

JUILLET 2023

CHARTRE D'ENGAGEMENT AU PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT DE PROTOCOLES D'ACCÈS SÉCURISÉ À UNE THÉRAPEUTIQUE CIBLÉE INNOVANTE INTITULÉ « PROGRAMME AcSé »

/ Soumise à l'avis du comité de déontologie et d'éthique
de l'Institut réuni les 21 mars et 22 mai 2023

CONTEXTE

Faciliter l'accès des patients aux innovations, notamment aux molécules innovantes, était un objectif important des Plans cancer, poursuivi dans la Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 (Action III.1).

Depuis leur apparition, les médicaments ciblant une anomalie moléculaire spécifique d'une tumeur ont modifié le traitement et le pronostic de certains cancers.

Les développements de la biologie ont permis d'identifier des cibles pertinentes et des traitements interagissant avec ces cibles. Le nombre de ces traitements et celui des cibles disponibles sont en constante augmentation.

Il arrive que des cibles moléculaires initialement identifiées dans une pathologie donnée se révèlent être présentes dans d'autres cancers pour lesquels le développement thérapeutique n'a pas été effectué ou l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'a pas été demandée.

Le programme d'accès sécurisé aux innovations thérapeutiques, ci-après dénommé le « **Programme AcSé** », vise à proposer et encadrer l'accès à ces médicaments, en dehors du cadre des AMM obtenues ou visées par les laboratoires pharmaceutiques.

Ainsi, des patients, sur tout le territoire français, atteints de cancers en échec de thérapeutiques efficaces validées, pourront avoir accès à ces médicaments dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase 2.

Le Programme AcSé s'adresse à des patients en échec de traitements anticancéreux validés dont l'état physique et l'évolution de la maladie permettent l'administration d'un nouveau traitement visant l'efficacité thérapeutique individuelle directe et ce, dans le respect des dispositions :

- du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, selon lesquelles un essai ne peut être conduit que « si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment tout autre intérêt » ;
- de l'article L.1110-5-1 du code de la santé publique (CSP) prévoyant que les traitements « ne doivent pas être mis en œuvre ou poursuivis lorsqu'ils résultent d'une obstination déraisonnable ».

Il s'inscrit dans le **cadre réglementé de la recherche impliquant la personne humaine (RIPH), qui permet d'assurer la sécurité du patient, de recueillir les données scientifiques de sécurité et d'efficacité, ainsi que d'arrêter un traitement non efficace dans une indication donnée**. Ce cadre est distinct de ceux de l'accès précoce prévu à l'article L.5121-12 du CSP et de l'accès compassionnel prévu par l'article L.5121-12-1 du CSP.

L'accès aux molécules innovantes avant AMM est, certes, déjà possible dans le cadre d'essais cliniques de phase 1 ou 2 réalisés (notamment au sein des centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²) labellisés par l'Institut) mais il est en général restreint à une pathologie d'organe identifiée et n'est pas organisé au niveau national.

C'est pourquoi, depuis 2013, l'Institut, en partenariat avec des promoteurs d'essais cliniques, comme les fédérations hospitalières, (ci-après dénommés « les Promoteurs »), a développé le Programme AcSé. Il constitue un cadre d'organisation pour la communauté scientifique, les patients et les autorités de santé. L'Institut espère ainsi favoriser l'équité et accélérer l'accès aux médicaments innovants tout en sécurisant l'usage.

L'Institut a sollicité l'avis de son comité de déontologie et d'éthique sur la présente charte qui s'est réuni les 21 mars et 22 mai 2023 et a rendu un avis favorable joint en annexe.

1. OBJET

La présente charte (qui se substitue à la précédente charte mise en œuvre en 2013 et actualisée en 2016), ci-après dénommée « **la Charte** », a pour objet de décrire les objectifs et modalités de la collaboration entre l'Institut, les Promoteurs et les laboratoires pharmaceutiques dans le cadre du Programme AcSé.

2. OBJECTIFS DU PROGRAMME ACSÉ

Les objectifs du Programme AcSé sont, lorsqu'il n'existe pas d'AMM dans l'indication concernée, d'essai clinique ouvert largement sur le territoire national ou de dispositif d'accès précoce, de :

- proposer aux patients atteints de cancers en échec de thérapies validées, des traitements basés sur le profil biologique ou sur une anomalie moléculaire de leur tumeur, dans le cadre d'un essai thérapeutique ;
- étudier l'intérêt de ces molécules ciblées innovantes ou de combinaisons de molécules, en termes d'efficacité et de tolérance, chez des patients atteints de cancers de différents type cytologique, histologique ou moléculaire, présentant un profil moléculaire cible de la molécule ;
- disposer de données complémentaires ;
- développer l'égalité d'accès des patients aux traitements innovants, sur tout le territoire français, que ces patients soient soignés dans le secteur public ou privé.

Le programme AcSé ne concerne pas les molécules dans les indications qui n'ont pas été admises au remboursement en raison d'une évaluation à un niveau insuffisant par la HAS.

3. COMITÉ STRATÉGIQUE DU PROGRAMME ACSÉ

Un comité stratégique indépendant, constitué et coordonné par l'Institut, se réunit au moins 2 fois par an et autant de fois qu'il sera nécessaire.

3.1 Missions

Le comité stratégique a pour principales missions de :

- mener une réflexion sur les questions biologiques d'actualité pouvant faire l'objet d'un essai clinique du Programme AcSé ;
- proposer à l'Institut une priorisation des sujets de recherche thérapeutique pouvant porter sur une pathologie ou des anomalies biologiques candidates à un essai clinique entrant dans le Programme AcSé ;

- proposer, le cas échéant, à l'Institut une liste de molécules capables de cibler ces anomalies lorsque plusieurs molécules sont disponibles ;
- assurer le suivi du Programme AcSé en fonction des résultats de chaque essai mis en place et proposer les adaptations nécessaires ;
- proposer les actions de communications auprès des cliniciens, des plateformes, des patients ;
- informer annuellement les sociétés savantes ou groupes par pathologie concernée.

3.2 Composition

Afin d'assurer une pluridisciplinarité dans sa composition, le comité stratégique est composé au minimum de 5 et au maximum de 12 membres, ayant la qualité de :

- Experts cliniciens ;
- Experts des plateformes de génétique moléculaire ;
- Statisticiens ;
- Représentants de patients ;
- Représentants du Plan France Médecine Génomique 2025.

Chacune des fonctions ou qualités ci-dessus listées devant être représentée.

Les membres sont désignés par le Président de l'Institut en raison de leurs compétences et de leur expérience dans chacun des domaines susvisés, au regard d'un curriculum vitae incluant, le cas échéant, le titre et l'identifiant (ClinicalTrials.gov - NCT) des essais cliniques auxquels ils participent ou ont participé en tant qu'investigateur et leurs publications au cours des trois dernières années.

Peuvent être invités avec voix consultative les Promoteurs pour le suivi du Programme AcSé.

3.3 Dispositif de déontologie

L'Institut met en place un dispositif de déontologie permettant d'assurer le respect des grands principes déontologiques et la transparence des liens des membres du comité avec les industries de santé.

Dans ce cadre, les membres doivent s'engager à respecter le code de déontologie de l'Institut et plus particulièrement à faire preuve d'impartialité et d'indépendance dans les propositions qu'ils formulent. Ils veillent également à éviter toute attitude qui empêcherait l'élaboration d'une position collective du comité.

En outre, ils déclarent leurs liens d'intérêts avec chacun des points évoqués lors des comités. Ces liens sont analysés par l'Institut en vue de déterminer s'ils constituent un conflit. En cas de conflit, le membre ne participe pas aux échanges et aux travaux portant sur le point pour lequel un conflit a été identifié.

Par ailleurs, pour les professionnels de santé, l'Institut établit, à partir des informations publiées sur la base [transparence.gouv](https://www.transparence.gouv.fr/), la liste des liens avec les industries de santé au titre des trois dernières années, incluant notamment les avantages.

3.4 Fonctionnement

Le comité est réuni par l'Institut qui en assure le secrétariat et veille à ce qu'un relevé de conclusions soit établi par le comité.

4. CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES S'INSCRIVANT DANS LE PROGRAMME ACSÉ

Tout essai clinique s'inscrivant dans le Programme AcSé devra, notamment, respecter les conditions et modalités suivantes :

- conditions applicables au Promoteur :
 - être un organisme ne poursuivant pas un but lucratif¹ ;
- conditions applicables aux centres investigateurs :
 - être un établissement autorisé pour l'activité « traitement médical du cancer » et disposant des capacités à mener un essai thérapeutique de phase précoce ;
- critères d'inclusion des patients :
 - présence d'une tumeur solide ou hématologique ;
 - présence de la cible du médicament sur la tumeur, quelle que soit l'histologie ou la cytologie ;
 - maladie localement avancée ou métastatique au-delà des options thérapeutiques validées pour des patients ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois ;
 - pathologie différente de celles des indications du dossier d'AMM ;
 - absence d'autre essai clinique actif en France disposant d'une couverture géographique suffisante, avec une thérapie dirigée sur la même cible dans laquelle le patient peut être inclus ;
 - pour les patients mineurs : disponibilité des données de toxicité et de pharmacocinétique pour définir la dose recommandée.
- **Méthodologie** : il s'agit d'essais de phase 2 ayant pour objectif l'évaluation de l'efficacité des molécules utilisées ou de leur combinaison.
- **Stratification initiale des patients par type histologique** pour permettre l'analyse des résultats en sous-groupe mais avec prévision d'un groupe « autres tumeurs » permettant une inclusion large.

¹ À savoir toute entité qu'elle soit publique ou privée qui n'a pas pour objectif la recherche de bénéfices financiers à partager entre ses membres : organisme public de recherche, université, établissement public de santé ou établissement de santé privé d'intérêt collectif, établissement public ou autre personne morale sans but lucratif (par exemple : association de patients)

- **Règles d'arrêt strictes** : en cas de toxicité ou d'absence d'effet après un nombre prédéfini de cycles et de patients inclus (selon un nombre défini par la méthodologie statistique).

Tout essai clinique s'inscrivant dans le Programme AcSé et respectant ces modalités sera dénommé « AcSé + *anomalie à l'étude* ».

5. RÔLES ET ENGAGEMENTS DES ACTEURS

5.1 S'agissant de l'Institut national du cancer

Sur la base d'une proposition émanant du comité stratégique, l'Institut sollicite les potentiels promoteurs et le ou les industriels propriétaires de la ou des molécules pour participer au Programme et fournir gratuitement celle(s)-ci au promoteur de l'essai (fourniture qui fera l'objet d'un engagement contractuel de l'industriel envers le promoteur).

Il peut contribuer financièrement par l'octroi d'une subvention au Promoteur de l'essai.

Il mobilise, notamment, les plateformes de génétique moléculaire pour cette activité (réalisation des tests préalable à l'identification des indications lors de l'élaboration de l'essai et pour l'inclusion des patients).

Il désigne ces essais comme prioritaires dans le programme d'action des TEC cancers / équipes mobiles de recherche clinique (EMRC).

Il mobilise, notamment, les centres de recherche clinique labellisés par l'Institut de phase précoce (CLIP²) pour accompagner le déploiement de ces essais sur l'ensemble des établissements publics et privés autorisés.

Il participe au comité de pilotage de chaque essai clinique s'inscrivant dans le Programme AcSé.

Il conclut une convention avec le laboratoire fournissant la molécule.

5.2 S'agissant du Promoteur

Il conduit l'essai en conformité avec les textes législatifs et réglementaires en vigueur relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

Il constitue et coordonne le comité de pilotage de l'essai dont il assure la promotion.

Il conclut une convention avec le laboratoire fournissant la ou les molécule(s), qui prévoit notamment :

- la fourniture gratuite par le laboratoire de la ou des molécule(s) en quantité nécessaire durant toute la conduite de l'essai clinique ;
- le cas échéant, la distribution gratuite par le laboratoire de la ou des molécule(s) dans les centres investigateurs ;
- le cas échéant, le versement d'un financement par le laboratoire ;
- sa participation au comité de pilotage de l'essai ;
- la transmission des résultats au laboratoire ainsi qu'à l'Institut, avant toute communication au public.

Il informe de la mise en place de l'essai dont il assure la promotion auprès des médecins et patients, afin d'améliorer l'accessibilité nationale à l'essai.

Il peut être invité avec voix consultative au comité stratégique du Programme AcSé pour le suivi du Programme.

5.3 S'agissant des laboratoires pharmaceutiques

Ils fournissent gratuitement la molécule durant toute la durée de l'essai.

Ils participent au comité de pilotage de l'essai.

Ils s'engagent dans le cadre de la convention signée avec l'Institut et de celle signée avec le Promoteur.

Le cas échéant, ils peuvent financer tout ou partie de l'essai, dans des conditions précisées par la convention signée avec l'Institut.

6.COMITÉS DE PILOTAGE DES ESSAIS

Un comité de pilotage de l'essai est créé par le Promoteur pour chaque essai qui sera notamment composé (a minima) de :

- l'investigateur principal et les autres investigateurs ;
- le statisticien de l'essai ;
- un représentant de plateforme de génétique moléculaire ou de PFMG ;
- un représentant de l'INCa ;
- un représentant du promoteur ;
- un représentant du ou des laboratoire(s).

Il aura notamment pour mission de :

- suivre l'essai (cadre habituel de tout essai) ;
- faire évoluer l'essai par amendement en fonction des résultats.

7.CONVENTION DE PARTENARIAT AU PROGRAMME ACSÉ

Pour formaliser la participation du Promoteur au Programme AcSé, l'Institut conclut avec le Promoteur, pour chaque essai clinique envisagé, un partenariat prévoyant, notamment, le respect de la Charte.

8. COMMUNICATION

Toute communication relative à la collaboration décrite dans la Charte devra faire l'objet d'un accord des partenaires tant sur le fond que sur la forme de cette communication. À

cette fin, le Partenaire souhaitant communiquer devra avertir les autres en leur transmettant la communication envisagée.

9. PUBLICATION

Chaque protocole décrira les règles de publication qui tiendront compte, notamment, de la contribution des biologistes et des groupes de pathologie ainsi que des règles internationales relatives aux publications scientifiques.

AVIS FAVORABLE DU COMITÉ DE DÉONTOLOGIE ET D'ÉTHIQUE RÉUNI LES 21 MARS ET 22 MAI 2023

Le comité de déontologie et d'éthique a été saisi pour avis du projet de Charte d'engagement au programme de développement de protocoles d'accès sécurisé à une thérapie ciblée innovante, intitulé « Programme AcSé ».

Au préalable, le CDE souhaite rappeler le défi que représente l'accès aux thérapies innovantes, notamment en termes d'égal accès aux soins².

Le CDE souhaite également rappeler le cadre juridique qui doit être respecté.

Les essais cliniques de médicaments sont régis :

- d'une part, par le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain,
- d'autre part, par l'article L. 1124-1 du code de la santé publique et les articles auxquels il renvoie.

À ce titre, en particulier :

- « *Un essai clinique ne peut être conduit que : a) si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment tout autre intérêt ; et b) s'il a pour but de produire des données fiables et robustes* » ;
- « *Un essai clinique est soumis à un examen scientifique et éthique* » ; il est soumis à évaluation des exigences éthiques par un comité de protection des personnes et à autorisation, délivrée par l'ANSM ;
- « *les bénéfices escomptés pour les participants ou la santé publique justifient les risques et inconvénients prévisibles* » ;
- « *les participants ou, si un participant n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement ont donné leur consentement éclairé* ».

S'agissant des patients mineurs, le règlement prévoit à son article 10 que « *la demande d'autorisation d'essai clinique est évaluée de façon particulièrement attentive sur la base d'une expertise pédiatrique ou de consultations sur des questions cliniques, éthiques et psychosociales dans le domaine de la pédiatrie* ». Les conditions auxquelles l'essai clinique est soumis sont plus exigeantes (article 32).

² Cette problématique a été étudiée, notamment, par l'avis du CCNE, L'accès aux innovations thérapeutiques : enjeux éthiques, avis 135, 24 septembre 2020, révisé le 24 novembre 2020 <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-07/Avis%20135.pdf>

Le CDE souligne que le projet de charte a fait l'objet d'échanges fructueux avec l'INCa, qui ont permis de compléter ou clarifier plusieurs points, y compris pour mieux faire apparaître l'objet des nouvelles dispositions :

- le cadre juridique applicable a été complété et précisé ;
- le respect des dispositions du code de la santé publique issues des lois dites Léonetti et Claeys-Léonetti, interdisant l'obstination déraisonnable, a été rappelé ;
- la possibilité de solliciter deux ou plusieurs laboratoires pour le même essai clinique, de façon à combiner des molécules, a été explicitée ;
- la possibilité d'un financement des essais par des laboratoires a également été explicitée ;
- la possibilité d'inclure des molécules pour des indications couvertes par une AMM, mais non admises au remboursement, a été retirée en cas d'évaluation à un niveau insuffisant par la HAS, pour respecter le processus d'évaluation par cette autorité ;
- la composition du comité stratégique a été précisée et le dispositif déontologique décrit.

S'agissant de l'utilisation conjointe de molécules de deux ou plusieurs laboratoires différents, le CDE relève à la fois tout l'intérêt et la difficulté concrète de l'exercice. Il note toutefois, sur le plan de la responsabilité, que l'article L. 1121-10 du code de la santé publique prévoit que c'est le promoteur qui « *assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute* ». Toute recherche exige d'ailleurs la souscription préalable d'une assurance garantissant la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant.

S'agissant de la participation financière des laboratoires, de façon directe et par le biais de la mise à disposition gratuite de la molécule, elle ne paraît pas se heurter à des obstacles déontologiques, dès lors qu'elle intervient bien au bénéfice direct des patients et dans le respect du cadre juridique applicable aux essais de phase 2 ainsi que des engagements pris dans le cadre du programme AcSé. En particulier, la modification du projet pour éviter de faire entrer dans le programme les molécules utilisées dans le champ des indications de leur AMM, mais non admises au remboursement du fait d'une évaluation à un niveau insuffisant, est de nature à limiter les risques.

S'agissant du pilotage du programme AcSé, le CDE souligne l'intérêt d'un comité stratégique, chargé notamment de réfléchir aux essais cliniques susceptibles d'en relever. Il note le choix fait par l'INCa de prévoir que les membres de ce comité ne déposeront pas de déclaration publique d'intérêt mais déclareront leurs liens d'intérêts avec chacun des points évoqués lors des réunions du comité. A cet égard, il relève que si l'article L. 1451-1 du code de la santé publique prévoit que les membres des instances collégiales, commissions, groupes de travail et conseils de l'INCa sont tenus, lors de leur prise de fonctions, d'établir une déclaration d'intérêts, l'article R. 1451-1 du même code limite aux instances chargées de décisions, recommandations, références ou avis « *sur des questions de santé publique ou de sécurité sanitaire* ». Cette restriction a pour but, conformément à l'intention du législateur, de ne pas inclure les instances chargées de fonctions « support » dans le champ de la déclaration publique d'intérêts. Il est plus délicat d'affirmer que la recherche impliquant la personne humaine, bien que faisant l'objet des articles L. 1121-1 et suivants du code de la santé publique, ne relève pas du champ de la santé publique et de la sécurité sanitaire. Toutefois, l'INCa peut se prévaloir de la lecture qui a été faite des textes applicables à l'expertise sanitaire, à la demande de la commission des affaires

sociales du Sénat, par la Cour des comptes en 2016³. Celle-ci estime, en effet, que l'expertise en matière de recherche n'entre pas dans le champ de l'expertise « *dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire* » mentionnée par l'article L. 1452-2 du code de la santé publique.

En revanche, le principe d'impartialité s'applique bien sûr au comité stratégique. L'obligation prévue par le projet de charte de déclarer les liens d'intérêts en fonction des points à l'ordre du jour, en vue d'une analyse par l'Institut pour déterminer s'il y a conflit et exclure dans ce cas toute participation aux échanges et aux travaux correspondants, répond à la nécessaire préoccupation d'éviter que des membres en situation de conflit d'intérêts puissent influencer les avis du comité. L'analyse des liens d'intérêts pour savoir s'il y a conflit ne devra d'ailleurs pas être d'une nature différente de celle qui serait opérée en cas de DPI.

Au bénéfice de cette analyse, le comité de déontologie et d'éthique émet un avis favorable au projet de charte.

³ Cour des comptes, La prévention des conflits d'intérêts en matière d'expertise sanitaire, Communication à la commission des affaires sociales du Sénat, Article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, Mars 2016, <https://www.senat.fr/rap/r15-513/r15-5131.pdf>