15 Manager of the engineering department. **NALLET** Mechanical design of preclinical equipment and the engineer Focal.One™ Jean-Pierre 15 **Database Handling and Biostatistics** Data manager **GIRAUD**

_

⁵ En Personne.Mois (P.M)/Full time employee (*FTE*) - A renseigner par rapport à la durée totale du projet



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

3.2.2 Partner 3: VERMON

3.2.2.1 Presentation of the company partner

Company profile: Specialized in ultrasonic instrumentation for imaging and therapy, VERMON was incorporated in 1984 based on medical Research from the University of Tours (France).

From the start, VERMON maintains its commitment to innovations in ultrasound, medical diagnosis and therapy and yearly devotes more than 15% of its revenue to R&D activities. As the result, VERMON (SME, 200 pers.) owns a leading position with patented technologies in transducers and medical diagnostic devices. The product portfolio covers full range of multi-channel imaging transducers for medical diagnostic with some exclusive products manufactured in Europe such as array transducers for ICE catheters or 4D probes (tilting array) dedicated to real-time volume image rendering.

Transducer technology is core business for VERMON and the company owns a unique know-how in piezo composite, single crystals and MEMS (capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs)) as well as ultrasonic probe manufacture

With dozens of EU collaborative project involvements in Health, ICT and domestic research programs, VERMON is one of the leading European SMEs which devote the most important efforts in building and reinforcing new synergies in medical and industrial application domains.

In order to maintain the quality level of our products and services, VERMON is ISO9001 certified since 1994 and has the ISO14001 and ISO13485 certification since 2006. Website: http://www.vermon.com

Technical and scientific correspondent profile

Nicolas SENEGOND is project manager in the Vermon R&D team. He obtained his engineering degree in instrumentation and sensors from EIVL (Blois) in 2005 and a master degree in biomedical engineering from the University of Tours in 2006. He pursued with a PhD on the development and the modelling of cMUT technology in INSERM U930 (Tours), obtained in 2010. He joined Vermon in 2012 where he mainly works on design, characterization and integration of cMUT probes for therapy and imaging.

Relevant publications:

- C. Meynier, F. Teston, D. Certon, The Journal of the Acoustical Society of America, (2010)
- O. Basset, A. Bouakaz, N. Sénégond, et al. IRBM (2015)
- A. Carpentier, A. Nguyen-Dinh, J.-Y. Chapelon, R. Dufait, C. Notard, F. Chavrier, C. Lafon, M. Canney, W. A. N'DJIN, US patent 20140257262 (2014)

• N. Sénégond, et al., IEEE Trans. Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control (2013)

Project name, financing institution, grant allocated	Start and end dates of the Grant	Involvement in the project (FTE)- (P.M)
ASIMUT, ANR TECSAN Grant: 300,103 €	02/2011 → 06/2015	57
MUTATION, FUI-BPIF Grant : 366,000€	09/2013 → 08/2017	73

3.2.2.2 Description of the company staff involved

Last Name, First Name	Current position	Involvement in the project (FTE)- (P.M) 6	Contribution to the project
SENEGOND Nicolas	R&D Project Manager	16	Leader WP2.3 acoustics and microelectronics Design

 6 En Personne.Mois (P.M)/Full time employee (\emph{FTE}) - A renseigner par rapport à la durée totale du projet



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

3.3. DESCRIPTION OF THE OTHER PARTNERS

3.3.1 Partner 4: CRCL-CLB

3.3.1.1 Presentation of the partner

The Partner 5 is the CLB-CRCL team directed by C. Caux, who has a long standing recognized expertise in immune-oncology and has published seminal observations regarding immune escape networks in primary breast and ovarian carcinomas. C Caux also coordinates an Immunomonitoring platform.

CV: Christophe Caux received his PhD degree from Lyon University, France. He made several pioneer scientific observations in the field of i) human dendritic cells (DC) ii) chemokines, and iii) Toll-Like-Receptors (TLR) in linking innate and acquired immunity; leading to strategies to manipulate DC and reactivate anti-tumor immunity. Since 2005, he is Research Director at INSERM (DR2) within the CRCL directed by A Puisieux within the CLB campus, where he directs the research Team 11 of CRCL and coordinates the CLB platform PI3 for translational immunotherapy programs.

C. Caux directly coordinates several programs (European FP7 program TumAdoR, mutiple INCa Grants, 1 ANR), contributes to academic research structuration (CRCL, "Synergy Lyon Cancer" foundation, SIRIC of Lyon and LabEx DEVweCAN) and to industrial partnerships (Lyonbiopôle and CLARA programs).

His current research interests focus on the biology of Breast and Ovarian carcinoma to identify the mechanisms involved in immune subversion and to develop therapeutic strategies based on reprograming tumor microenvironment. His research has identified original targets in OC and BC that are currently pursued for drug development (ICOS, CD39/CD73, TLR-7-L) through partnership.

Finally, through the CLB platform PI3 he is developing innovative tools to follow-up anti-tumor immunity in patients and original immunotherapy approaches.

5 publications on >135, H-index is 60, average citation 145 and sum of times cited 19648

- 1- Verronèse E, ..., Ménétrier-Caux C, Caux C.. Oncolmmunol, 2016
- 2-Trédan O, Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, ..., Blay JY, Caux C. Ann Oncol. 26:1353-62, 2015
- 3- Sisirak V, Faget J, ..., Caux C, and Bendriss-Vermare N. Cancer Research, 72(20):5188-97, 2012.
- 4- Faget J, ..., Caux C and Ménétrier-Caux C. Cancer Research, 72(23):6130-41, 2012.
- 5- Labidi-Galy SI,, Caux C, Blay JY and Bendriss-Vermare N. Cancer Research, 171:5423-34, 2011.

Project name, institution, grant allocated	Start / end dates	Involvement (P.M)
TumAdoR, FP7, coordinator (500 k€)	2014-2018	200
Lyric, INCa, SIRIC, WP leader (600 k€)	2012-2017	240
PhenoCan, ANR, EquipEx (250 k€)	2014	Equipment, 6
DEVweCAN, ANR, Labex (800 k€)	2010-2019	288
MELPREDIC, INCa, coordinator (150 k€)	2017-2020	72

The above programs are dedicated to the understanding of the immune evasion mechanisms operating in human tumors, the identification of targets and development of drug candidates and immunomonitoing of patients under immunotherapy. The tools developed in these programs will be used in the current PERFUSE project that is expected provide rational for combination between HIFU and Immunotherapies.

3.3.1.2 Description du personnel impliqué / Description of the staff involved.

organisation	Last Name First Name	Involvement in the project (FTE)- (P.M) ⁷	Current position	localisatio n	Contribution to the project
☐ OR ☐ ES ou ☐ Autres	CAUX Christophe	15	DR2	CRCL-CLB	Team Leader

⁷ En Personne. Mois (P.M)/Full Time Employee (**FTE**)-A renseigner par rapport à la durée totale du projet.



SCIENTIFIC SUBMISSION FORM Acronyme du projet/Acronym PFRFUSF

☐ OR ☒ES ou ☐Autres	ES ou □Autres		Cadre CLB	CRCL-CLB	Monitoring coordination
☐ OR ☒ES ou ☐Autres	DEPIL Stephane	15	PU	CRCL-CLB	Ag specific T cell response supervision
☐ OR ☒ES ou ☐Autres	VERONESE Estelle	30	IE	CRCL-CLB	Monitoring tool devlopment
☐ OR ☐ES ou ☐Autres	RIGAL Chantal	18	ITA	CRCL-CLB	Phenotype monitoring
☐ OR ☒ES ou ☐Autres	BARDIN Christine	18	ITA	CRCL-CLB	Ag specific T cell response monitoring
☐ OR ☐ES ou ☐Autres	NKODIA Axelle	30	ITA	CRCL-CLB	Functional monitoring
☐ OR ☐ES ou ☐Autres	BERTHET Justine	15	IE	CRCL-CLB	In situ analysis
☐ OR ☐ES ou ☐Autres	LOPEZ-MAESTRE Helene	18	18 Bio-Info CRCI		Epitope prediction
OR DES ou DAutres	DUBOIS Bertrand	15	CR1	CRCL-CLB	Coordination in-situ analysis

3.3.2 Partner 5 : CREATIS

3.3.2.1 Presentation of the partner

CREATIS is a major multidisciplinary research unit in medical imaging of the Rhône-Alpes region associated to the University Lyon 1, INSA Lyon, CNRS and Inserm. The research team "Images and Models" performs upstream research, yielding the design of advanced image processing and modelling methods. CREATIS researchers involved in the PERFUSE project have an acknowledged and up-to-date experience with machine learning and multi-modal classification systems as well as with infrastructures for medical computing.

CV: Carole Lartizien received a Master Degree in Biomedical Engineering from the University Joseph Fourier (Grenoble) in 1997 and a Ph.D research in Medical Imaging from the University Paris XIII in 2001. She was hired as a CNRS researcher at CREATIS in 2005 to initiate research activity on computer aided diagnosis (CAD) systems based on multi-modality imaging and research activity in machine learning for medical imaging. She has been the advisor of 5 PhD students who successfully defended their PhD thesis. She published more than 30 publications indexed in Pubmed (ISI h-index 17). She has developed a strong knowledge of clinical decision support system for prostate cancer screening over the past 8 years through collaborative work performed with Pr Olivier Rouvière from the University Hospital of Lyon and LabTAU laboratory. Carole Lartizien is a member of the Steering Committee of EQUIPEX LILI. She has expertise in multiparametric image processing.

El Azami, M.,, C. Lartizien.. PLoS ONE, 11(9): e0161498, 2016.

C. Lartizien et al.. IEEE Journal of Biomedical and Health informatics, 18(3): 946-955, 2014.

E. Niaf, ..., O. Rouvière, C. Lartizien, and S. Canu. IEEE Transactions on Image Processing, 23(3) 979-991, 2014.

E. Niaf, O. Rouviere, ..., C. Lartizien. Phys. Med. Biol., 57(12): 3833-3851, 2012.

T. Glatard, C. Lartizien, et al. IEEE Transactions on Medical Imaging, 32(1): 110-118, 2013.

	<u> </u>		
Project name, financing institution, grant allocated	Start and end dates of the Grant	Involvement in the project (FTE)	Coordinator (C) / Partner (p)
Equipex LILI, ANR, 4 M€	01/06/12-31/12/19	8	Р
Cartographix, LYric	01/10/2010-31/05/2014	8	Р

3.3.2.2 Description du personnel impliqué / De scription of the staff involved

organisation	Last Name First Name	Involvement	Current	localisation	Contribution to the
		in the project	position		project
		(FTE)-			
		(P.M) ⁸			

⁸ En Personne.Mois (P.M)/Full Time Employee (**FTE**)-A renseigner par rapport à la durée totale du projet.



SCIENTIFIQUE SCIENTIFIC SUBMISSION FORM Acronyme du projet/Acronym PERFUSE

☐ OR 図ES ou ☐Autres	DROSSELMEYER Coppélius	≥15 P.M	PUPH	ED, CHU of Notenkraker	Head of the emergency department
☑ OR ☐ES ou ☐Autres	LARTIZIEN- MENIERE Carole	15	CR1 CNRS	CREATIS- Team 2, Lyon	Leader Task 2.1.3
☑ OR ☐ES ou ☐Autres			MCU	CREATIS- Team 2, Lyon	Development of innovative machine learning methods in Task

3.3.3 Partner 6 : HCL

3.3.3.1 Presentation of the partner

CHRU Hospices Civils de Lyon (CHRU-HCL): Second Clinical University Hospital in France, the Hospices Civils de Lyon (HCL) is a major player of the clinical research in France. Teams of the CHRU-HCL involved in PERFUSE are given in figure 3.1. The DRCI of the HCL is the department in charge of the research management inside the different clinical department of the HCL. The Edouard Herriot Hospital (HEH) and the Lyon Sud Hospital Center (CHLS) are two hospitals of the HCL. The project coordinator of PERFUSE is a team member of the urology department at HEH.

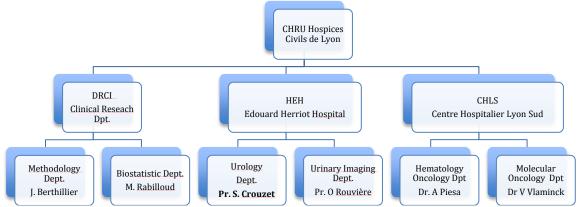


Figure 3.1: Flowchart of the CHRU teams mainly involved in PERFUSE

The department of Urology and Surgery of Transplantation of HEH is specialized in oncology. Pr Sebastien Crouzet and his staff have been working on robotic PCa surgery. Since 1990, the department has been involved in clinical research on PCa HIFU ablation, with more 3000 patients treated by HIFU.

The department of Urinary Imaging of HEH is specialized in diagnostic and interventional genitourinary imaging. Pr Olivier Rouvière and his staff have been working on prostate cancer imaging for nearly twenty years. Their research focuses particularly on multiparametric prostate MRI and on imaging of prostate cancer HIFU ablation.

Pr Rouvière is the Secretary General of the French Society of Urogenital Imaging (Société d'Imagerie Génito-Urinaire) and the Urogenital Section Editor for the journals European radiology and Diagnostic and Interventional Imaging. He also is a member of the European Association of Urology Guidelines Panel for prostate cancer.

The Departments of Methodology and Biostatistics of HCL (Julien Berthillier and Muriel Rabilloud) will in charge of the methodology of the PERFUSE clinical studies. The Department of Hemato-Oncology of CHLS (Dr. Adrianna Plesa) will be in charge of the CTC study and the department of Molecular Oncology of CHLS (Dr. Virgnie Vlaeminck in charge of PCA3 study. Dr. Vlaeminck's one of the major research aims in her department is to validate and/or identify diagnostic and prognostic markers for some cancers including prostate cancer. Her team is one of the few French labs that propose routine urinary PCA3 tests.

Project name, institution, grant allocated	Start & end dates	Involvement (P.M)
Lyric , INCa, SIRIC, WP leader	2012-2017	O Rouvière WP leader
IDITOP, FUI, 378 k€	2014-2015	O Rouvière, S Crouzet, A Gelet (Invest.)



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

MRI-First (PHRC, 295 k€)	2015-2016	O Rouvière (PI)
--------------------------	-----------	-----------------

3.3.3.2 Description du personnel impliqué / Description of the staff involved

organisation	on Name (P.M) 9 Position		localisation	Contribution	
☐ OR 図ES ou ☐Autres	PLESA Adriana	15	PH Hematology Oncology Dept. CHLS/HCL		Blood sample analysis for CTC counting
☐ OR 図ES ou ☐Autres	VLAEMINCK Virginie	15	15 PH Oncolog CHLS/		Urine Sample analysis for PCA3
☐ OR 図ES ou ☐Autres	Berthillier Julien	15	Msc	Methodo Dpt DRCI/HCL	Methodology of clinical Studies
☐ OR 図ES ou ☐Autres	RABILLOUD Muriel	15	PH	Biostat. Dpt DRCI/HCL	Biostatistics of clinical Studies

3.4. Relationships between partners - Partners relevance and complementarity

RHU call for projects offers the unique opportunity to answer in an integrated way to the challenges of focal therapies for prostate cancer. We have a "cascade" of complementary expertise, starting with medical benefit demonstration of PCa focal therapy, PCa foci identification to treatment with CAD and elastography, and innovative technical development for a new F-HIFU device.

The originality of PERFUSE is the high concentration of strong competences in this field. There is a long-standing history of clinical and translational research from the partners. Indeed, since a long time ago, a long-term track of research has been developed in Lyon. The LabTAU from INSERM and from the Lyon 1 University (UCBL1) has forged closed links with the Urology- and Radiology-Departments of the Edouard Herriot Hospital (HEH) from the Lyon University Hospitals (CHRU HCL) and various industrial partners (i.e. EDAP and VERMON). Dedicated to urology, this collaboration led to medical, scientific and industrial success stories in the field of HIFU. More than fifty joint papers were published between the partners. The recipe of very close interaction between clinical partners, scientists led to the creation of start-up HIFU companies (EDAP-TMS, Theraclion, EyeTakeCare, Carthera). The know-how, protected by many patents, led to HIFU devices disseminated by hundreds of units worldwide, and benefited to more than 50,000 patients. EDAP-TMS received FDA approval in 2015 for HIFU treatment in the USA. More recently, very promising results, now very close to industrial exploitation, were obtained with the CAD in the characterization of PCa foci by MR Images. Collaborative successes were recognized by international and national awards (2016 Gallien Award, 2016 Fry Award, Award finalist to the 2010 European Inventor Award, 2001 Felix Guyon medal, Grand Prize of the French Academy of Surgery, etc.).

The goal of PERFUSE is to foster this interdisciplinary translational research by federating the most active teams of CHRU HCL and Lyon 1 university and to strengthen the links with the existing industrial network. Besides, clinical players have a national and international implantation that will make it possible to open the clinical trials to other groups (Paris, Bordeaux, Lille, Nantes and Toulouse have already confirmed their willingness to participate). Several multicenter studies have been already published (Baco 2014, Rischmann 2017, Crouzet 2017 ...)

_

⁹ En Personne. Mois (P.M)/Full Time Employee (**FTE**)-A renseigner par rapport à la durée totale du projet.



Document Scientifique

Scientific Submission FORM

Acronyme du projet/Acronym

PERFUSE

4. JUSTIFICATION OF REQUESTED RESOURCES -

4.1. Summary of the amounts requested by Workpackages (WP).

	Category of expenditures	Total	LabTau	EDAP	VERMON	CRCL	CREATIS	HCL
	Staff costs:	225 000	225 000					
	Operating costs:	0						
WP0	Equipment:	0						
	Travel expenses:	0						
	Internal billings:	0						
	Outsourcing:	90 000	90 000					
	Staff costs:	2 096 888		180 170		380 000		1 536 718
	Operating costs:	923 625	152 875			560 000		210 750
WP1	Equipment:	150 000				150 000		
WPI	Travel expenses:	173 166	63 166			10 000		100 000
	Internal billings:	610 168		572 000				38 168
	Outsourcing:	319 000	280 000					39 000
	Staff costs:	1 235 142	317 778				147 218	770 146
	Operating costs:	291 225	190 375				26 100	74 750
WP2	Equipment:	297 000	177 000					120 000
VVPZ	Travel expenses:	83 267	63 167				20 100	
	Internal billings:	15 875						15 875
	Outsourcing:	129 333	106 333					23 000
	Staff costs:	1 186 445	308 889	416 068	441 600			19 888
	Operating costs:	1 200 490	298 250	835 240	67 000			
WP3	Equipment:	254 000	177 000	77 000				
VV P3	Travel expenses:	65 667	63 167		2 500			
	Internal billings:	341 000	29 000	312 000				
	Outsourcing:	834 667	222 667	250 000	362 000			
	Overheads		110 507 6	486 799 €	330 493 €	44 000 €	7 727 6	117 932 €
			110 587 € 2 875 253 €	486 799 € 1 408 175 €	330 493 € 361 078 €	44 000 € 1 144 000 €	7 737 €	3 066 227 €
	Grant requested		∠ 8/5 ∠53 €	1 408 1/5 €	301 ∩\8 €	1 144 000 €	201 155 €	3 Ubb 22/€

4.2. RECRUIT THE NON-PERMANENT STAFF NEEDED

Partner 1 - LabTAU

A <u>post-doctoral</u> researcher in charge of task 3.2 will be recruited for 3 years (36 p.m) to evaluate the performances of an innovative US technology (cMUT) for developing high resolution F-HIFU at the preclinical level (*in-silico*, *in-vitro*, *in-vivo* studies).

Three PhD students (36 months each) will be in charge of the research projects described in Tasks 2.1.2, 2.2 and 3.1.4 respectively. Three engineers (6 p.m each) will be hired for software (Task 2.1.2) and hardware development (Tasks 2.2 and 3.1.4 respectively).

One <u>engineer</u> or highly qualified technician (60 p.m) in software engineering will be hired for programming support in simulation processing of WP3.1.

Partner 2 - EDAP

A clinical research assistant will be tasked with the C-Shot Study (17 months, Task 3.1.3.).

Partner 3 - VERMON

None.



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

Partner 4 – CRCL – CLB

For the Ancillary study, a <u>project manager (36 months)</u> and a <u>technician</u> (48 months) will be recruited (WP1.2 and WP1.3).

Partner 5 - Creatis

For the investigation of the potential of innovative Machine Learning techniques, Creatis will mobilize its own staff members, and then recruit a <u>PhD student</u> and a <u>software engineer</u> for 6 months (Task 2.1.3).

Partner 6 - HCL

In addition of its own staff members, HCL will recruit personnel shared on the several clinical studies:

- For the Randomized, Cohort and PSMA studies:
 - <u>Project leader</u> of clinical research project manager: editing, validation of the global organization of the study, drafting and monitoring of protocols (58 months)
 - <u>Coordinator</u> of clinical studies for editing, organization coordination of clinical studies (58 months)
 - PH Vigilant (14 months)
 - <u>Clinical research Assistant</u> (CRA) for patient selection for radiology in others centers, imaging transfers, data capture (66 months), one CRA on monitoring data (3,5 months) and another one tasked with coordination (60 months).
 - <u>Project leader</u> for coordination, writing protocols, monitoring studies, logistics management (27 months)
 - Manipulator Radiology (0,3 months)
 - Administrative assistant (2,5 months)
 - o 2 <u>Data Managers</u> (14 months both)
- For Paris, Change, Elasto-MR and Elasto-US studies:
 - <u>Clinical research Assistants</u> to the collection of data in the services of clinical investigations in 15 centers (77 months) and one CRA for clinical data monitoring
 - o <u>Statistician</u> (30 months)
- For Ancillary study,
 - o <u>Laboratory technicians</u> for immunological response analysis (22 months)

In addition, a <u>project leader</u> will be in charge of the global co-ordination of the studies of the project (12 months).

4.3. ESTIMATES

Partner 1 - LabTAU

<u>Equipment</u>: Two research US systems with HIFU options will be purchased to be used as platform with unparalleled flexibility for scientific investigation and innovation in WP2.2 and WP3.2 respectively. (2 x 170k€).

<u>Subcontracting:</u> Financial, legal and administrative support WPO 90K€, (patients x 100), MRI imaging (100 patients) for WP1.2, WP 1.3 and WP2.2 280k€, in vivo test (60 pigs) for WP3.1.4, WP3.2.2and WP2.2.1 319k€ and metrology, complex mechanical pieces, rapid prototyping 10k€

Travels: Meetings, conferences and congresses 189k€

<u>Consumables:</u> Publications fees 25k€, common consumables 58k€, Verasonics SLA (Service Level Agreement) (5years) for WP3.2 (132k€), Master 2 trainees for WP2.1, WP 2.2and WP3.1 (60k€), Computers and licenses (41k€), consumables for Ancillary study 120k€, Perfused kidneys experiment for WP3.1 (10 k€), Phantom experiments for WP2.2, WP3.1 and WP3.2 (32k€), simulation Study software for WP2.2 and WP3.1 (13k€), Prototype device construction for WP2.2 and WP3.1 (150 k€). Within these last items, small



SCIENTIFIC SUBMISSION FORM

Acronyme du projet/Acronym

PERFUSE

2016

equipment will be purchased: For elastography prototypes: dual-channels MR-compatible piezoelectric actuator for Task 2.2.1 (25 k€), two OEM ultrasound scanners with research interface Task 2.2.2 (B&K Medical model EUB2300, 20k€ each) that will also be used in the perfusion quantification project (Task 3.1.4), Two ultrasound imaging probes (Tasks 2.2.2, 5k€ each), calibrated phantoms will be purchased for elastography (Task 2.2.2 and Task 3.1.4, total 20k€).

Internal billing: Microscopic analysis (SFR Lyon Est, ex Anipath or U1208: HIFU lesions microscopic analysis) 5k€ and MRI sessions (30 time exposures, 4h, 200E/h) 24k€

Partner 2 - EDAP

Equipment: laboratory ultrasound scanner (CMUT), 30 k€, Oscilloscope and measurement probes (CMUT) €10,000, 3 Hydophones (CMUT) 12k€ and an impedance meter (CMUT) 15k€ for the WP 3.2 and analysis of perfusion images software 10k€ for the WP3.1

<u>Consumables:</u> Pre-clinical prototype Focal One (device and probes) 190k€ for the WP 3.2 and consumables for C-shot 605k €and Retro studies 40 k€

<u>Subcontracting:</u> multi-way amplifier study CMUT (150k€) and ultrasonic imaging sequences study (100k€) for WP 3.2

Internal billing: Consumables FocalPak (304k€) and device provision for Randomized study 420 k€ and C-shot study 160k€

Partner 3 - VERMON

For the WP3.2

Subcontracting: wafer cMUT manufacturing (2 scheduled runs + runs for alternative 1) 270 k€, electronics manufacturing 34 k€, cMUT assembly (prototype + probes) 45 k€, assembly 3 k€ and mechanical tooling 10 k€

Consumables: electronic components 6k€, material consumables, wafers supply (60k€)

<u>Travels</u>: Meetings, conferences and congresses €2500

Partner 4 - CRCL - CLB

For the Ancillary study,

Equipment: Cytometer depreciation 150K€

Travels: Meetings, conferences and congresses 10k€

<u>Consumables:</u> for frequency, Phenotypes of Immune Cells, Cytokyne production 200k€ and TAA specific response, RNAseq 360k€

Partner 5 - Creatis

For the task 2.1.3,

<u>Travels:</u> Meetings, conferences and congresses

<u>Consumables:</u> 3 computers + GPU card €7500, MatLab licences €3000, computing time €5000, Master trainees €6600, publication fees and scientific books €4000

Partner 6 - HCL

Equipment: Biopsy of prostate under echo/MRI fusion system 120k€ for the Change study

<u>Subcontracting:</u> printer 6K€, promoter insurance fees 18k€, translation and publication fees 28k€ and samples transport 10k€

Travels: CRA, investigators, coordinator' travel 100k€ and meetings 52k€

<u>Consumables:</u> Patients compensation 4k€, consumables for circulating tumor cells 96k€, for PCA3 analysis 36k€ and common consumables 97k€

Internal billing: Sonoview sessions (260) 38k€ and MRI with injection 16k€



SCIENTIFIQUE
SCIENTIFIC SUBMISSION FORM
Acronyme du projet/Acronym
PERFUSE

5. DISSEMINATION AND EXPLOITATION OF RESULTS - INTELLECTUAL PROPERTY -

INTELLECTUAL PROPERTY

Since several research teams are involved in the research activities of the project, a "consortium agreement" will be signed between participants. This "consortium agreement" will define rules concerning the intellectual property, the activities connected to the innovation and the exploitation of the results stemming from the project. The general principles are: 1) previous knowledge: each participant is and remains only owner of his intellectual and manufacturing property rights stemming from his previous knowledge. The partners grant to other participants a free access right to their previous knowledge when needed to contribute to their part of the research program, 2) property and protection of the results: the results will be the property of the partners who have obtained them. In case of common results, the concerned partners agree to respect the rights of each participant involved and will set up the necessary agreements consequently. Each partner acknowledges that the financial and intellectual contribution of all other partners is contributing to the generation of results, and thereby accepts that each partner benefits from (i) competitive advantages for the exploitation of results produced in the scope of the project, in its own field of exploitation, (ii) fair and reasonable financial compensation for the direct or indirect exploitation of the results it contributed to produce and/or owns (iii) the conditions of exploitation and financial compensation are dealt with through ad hoc agreements, on a case by case basis. For the IP issue, the consortium will be supported by the INSERM TRANSFERT (technology transfer office of INSERM), the SATT PULSALYS (technology transfer office of the Lyon St-Etienne University), the HCL Innovation and Research Direction and the IP department of EDAP-TMS and VERMON

MEDICAL AND SOCIETAL IMPACTS

Very significant impacts are expected on several dimensions from PERFUSE for PCA patients.

- Widening of the focal cancer treatment as 1st line therapy. The use of HIFU as a means to deliver a FT of PCa is just beginning. We expect PERFUSE to demonstrate that the focal characteristic of a cancer and the evaluation of its aggressiveness can be done accurately by automatic CAD. We also expect to demonstrate that F-HIFU in an efficient solution for the patients with focal low- or intermediate-aggressiveness cancers. They represent 20 to 30 % of the 54,000 new patients in France who are diagnosed a PCa each year. The medical and social impacts for 15,000 patients/year of a much less aggressive therapy than the present protocols (including active surveillance, source of repeated biopsies and anxiety) would be very significant. Estimates from PERFUSE partners indicate that focal technologies could allow saving €60M annually in France for the healthcare system.
- Widening of the focal cancer treatment as salvage therapy. A significant proportion of patients (30%) experience a recurrence following EBRT. More than 90% of patients with recurrent PCa received palliative androgen deprivation therapy and chemotherapy with absolutely no chance of cure. Each percent gained on this patient population will have a very significant impact, taking into account the costs and societal impacts of the additional treatments required for these patients. Early identification of local recurrence after EBRT allows focal treatment option. FS-HIFU is an option for those patients. PERFUSE will offer a curative option with a low morbidity rate and a better preservation of QoL for about 3,000 patients in France.

DISSEMINATION OF THE RESULTS

The results of our clinical trials will be published and disseminated to the French and international Associations of Urologists, who have direct access to French Health Authority (HAS) and National Cancer Institute (INCA), which are entitled to issue recommendations for cancer management protocols.

IMPACT ON ECONOMIC ACTIVITY AND BUSINESS PROSPECTS OF THE INDUSTRIAL PARTNERS

EDAP-TMS hypotheses that PERFUSE will provide medical teams with clear evidences in favor of its technology to cure PCa. Based on this hypothesis, EDAP-TMS expects to see a 20 to 30% sales growth per year, due to the fact that 20 to 30% more patients would gain to be cured with this new technology F-HIFU.



Document Scientifique

Scientific Submission FORM

Acronyme du projet/Acronym

PERFUSE

Due to this growth, 2 to 3 people would be hired per year, meaning, over a 10-year horizon, 20 employments and +300 - 500 % turnover.

VERMON hypotheses that cMUT will be in the future a major technological solution for ultrasound and more particularly for HIFU. VERMON forecasts in PERFUSE project important achievements on cMUT industrialization in order to speed up market approval for such technology.



SCIENTIFIC SUBMISSION FORM

Acronyme du projet/Acronym

PERFUSE

DOCUMENT SCIENTIFIQUE

2016

6. REFERENCES

- 1. Martin N.E et al. Eur Urol. **2015** Mar;67(3):460-7. (§1.2)
- 2. J. Ferlay et al. European Journal of Cancer (2013) 49, 1374–1403 (§1.2)
- 3. Eggener SE et al. (2015). J Urol (§1.2)
- 4. Siegel RL et al. (2015). Cancer J Clin. 2015; 65(1):5-29. (§1.2)
- 5. Dall'Era M. et al. J Urol. **2017** Jan;197(1):8-9. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.048 2017 (§1.2)
- 6. Alberts AR et al. Int J Urol. **2017** Feb 7. doi: 10.1111/iju.13294 2017 (§1.2)
- 7. Braat O et al. BJU Int. **2015** Aug;116(2):213-9. doi: 10.1111/bju.12874.2015 (§1.2)
- 8. Hamdy FC et al. N Engl J Med. **2016** Oct 13;375(15):1415-1424 (§1.2)
- 9. Lavery HJ et al. Urol Oncol. **2017**;35(2):40-41. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.11.013. Review. (§1.2)
- 10. Valerio M. et al. Eur Urol. **2017**;71(1):17-34. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.044. Review. (§1.2)
- 11. Rouvière et al. Eur Urol. **2017** Jan;71(1):35-36. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.025. (§1.2)
- 12. Crouzet S et al. Eur Urol. **2014** May;65(5):907-1464 (§1.3)
- 13. Crouzet S et al. BJU Int. **2017** Jan 7. doi: 10.1111/bju.13766 (§1.3, WP1.3)
- 14. Rouvière et al. Radiology. **2011** May;259(2):583-91. doi: 10.1148/radiol.11101489. (§1.3)
- 15. Gelet A et al. Eur Urol. 1996;29(2):174-83 (§1.3)
- 16. Thüroff S et al. J Urol. **2013** Aug;190(2):702-10.65 (§1.3)
- 17. Ganzer R et al. BJU Int. **2013** Aug;112(3):322-9. (§1.3)
- 18. Ahmed HU et al. Lancet Oncol. **2012**;13(6):622-32. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70121-3. (§1.3)
- 19. Rischmann P et al. Eur Urol. **2016** Oct 6: S0302-2838(16) (§1.3)
- 20. Zumsteg ZS et al. Eur Urol. **2015** Jun;67(6):1009-16. (§1.3)
- 21. Baco et al. BJU Int. **2014** Oct;114(4):532-40. doi: 10.1111/bju.12545. (§1.3, WP1.3)
- 22. Morigi et al. J Nucl Med. **2015** Aug;56(8):1185-90. doi: 10.2967/jnumed.115.160382. (§1.3)
- 23. Afshar-Oromieh et al. J Nucl Med. **2017**. doi: 10.2967/jnumed.116.183483 (§1.3, WP1.3)
- 24. Rouvière et al. Nat Rev Clin Oncol. **2012** Dec;9(12):721-7. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.136 (§1.3)
- 25. Bratan et al. Eur Radiol. **2013** Jul;23(7):2019-29. doi: 10.1007/s00330-013-2795-0 (§1.3)
- 26. Schoots et al. Eur Urol. **2015** Apr;67(4):627-36. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.050. Review. (§1.3)
- 27. Rischmann P et al. Eur Urol. **2017** Feb;71(2):267-273. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.039. (§1.3)
- 28. Lemaitre Comput Biol Med. 2015;60:8-31. doi: 10.1016/j.compbiomed.2015.02.009. (§1.3)
- 29. Turbey B et al Radiology. **2013** Jul;268(1):144-52. doi: 10.1148/radiol (§1.3)
- 30. Hoang Dinh 2016 Radiology. **2016** Jul;280(1):117-27. doi: 10.1148/radiol.2016151406. (§1.3)
- 31. Wiart M et al. Magn Reson Med. 2007 Jul;58(1):119-27
- 32. Curiel IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2002 Feb;49(2):231-42.
- 33. Chapelon JY et al. U.S. Patent No 5,601,526, **1997** (§1.3)
- 34. Khuri-Yakub BT et al. J Micromech Microeng **2011**;21:54004-54014 (§1.3)
- 35. Bawiec C et al. Poc. IEEE IUS **2016** (§1.3)
- 36. Jones JS et al Nat Rev Urol. **2011** Oct 25;8(12):651-2. doi: 10.1038/nrurol.2011.162 (WP1.3)
- 37. Vora AA et al Prostate Int. **2013**;1(1):31-6. doi: 10.12954/PI.12001. (WP1.3)
- 38. Chade DC et al Eur Urol. 2011 Aug;60(2):205-10. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.011 (WP1.3)
- 39. Lindenberg Curr Urol Rep. **2016** Mar;17(3):18. doi: 10.1007/s11934-016-0575-5. Review. (WP1.3)
- 40. P. Mortier et al. Progrès en Urologie (**2017**) 27, 38-45 (§1.7)
- 41. Uchida T et al. J Urol. **2015** Jan;193(1):103-10.
- 42. Lindenberg L et al. Semin Nucl Med. **2016** Nov;46(6):536-543.
- 43. Halpern JA et al. Cancer. **2016** Aug 15;122(16):2496-504.
- 44. Rouvière O et al. Eur Radiol 2016. (WP2.2)
- 45. Catheline S et al Applied Phys. Let. 2013 (WP2.2, T 2.2.2)
- 46. Seip R et al. IEEE Trans. Biom. Eng., **1995**; 42(8): 828-39 (WP3.2)
- 47. Arnal B et al. IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Cont., 2011; 58(2): 369-78 (WP3.2)

Annexe 2 : Connaissances Propres des Parties

Pour le LABTAU

Modélisation de la propagation des ultrasons dans les tissus biologiques et des effets induits

- Expertise dans les problématiques et les algorithmes de calcul des champs acoustiques linéaires émis par des sondes ultrasonores à géométrie complexe.
 - o Méthode de l'intégrale de Rayleigh
 - o Méthode analytique de calcul de la réponse impulsionnelle de diffraction
 - Méthode de l'intégrale linéaire
- Expertise dans les problématiques et les algorithmes de simulation des phénomènes physiques liés à l'atténuation et l'absorption des ondes ultrasonores dans les milieux biologiques.
 - o Méthode de simulation de l'atténuation via des filtres numériques à phase minimale
 - Méthode de calcul de l'atténuation harmonique
 - o Méthode de résolution de la BHTE (Bio Heat Transfer Equation)
 - Méthode pour la prise en compte du mouvement et des déformations élastiques des tissus
- Expertise dans les problématiques et les algorithmes de simulation de la propagation nonlinéaires des ondes acoustiques de haute intensité dans les milieux biologiques.
 - Méthode fréquentielle dite "KZK"
 - Méthode temporelle
- Expertise dans les problématiques et les algorithmes de simulation de la propagation des ondes acoustiques de haute intensité dans les milieux biologiques non-linéaires contenant des microbulles de cavitation.
 - Méthode fréquentielle de "KZK" modifiée Rayleigh-Plesset telle que décrite dans la thèse de Samuel Pichardo
 - Méthode temporelle modifiée Rayleigh-Plesset
- Expertise dans les problématiques et sur certains algorithmes de simulation des phénomènes physiques induits par les ondes ultrasonores de haute intensité dans les milieux biologiques.
 - Phénomènes liés à la cavitation (dynamique des microbulles)
 - o Phénomènes liés à la vaporisation des tissus
 - o Phénomènes liés à la perfusion sanguine
 - Phénomènes liés à la variation de certains paramètres physiques en fonction de la température, du changement de structure des tissus lésés, de la variation de la perfusion sanguine, de la présence de microbulles oscillantes,...
- Ces expertises sont rassemblées dans des logiciels développés au laboratoire comme Ablasim et CIVA Healthcare.
- Expertise dans la modélisation de la propagation d'ondes pulsées et leur recombinaison des échos pour la formation d'image (Tupholme-Stepanishen: Field II / mode simu Verasonics)

Conception et réalisation de dispositifs médicaux (DM) pour la thérapie HIFU guidée par l'imagerie ultrasonore (US) échographique : Sondes prototypes USgHIFU

- Expertise en design des émetteurs HIFU et Echo US (CAO transducteurs) en réponse à un besoin médical
- Expertise en technologie de transducteurs : transducteurs mono ou multi éléments piézoélectrique, piézocomposite ou Capacitive Micromachined Ultrasound Transducer (CMUT) pour les USqHIFU
- Expertise dans l'assemblage des sources ultrasonores de haute intensité
- Expertise dans la définition des conditions d'exposition selon l'effet désiré (paramètres de tir, protocole)
- Expertise dans le développement et/ou l'utilisation des moyens de commande de ces transducteurs (amplificateur multivoies, imagerie / thérapie), adaptation d'impédance, connectique

Caractérisation électroacoustique de DM USgHIFU

 Caractérisation électromécanique et électroacoustique des DM HIFU: modes vibratoires (mesures d'impédance, vibrométrie laser, holographie), champs de pression à faible et forte pression (Hydrophone, visualisation des champs ultrasonores in situ), puissance ultrasonore (Balance force radiation)

• Caractérisation électroacoustique des DM Echo US: réponse impulsionnelle et bande passante (pulse-echo), résolution (fantôme tissulaire)

Études des performances thérapeutiques et de guidage des prototypes USgHIFU

- Essais sur site, en laboratoire: génération et caractérisation des lésions thermiques avec les DMs sur fantômes tissulaires thermosensibles, sur tissus in-vitro (caractérisation optique, thermométrie IR); évaluation du guidage et du monitorage de la thérapie avec les DMs (planification des HIFU sous guidage écho, recalage / reconstruction d'images 2D/3D, robotisation, navigation, tracking optique ou magnétique par systèmes NDI: interface graphique Focal One / Interface 3DSlicer, motorisation du Focal One / roborisation KUKA)
- Expertise en caractérisation tissulaire :
 - Par mesure des coefficients linéaire et non-linéaire des tissus biologiques en fonction de la température (thèse de Mathieu Ribault)
 - Par mesure des coefficients de diffusion des tissus biologiques en fonction de la température (thèse de Jeremy Chenot)
 - Par élastographie statique (travaux du contrat NHI avec J. Ophir), par élastrographie impulsionnelle (Projets Cartograpix et Iditop d'O Rouvière) et par élatographie passive (Travaux de Stefan Catheline)
- Essais précliniques in-vivo sur plateau de recherche en imagerie/en chirurgie expérimentales (ICE, Cermep, Ecole Véto,...): validation de nouvelles procédures USgHIFU sur le modèle gros animal (Lapin et porcs, études en aigu, en chronique: faisabilité/preuve de concept, efficacité, précision, tolérance des traitements à court/moyen termes)
- Expertise dans le choix des conditions d'exposition (amplitude, fréquence, durée, synchronisation avec injection...) pour le contrôle des effets biologiques en combinaison ou non avec un agent médicamenteux : Nécrose de coagulation, ablation mécanique, délivrance de médicament ou modulation d'une réponse immunitaire (en présence de Checkpoint Inhibitor)
- Expertise dans la mesure de la perfusion des tissus biologiques, par ultrasons, en se basant sur une mesure de la température des tissus biologiques, ou sur leur vitesse de chauffage ou de refroidissement

Conception de logiciel pour l'aide au diagnostic

- Expertise en traitement d'images médicales
- Expertise dans l'extraction de caractéristiques physiques des tissus biologiques (temps de relaxation, diffusion, dynamique de réhaussement d'agent de contraste - tels que temps d'arrivée, wash-in, wash-out, temps de transition, temps au pic) et des caractéristiques d'images (niveaux, contrastes, textures, bruit) à partir d'images médicales.
- Expertise de la mesure de perfusion prostatique par IRM (publication de M Wiart 2007 et par IRM-DCE)
- Expertise en construction de bases de données médicales, couplant les données issues de l'imagerie, des données issues de l'examen clinique, et des données provenant d'analyses histopathologiques
- Expertise dans la conception d'algorithmes d'aide au diagnostic (computer-aided diagnostic, CAD) à partir de la combinaison d'images médicales et de données cliniques, telles que IRM multi-paramétrique de la prostate, échographie, élastographie, taux de PSA (prostate specific antigen), toucher rectal, historique du patient (par exemple première série de biopsies, ou rebiopsies), etc...
- Ces expertises sont rassemblées dans une bibliothèque de codes logiciels, développée au LabTAU, sous Matlab, et nommée « Quantitative Computer Aided Diagnostic » (QCAD) Toolbox version 18.0208.

Consortium PERFUSE 34/42 RHU3 - 2017

Conception de vibreurs pour l'élastographie IRM

• Un vibreur périnéal piezoélectrique destiné à l'élastographie IRM de la prostate, tel que décrit en 2015 dans la thèse de sciences du Dr. Au Hoang Dinh, ainsi que :

- o une version multi-sources incluant plusieurs vibreurs disposés autour du pelvis et de la région sus-pubienne
- o une version incluant un ou plusieurs vibreurs apposés directement au regard de la symphise pubienne, et utilisant le déplacement de l'os du pubis pour transmettre la vibration jusqu'à la prostate
- une version incluant un ou plusieurs vibreurs, apposés directement au regard de la symphise pubienne, et provoquant une vibration asymétrique, de telle manière que la partie gauche de l'os du pubis et sa partie droite oscillent à contretemps ou avec un déphasage imposé.
- Un vibreur périnéal ultrasonore destiné à l'élastographie IRM de la prostate, tel que décrit en 2013 dans Latorre-Ossa et al. « A new device for measuring prostate elasticity in vivo combining acoustic radiation force and magnetic resonance imaging: simulation results. », Proceedings of the twelfth International Tissue Elasticity Conference, Lingfield, UK (page 50), ainsi que:
 - o une version incluant au moins deux points focaux, dans deux régions différentes de la prostate, préférentiellement un à gauche et un à droite, pouvant être activés simultanément ou successivement, tel que décrit en 2013 dans le rapport de stage de Julien Romano, « Conception d'un prototype pour l'élastographie IRM de la prostate », référence LabTAU 3RSO13-0003.

Les connaissances et l'expertise apportées par <u>l'Institut de Chirurgie Expérimentale du CLB</u> dans le cadre du projet Perfuse sont :

- Expertise dans le développement d'études précliniques à visée translationnelle en chirurgie cancérologique sur animal de taille moyenne (modèles : porc, miniporc et lapin).
- Développement de modèles animaux adaptés aux objectifs : Modèles permettant de tester des dispositifs de destruction tissulaire au travers d'une paroi épithéliale à conserver sur porcs et lapins.
- Maitrise du développement au niveau réglementaire, éthique, scientifique et technique.
- Possibilité de réaliser tous types de chirurgie sur les modèles proposés.
- Hébergement adapté respectant la réglementation européenne en matière de bien-être animal.
- Evaluation des projets développés par un comité d'éthique interne réactif
- Réalisation des études en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Présence d'une Structure du Bien-Etre Animal (SBEA)
- Expertise de tous les services du Centre Léon Bérard en matière de biologie, histologie, imagerie, pharmacie
- Expertise des services cliniques du CLB pour la chirurgie, l'anesthésiologie et l'imagerie interventionnelle.
- Prise en charge des animaux (astreintes, soins vétérinaires, gestion des urgences...)
- Suivi quotidien 7 jours sur 7 des animaux hébergés.

Pour le CRCL

1- Analyses des réponses immunes dans le sang des patients :

La Plateforme d'Innovation en Immunomonitoring et Immunothérapie (PI3) a mis en place des outils et développé des connaissances propres pour suivre, **sur sang total**, les paramètres immunitaires, des patients inclus en particulier dans des protocoles d'immunothérapie. Ces outils et connaissances seront utilisés dans le cadre du protocole PSMA dans le cadre du RHU Perfuse. En fonction des connaissances acquises, ces outils incluent :

- L'analyse du phénotype et de la fréquence des cellules immunitaires du sang via des marquages 12 couleurs en sang total permettant l'analyse de :

 i) le nombre absolu, la fréquence, le niveau d'activation et l'expression des ICP (immune checkpoints activateurs et inhibiteurs) des sous-populations de lymphocytes T (TCD4⁺, TCD8⁺, Treg, naïfs/mémoires/effecteurs);

- ii) le nombre absolu, la fréquence, le niveau d'activation et l'expression des ligands des ICP des cellules de l'immunité innée (NK, DC, monocytes) ; iii) le nombre absolu, la fréquence et le niveau d'activation des lymphocytes T helper folliculaires (Tfh) et des lymphocytes B (réponse humorale).
- L'analyse de la compétence fonctionnelle en sang total des cellules immunitaires innées (DC, monocytes, neutrophiles, NK) et adaptatives (sous populations T) après activation temps court respectivement avec un TLR ligand ou la combinaison PMA/ionomycine est évaluée soit par cytométrie de flux multiparamétrique par marquages 12 couleurs pour analyser l'expression des cytokines (marquages intra-cytoplasmiques) produites en fonction de leur expression des ICP ou des ICP-L soit par quantification des cytokines relarguées dans le plasma par la technologie multiplexe MSD.
- Analyse des réponses immune spécifiques d'antigène tumoraux : par analyse RNAseq et Exome-seq de la biopsie tumorale, comparativement au sang périphérique, les mutations sont identifiées ainsi que les séquences de rétrovirus endogène (ERV), les CMH I et II de chaque patient déterminés, les néo-épitopes prédits grâce à des algorithmes de prédiction in silico. Des outils uniques ont été développé par les équipe CLB/SLC permettant l'identification des séquences HERV qui sont classiquement exclut des analyses RNAseq. Dans certains cas les réponses immunes contre les néo-épitopes identifiés pourront être suivis dans le sang du patient au cours du traitement (réponse T et B), par tétramère, cytokine intracyto et/ou elispot. Une autre approche basée sur l'analyse des séquences du TCR (RNAseq) présentes dans la tumeur et augmentées dans le sang périphérique des patients permettra de déterminer l'induction de réponses spécifiques d'antigènes tumoraux.
- Analyse des mutations dans les gènes immunitaires: Dans le cadre d'un programme antérieur INCa translationnel CAMEL, l'équipe a mis en évidence des mutations tumorales dans certains gènes relevants sur le plan immunitaire, prépondérant dans certaines tumeurs. Les analyses ExomeSeq et RNAseq permettront d'identifier les mutations dans les gènes de l'immunité et d'en déterminer leur relevance par corrélation avec l'ensemble des autres paramètres de l'immunité étudiés (infiltrat T, signature immune, ...).
- Finalement les analyses Exome-seq constitutionnel (sang périphérique) permettront d'identifier des polymorphismes (SNP) dans les gènes immunitaires préalablement définis dans le cadre d'un travail antérieur réalisé au sein de l'équipe. L'impact de ces SNPs sur les paramètres immunitaires de la tumeur sera déterminé par analyse de corrélation.

2- Analyse des réponses immunes in situ

En lien avec la plateforme d'anatomopathologie recherche du CLB la plateforme PI3 a mis en place des outils en multi-IF et des approches transcriptomiques pour l'analyse de l'infiltrat immunitaire et de la contexture immunitaire. En fonction des connaissances acquises certains de ces outils issus des connaissances antérieures seront sélectionnés pour la présente étude :

- Analyse de l'infiltrat immunitaire par multi-IF des biopsies tumorales FFPE avant traitement par marquages multiparamétriques associant de 3 à 7 marqueurs sélectionnés en fonction des connaissances antérieures et des données de RNAseq. Cette approche permet une analyse de la contexture immunitaire : la localisation des acteurs de l'immunité, la structuration de l'infiltrat, son niveau d'activation, la proximité des ligands d'ICP et de leurs récepteurs à la surface des cellules immunes.
- Analyse de l'infiltrat immunitaire par analyse de signature transcriptomique : les analyses RNAseq permettront, par analyse de signature immunes définies dans l'équipe (connaissances antérieures) ou par déconvolution, une analyse exhaustive des populations immune et de leur état d'activation et d'identifier des corrélats immunitaires avec la réponse au traitement.

La combinaison de l'analyse des marquages multiparamétriques et des analyses bioinformatiques et bio-statistiques développées par les équipes du CLB/CRCL/Synergie Lyon Cancer permettra de définir de biomarqueurs immunitaires de réponse au traitement et/ou des

Consortium PERFUSE 36/42 RHU3 - 2017

Pour CREATIS

Conception de logiciel pour l'aide au diagnostic

- Expertise en traitement et analyse d'images médicales.
- Expertise dans l'extraction de caractéristiques physiques des tissus biologiques (temps de relaxation, diffusion, dynamique de réhaussement d'agent de contraste tels que temps d'arrivée, wash-in, wash-out, temps de transition, temps au pic) à partir d'images IRM dynamiques acquises avec un agent de contraste au gadolinium.
- Expertise dans l'extraction de descripteurs (caractéristiques) images (niveaux, contrastes, gradient, textures, paramètres de radiomiques) à partir d'images médicales.
- Expertise dans l'apprentissage supervisé et non supervisé de représentation (descripteurs) à partir des données d'imagerie : apprentissage de dictionnaires, apprentissage profond (deep learning).
- Expertise en apprentissage machine (machine learning) supervisé, non supervisé ou semisupervisé pour la régression et la classification binaire ou multiclasses avec des données d'imagerie multimodalités (multi-view learning) et multicentriques (transfer learning).
- Expertise dans la conception d'algorithmes d'aide au diagnostic (computer-aided diagnostic, CAD) à partir de la combinaison d'images médicales acquises sur différentes modalités d'imagerie (e.g. IRM et TEP) ou différentes séquences de la même modalité d'imagerie (eg IRM multiparamétriques).
- Les expertises décrites dans les 5 points précédents sont rassemblées, pour leur application aux données d'imagerie IRM multiparamétrique du cancer de prostate, dans une bibliothèque de codes logiciels, développée à CREATIS, sous Matlab et sous PYTHON, accessible dans le répertoire GIT du laboratoire nommé CAD_Prostate.
- Expertise en construction, archivage et mise à disposition d'entrepôts sécurisés et redondants de données en particulier dans le cadre de l'imagerie médicale et des méta-données associées. Cette expertise s'est exprimée, entre autre, sur le RHU MARVELOUS (16-RHUS-0009) et sur différents challenges internationaux d'analyse d'images médicales (MICCAI 2014, 2016, 2017), IUS (2015, 2018) qui se fondent sur la même technologie libre Girder. Par ailleurs, cette expertise s'accompagne d'une suite d'outils logiciels H2PTools, développée à CREATIS, permettant l'interfaçage entre un PACS et les entrepôts de données de CREATIS (outils utilisés en pratique clinique au sein du CLB, Cermep et CHU Saint Etienne).
- Expertise sur le calcul haute performance, en particulier sur grilles de calcul et cloud. Cette expertise est rassemblée via le portail vip (vip.creatis.insa-lyon.fr) qui permet d'exécuter de manière transparente les logiciels développés à CREATIS ainsi que des logiciels libres pour le traitement et l'analyse d'images médicales, en particulier pour la neurologie (FSL, FreeSurfer, SPM, ..) sur d'importantes ressources de calculs. VIP est une des deux plateformes retenues dans le cadre de la phase II de l'infrastructure d'excellence France Life Imaging (FLI) (11-INBS-0006).

Pour les HCL

Le Professeur Sébastien CROUZET, Praticien Hospitalier au service d'urologie et de chirurgie de la transplantation de l'Hôpital Edouard Herriot et Professeur des Universités à l'UCBL, a été le premier à mettre en œuvre le système Focal One® de traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés (HIFU) avec plus de 3000 patients traités (Ablatherm et Focal One®). Le service d'urologie et de chirurgie de la transplantation de l'Hôpital Edouard Herriot a contribué à la modernisation des techniques chirurgicales et à la validation de nouvelles thérapies dans le domaine des cancers urologiques en particulier prostatiques. Le service est en constante interaction avec le service de radiologie pour la prise en charge des patients, l'investigation clinique et l'innovation.

Le département d'hémato-oncologie des HCL situé à Lyon Sud est l'un des rares laboratoires français à proposer des tests urinaires PCA3 de validation et / ou d'identification de marqueurs diagnostiques et pronostiques de certains cancers dont le cancer de la prostate.

Consortium PERFUSE 37/42 RHU3 - 2017

Le Professeur Olivier ROUVIERE et son équipe travaillent sur l'imagerie du cancer de la prostate depuis près de vingt ans. Leurs recherches portent notamment sur l'IRM multiparamétrique de la prostate. Il est membre du comité d'orientation de l'Association européenne d'urologie pour le cancer de la prostate.

Il a développé une base de données IRM et histologiques ci-après dénommé « base CLARA-P », mise à disposition des partenaires dans le cadre du RHU Perfuse, et qui est composée de deux parties :

- Base CLARA-P/Prostatectomie (environ 300 patients): elle comprend pour chaque patient, l'IRM multiparamétrique de prostate en format DICOM, les grandes coupes de la pièce de prostatectomie (images photographiques et schémas), le contourage (format xml) des foyers tumoraux et des lésions bénignes sources de faux positifs en IRM, la description séméiologique détaillée des lésions IRM et les résultats histologiques individuels de chaque foyer tumoral.
- Base CLARA-P/biopsies (environ 1200 patients): elle comprend pour chaque patient, l'IRM multiparamétrique de prostate en format DICOM, la description séméiologique détaillée des lésions IRM prises pour cibles en biopsie, les résultats histologiques des biopsies systématiques et ciblées; le contourage. (format xml) des lésions IRM suspectes est disponible pour environ 200 patients.

Pour VERMON

Conception et fabrication de transducteurs ultrasonores en technologies CMUT et piézo-composite pour l'imagerie et la thérapie.

Conception et fabrication de transducteurs ultrasonores pour le contrôle non-destructif.

Modélisation et caractérisation de transducteurs en technologie CMUT et piézo-composite et de champs ultrasonores.

Pour EDAP TMS

Les connaissances propres apportées par EDAP-TMS France SAS au programme PERFUSE portent sur la conception des équipements et consommables destinés à être utilisés dans le cadre du programme, les savoir-faire de production industriel et de maintenance ainsi que ceux liés à la mise à disposition des équipements et la formation des utilisateurs.

Ces connaissances propres sont précisées ci-dessous :

Dispositif médical de thérapie par ultrasons Focal One®

Focal One est un dispositif médical de thérapie constitué de sous-ensembles électroniques et logiciels utilisant des ultrasons focalisés de haute intensité pour le traitement du cancer de la prostate. Le traitement est réalisé par abord transrectal et guidé par imagerie échographique temps réel. Focal One intègre des technologies d'imagerie et de thérapie avancées permettant de repérer les zones cibles cancéreuses, de guider l'application des ultrasons focalisés sur ces zones cibles et de visualiser la dé-vascularisation de celles-ci produites par le traitement.

Les technologies embarquées dans le dispositif Focal One sont :

- Le guidage et la planification en temps réel du traitement par échographie ultrasonore grâce à un transducteur d'imagerie intégré au centre du transducteur de thérapie et un logiciel associé.
- Les processus de fusion de l'imagerie échographique avec les modalités d'imagerie de diagnostic du cancer de la prostate. Le repérage des lésions cancéreuses intra-prostatique est réalisé par des moyens externes au dispositif Focal One, l'IRM multiparamétrique, et les cartographes de biopsies. Focal One intègre des processus de fusion élastique des volumes IRM et biopsies permettant de recaler la position des zones cibles dans le volume échographique de guidage.

Consortium PERFUSE 38/42 RHU3 - 2017

• Le déplacement électronique du point focal du transducteur de thérapie (focalisation dynamique). Le transducteur est un réseau annulaire de 16 éléments à géométrie sphérique. Le déplacement du point focal le long de l'axe de propagation acoustique est réalisé par application de signaux électriques déphasés entre chacun des éléments.

• Le contrôle per opératoire des zones dé-vascularisées par le traitement en utilisant l'échographie par agents de contraste.

Les interfaces (logiciels) homme-machine du Focal One permettent de contrôler chacune des étapes nécessaires à la délivrance du traitement, depuis l'import des données de diagnostic jusqu'au contrôle par échographie contraste.

Les logiciels embarqués dans le Focal One® ont pour objets la planification du traitement sur la base des images échographiques (calcul de la distribution des lésions ultrasonores dans le volume ciblé), le contrôle de l'équipement et des sécurités de fonctionnement aux différents stades du processus thérapeutique, le contrôle de la performance du traitement à l'issue de ce dernier, le paramétrage et la maintenance de l'appareil ainsi que les options de connectivités aux réseaux externes.

Plus précisément cette suite logiciel est composée des éléments suivants :

Références	Nom de l'élément logiciel
233 707	Logiciel FOneTherapy
233 708	Logiciel FOneSetup
233 709	Logiciel MEP_FOne
233 710	Logiciel Motorisation Sonde Mot_FOne
233 711	Logiciel-Module Groupe Froid GF_FOne
233 712	Logiciel USScannerBK
233 714	Logiciel Probe_FOne (sonde de thérapie)
233 715	Logiciel FOneXView
233 364	Logiciel Générateur RF Amp_FOne
233 713	Logiciel USScannerSSI

Portefeuille de brevets

Certaines connaissances propres apportées au programme PERFUSE sont protégées par les brevets listés dans le tableau ci-dessous. Certains de ceux-ci sont détenus en copropriété avec l'INSERM et font l'objet de licences.

Consortium PERFUSE 39/42 RHU3 - 2017

Edap- Tms Ref.	Description	Filing Date	Filing Ref.	Owner	Publication Ref.	Patent Status
85 US1	Control of patient Position with "Mode A"	22/02/00	09/512,190	TMS / INSERM	RE38,030	granted
106FRE	Coupling agent for therapeutic ultrasound	17/03/00	00400748.0	TMS	1 038 551	granted
106 BEE	Coupling agent for therapeutic ultrasound	17/03/00	00400748.0	TMS	1 038 551	granted
106 ITE	Coupling agent for therapeutic ultrasound	17/03/00	00400748.0	TMS	1 038 551	granted
106 DEE	Coupling agent for therapeutic ultrasound	17/03/00	00400748.0	TMS	1 038 551	granted
106 GBE	Coupling agent for therapeutic ultrasound	17/03/00	00400748.0	TMS	1 038 551	granted
106 FR0	Coupling agent for therapeutic ultrasound	25/03/99	9903738	EDAP TECHNOMED	2 791 249	granted
106 JP	Coupling agent for therapeutic ultrasound	27/03/00	2000-86759	EDAP TECHNOMED	4 281 938	granted
106 US	Coupling agent for therapeutic ultrasound	21/03/00	09/531,610	EDAP TECHNOMED	6,432,069	granted
109 GBE	Ablapak	10/04/01	01923778.3	TMS	1 276 540	granted
109 DEE	Ablapak	10/04/01	01923778.3	TMS	1 276 540	granted
109 FR0	Ablapak	12/04/00	00 04 703	TMS	2 807 827	granted
109 JP	Ablapak	15/10/02	2001-576,135	TMS	4 519 390	granted
109 US	Ablapak	10/10/02	10/257,304	TMS	7,160,259	granted
403 FR	Sonde Imagerie Intégrée	15/03/05	05 02 531	EDAP/INSERM	2 883 190	granted
403 FRE	Sonde Imagerie Intégrée	11/09/07	06 726 251.9	EDAP/INSERM	E 1 858 591	granted
403 DEE	Integrated Imaging probe	11/09/07	06 726 251.9	EDAP/INSERM	E 1 858 591	granted
403 CHE	Sonde Imagerie Intégrée	11/09/07	06 726 251.9	EDAP/INSERM	E 1 858 591	granted
403GBE	Sonde Imagerie Intégrée	11/09/07	06 726 251.9	EDAP/INSERM	E 1 858 591	granted
403 US	Sonde Imagerie Intégrée	17/12/07	11/817 277	EDAP/INSERM	US8,043,218	granted
403 JP	Sonde Imagerie Intégrée	15/03/06	2008-535545	EDAP/INSERM	2008-535545	granted
403 CHI	Sonde Imagerie Intégrée	15/03/06	200680008241.4	EDAP/INSERM	CN10141996 B	granted
412 FR	Dynamic focusing (pause-free treatment)	23/10/13	1360343	EDAP-TMS France/INSERM	3 012 042	granted
	Dynamic focusing (pause-free treatment)			EDAP-TMS		_
412 EP	Dynamic focusing (pause-free treatment)	21/10/14	14 189 686.0	France/INSERM EDAP-TMS		Exam.
412 US	Dynamic focusing (pause-free treatment)	23/10/14	14/522 008	France/INSERM EDAP-TMS		Exam.
412 JP	Dynamic focusing (pause-free treatment)	23/10/14	2014-216305	France/INSERM EDAP-TMS	2015-119951	Exam.
412 CHI	,	23/10/14	201410575012.7	France/INSERM	CN104548393	Exam.

3. Moyens de mise à disposition des équipements :

Ces moyens comprennent l'ensemble des matériels, savoir-faire et logiciels permettant d'assurer la sécurité et l'efficacité des procédures thérapeutiques conduites avec l'équipement Focal One® sur des sites cliniques disposant de l'équipement ou pour lesquels l'équipement est mis à disposition le temps nécessaire à la réalisation des procédures thérapeutiques programmées.

Plus précisément, ces moyens sont formés :

- Des supports de formation logiciel (e-learning) et documentaire à l'attention des médecins utilisateurs et des personnels soignants.
- Des logiciels assurant la logistique et la traçabilité des équipements et consommables mis à disposition des sites cliniques.

Annexe 3: BORDEREAU ENCADRANT LE TRANSFERT DE MATERIEL

ANNEXE 3-A: Bordereau encadrant le transfert de Matériel (hors Données)

Dans le cadre de l'Accord de consortium PERFUSE entré en vigueur le 1er décembre 2017.

La Partie Emettrice (définie ci-après) donne son accord pour le transfert du Matériel Biologique (décrit ci-après) à la Partie Destinataire (définie ci-après) pour la réalisation du Projet selon les termes et conditions de l'accord de consortium PERFUSE ci-avant référencé.

Matériel	Nature: Quantités (pour le Matériel Biologique (hors Données)): Préparation du Matériel Biologique (hors Données) avant conditionnement: Conditionnement (tube, poche, etc. pour le Matériel Biologique (hors Données)): :
Transport du Matériel	
Partie fournissant du Matériel (la « Partie Emettrice »)	
Nom et adresse de l'Unité Partenaire fournissant le Matériel	
Coordonnées du scientifique fournissant le Matériel	Nom : Email : Tel : Fax :
Partie destinataire du Matériel (la « Partie Destinataire »)	
Adresse de livraison du Matériel	Adresse : Nom de la personne récipiendaire : Email : Tel : Fax :

Fait en deux (2) exemplaires originaux rédigés en français, dont un (1) pour chacune des Parties.

Partie Emettrice : Partie Destinataire :

Nom du signataire [à compléter] Nom du signataire [à compléter]

Fonction : [à compléter]

Date : [à compléter]

Lieu : [à compléter]

Signature : [à compléter]

Fonction : [à compléter]

Date : [à compléter]

Lieu : [à compléter]

Signature : [à compléter]

Consortium PERFUSE 41/42 RHU3 - 2017

ANNEXE 3- B : Bordereau encadrant le transfert de Données

Dans le cadre de l'accord de consortium portant sur le Projet PERFUSE entré en vigueur le 1er décembre 2017

La Partie Emettrice (définie ci-après) donne son accord pour le transfert de Données (décrit ci-après) à la Partie Destinataire (définie ci-après) pour la réalisation du Projet selon les termes et conditions de l'accord de consortium ci-avant référencé.

Données (Brève description)						
Données à caractère personnel (Le cas échéant)	Oui Non					
Utilisation prévue des Données	Description de l'étude de cadre du Projet :	des Données par la Partie Destinataire, dans le				
Période Prévue pour l'utilisation des Données						
xxx		YYY				
Signature		Signature				
(Signataire autorisé de la F	Partie Emettrice)	(Signataire autorisé de la Partie Destinataire)				
Nom :		Nom:				
Titre :		Titre:				
Date :		Date :				
LU, COMPRIS ET ACCEPTÉ PAR LES INVESTIGATEURS:						
Signature						
Nom:						
Titre : Date :						
Date .						