

**COMITE DE DEONTOLOGIE ET D'ETHIQUE**  
**AVIS N°2015-01 DU 24 MARS 2015 RELATIF A LA COLLABORATION AVEC**  
**L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE « ACCES AUX MOLECULES INNOVANTES »**

Les membres du comité de déontologie et d'éthique ont émis un avis favorable, le 24 mars 2015, sur le cadre de la collaboration envisagé avec l'industrie pharmaceutique pour favoriser l'accès aux molécules innovantes, tel que ci-après décrit.

Le compte-rendu des débats est annexé au présent document en vue de sa diffusion en application des articles L.1451-1 et R.1451-1 du code de la santé publique.

Lors de sa séance du 13 octobre 2015, le comité a complété cet avis par le préambule ci-après.

**PREAMBULE :**

L'accès à l'innovation pour tous les patients atteints de cancers pose des questions éthiques, notamment au regard du développement des nouvelles approches thérapeutiques comme les thérapies ciblées ou plus récemment l'immunothérapie.

Dans le cadre de sa collaboration avec l'industrie pharmaceutique, objet du présent avis, l'INCa finance des essais cliniques académiques portant sur des traitements innovants, afin de donner aux patients un accès à ces thérapeutiques dans le cadre sécurisé des essais cliniques et pour des pathologies habituellement exclues ou trop peu concernées par ces recherches.

Le choix des molécules et des essais est déterminant. Il doit être guidé par l'intérêt des patients et s'appuyer sur une réflexion éthique, celle-ci s'appuyant sur les principes suivants :

**La bienfaisance et la non-malfaisance**

Il s'agit, dans un premier temps, de ne pas confondre « offre d'essais cliniques » et « intérêt clinique ». Il est important de ne pas seulement évaluer la qualité méthodologique d'une étude, mais aussi sa pertinence scientifique et s'assurer qu'elle a bien pour objectif de conduire à l'amélioration de la condition du patient, déjà très fragilisé.

Le choix de la molécule s'effectue donc après avis d'un comité d'experts d'essais cliniques de phases précoces, et le choix des essais après avis d'un comité d'évaluation qui inclut un représentant des patients. Ces avis permettent, notamment, de s'assurer que l'essai proposé constitue bien un intérêt scientifique « général » mais également un intérêt pour les patients.

**L'autonomie et la proportionnalité**

Il faut être particulièrement vigilant de ne pas promettre au patient, souvent en attente de nouveaux traitements, sources d'espoir pour lui, des résultats que l'on ne peut connaître à l'avance avec certitude. Celui-ci doit disposer de tous les éléments nécessaires pour être en mesure de choisir de manière éclairée de participer, ou non, à l'essai.

Dans le même temps, il faut donner le maximum de chances aux patients et ne pas s'interdire de réaliser plus d'essais avec une même molécule, lorsque celle-ci a déjà

montré une grande efficacité au préalable dans d'autres indications et marque une innovation de rupture.

### **La justice**

En effet, en raison de contraintes économiques, le développement des laboratoires pharmaceutiques cible un nombre limité d'indications, laissant inexplorés de larges champs d'investigations et pouvant être source d'inégalité d'accès à ces nouvelles options thérapeutiques.

Le risque de voir apparaître deux catégories de patients, ceux ayant une « pathologie d'intérêt » pour les laboratoires pharmaceutiques développant les nouveaux médicaments et ayant un accès direct à ces thérapies et les autres, est possible. Il revient donc aux acteurs publics de veiller aux choix des champs thérapeutiques et à leur équité d'accès et de répondre ainsi aux attentes des patients informés de ces progrès et demandeurs de nouveaux traitements.

Il s'agit du principal objectif de la collaboration de l'INCa présentée dans le présent avis, objectif découlant de la mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013 et du Plan cancer 2014-2019. L'avis rendu ci-après devra faire l'objet d'un point d'information annuel auprès du comité de déontologie et d'éthique et d'une révision dès que nécessaire.

### **CECI RAPPELE EN PREAMBULE, IL EST RENDU L'AVIS SUIVANT :**

Le cadre de la collaboration de l'INCa avec l'industrie pharmaceutique pour favoriser l'accès aux molécules innovantes devra respecter les grands principes suivants :

1. L'INCa s'engage à solliciter, préalablement à la signature avec un industriel, l'avis du comité d'experts des centres d'essais cliniques de phase précoces labellisés par l'INCa (CLIP<sup>2</sup>) sur l'intérêt de la molécule appartenant au dit industriel et qui serait fournie gracieusement aux CLIP<sup>2</sup>
2. L'INCa s'engage à mener un appel à projets auprès des CLIP<sup>2</sup>
3. L'INCa pré-sélectionne les projets d'essais cliniques, soumis dans le cadre de cet appel à projets, et les transmet à l'industriel
4. Après avis de l'industriel, l'INCa sélectionne parmi les projets pré-sélectionnés, et s'engage à ce que le nombre total d'essais sélectionnés par ses soins et portant sur les molécules d'un même laboratoire ne dépasse pas le tiers de l'ensemble des essais sélectionnés depuis le début du programme CLIP<sup>2</sup>
5. L'industriel s'engage à ne pas intervenir dans la conduite de l'essai clinique et dans l'analyse des données y afférant
6. Le promoteur, propriétaire des données et des résultats issus de l'essai clinique, s'engage à les transmettre à l'industriel et à l'INCa. Il s'engage, avant toute communication au public ou publication relative à l'essai clinique, à en informer l'industriel et l'INCa
7. Si le promoteur vend les données brutes à l'industriel, le promoteur s'engage à ce que :
  - 1°) le prix soit au moins égal au montant de la subvention versée par l'INCa
  - 2°) le montant de la subvention versée par l'INCa soit réinvesti par ses soins dans les essais cliniques de phase précoce réalisés au sein des CLIP<sup>2</sup>
  - 3°) l'INCa en soit tenu informé.

**Compte-rendu des débats relatifs au point 6 intitulé :**  
**«Présentation de la collaboration de l'INCa avec l'industrie pharmaceutique relative à l'accès aux molécules innovantes et proposition de modification de l'avis du comité rendu en 2011»**  
**de la réunion du comité de déontologie et d'éthique de l'INCa du 24 mars 2015**

**(Diffusion en application de l'article L1451-1 et R1451-1 du code de la santé publique)**

Personnes participant aux débats relatifs au point 6 :

Membres du comité :

- Madame Anne CAMBON-THOMSEN,
- Madame Sandrine DE MONTGOLFIER,
- Monsieur Alain GRIMFELD,
- Monsieur Alexandre LALLET,
- Monsieur Hervé TISSIER,
- Monsieur François VIALLA.

Membres de l'INCa participant également au comité de déontologie et d'éthique :

- Monsieur Thierry BRETON, directeur général,
- Monsieur François SIGAUX, directeur du pôle recherche et innovation,
- Madame Anne RAMON, directrice de la communication et de l'information,
- Madame Chantal BELORGEY, directrice des recommandations et de la qualité de l'expertise,
- Madame Laurence LOUPIAC, responsable du service juridique.

Les participants sont informés, qu'en application des articles L1451-1 et R1451-1 du code de la santé publique, les débats portant sur ce point font l'objet d'un enregistrement s'agissant d'un avis sur une question de santé publique.

Monsieur François SIGAUX présente le contexte de la collaboration de l'INCa avec l'industrie pharmaceutique relative à l'accès aux molécules innovantes

Le précédent plan cancer prévoyait de « *Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux* » (mesure 1.3).

L'INCa a donc mis en place un certain nombre de mesures, dont certaines sont en lien avec l'industrie pharmaceutique qui produit ces médicaments innovants et qui n'a pas toujours la volonté ou la possibilité de mettre en œuvre certains essais, pour des questions de stratégie ou autre. L'INCa a développé trois types de collaboration :

1. des partenariats avec contribution financière ;
2. des collaborations essais précoces et molécules innovantes ;
3. le programme de développement de l'accès sécurisé à la thérapeutique ciblée innovante, dit « programme accès ».

Le rapport porte sur la collaboration n°2 relative aux essais précoces de molécules innovantes.

Pour renforcer, à la fois sur le plan scientifique et sur le plan quantitatif et qualitatif, les sites qui pouvaient mettre en place ces essais de phase 1 et 2, l'INCa a identifié et labellisé, via appel à candidature, sur l'ensemble du territoire, 16 centres d'essais cliniques de phase précoce, appelés CLIP<sup>2</sup>.

Dans un deuxième temps, l'INCa a sollicité ces centres pour qu'ils proposent des essais concernant des molécules innovantes. Là encore, la sélection des essais passe par un comité scientifique de priorisation des essais.

Dans un troisième temps, les molécules innovantes doivent être fournies gracieusement pour les essais.

Les actions ont donc porté sur : le lieu de la recherche, les essais thérapeutiques innovants et les propositions de molécules. L'idée a été de favoriser, pour ces molécules, des essais thérapeutiques qui n'auraient pas été réalisés par l'industrie pharmaceutique ou par le monde académique dans un autre contexte, pour essayer d'en faire bénéficier les patients en temps utile, sur l'ensemble du territoire.

Ce processus méritait d'être examiné sur le plan déontologique et il a été présenté, le 27 juin 2011, au présent comité (dont la configuration était différente de celle aujourd'hui puisque, depuis 2014, il a été élargi à l'éthique). L'avis qui en a découlé, et dont il a été fait lecture, figure à la page 3 du rapport inséré dans le dossier.

*« Les membres du comité de déontologie émettent un avis favorable sur le cadre de la collaboration envisagée avec l'industrie pharmaceutique pour favoriser l'accès aux molécules innovantes.*

*Ce cadre devra respecter les grands principes suivants :*

- 1. L'INCa s'engage à solliciter, préalablement à la signature avec un industriel, l'avis du comité d'experts des centres d'essais cliniques de phases précoces labellisées par l'INCa, Clip<sup>2</sup>, sur l'intérêt de la molécule appartenant aux industriels et qui serait fournie gracieusement au Clip<sup>2</sup> dans le cadre des essais.*
- 2. L'INCa s'engage à mener un appel à projets auprès des Clip<sup>2</sup>.*
- 3. L'INCa présélectionne les projets d'essais cliniques soumis dans le cadre de cet appel à projets et les transmet à l'industriel. »*

L'objectif est de ne pas faire courir de risques aux patients dans les situations où l'industriel serait informé de difficultés par rapport à la molécule, notamment sur des questions de sécurité.

- 4. Après avis de l'industriel, l'INCa sélectionne parmi les projets au maximum 2 projets d'essais cliniques par molécule.*
- 5. L'INCa s'engage à financer au maximum 2 projets d'essais cliniques ainsi sélectionnés.*
- 6. L'industriel s'engage à ne pas intervenir dans la conduite de l'essai clinique et dans les données y afférant.*

7. Le promoteur propriétaire des données et des résultats issus de l'essai clinique s'engage à les transmettre à l'industriel et à l'INCa. Il s'engage avant toute communication au public ou publication relative à l'essai clinique, à en informer l'industriel et l'INCa.

8. Si le promoteur vend les données à l'industriel, le promoteur s'engage à ce que :

- le prix tienne compte notamment de la subvention versée par l'INCa,
- le montant de la subvention versée par l'INCa soit réinvesti par ses soins dans les essais cliniques de phase précoce réalisés au sein des Clip<sup>2</sup>,
- l'INCa en soit tenu informé. »

Le rapport présente également la procédure de mise en place des essais, avec 5 étapes jusqu'au lancement de l'étude :

1. identification de la molécule ; rencontre entre industriels et l'INCa, ce qui pourrait soulever la question de l'indépendance de l'INCa : il faut donc étayer cette collaboration sur le plan éthique et réglementaire pour que l'INCa soit inattaquable ;
2. appel à projets compétitifs garantissant l'excellence scientifique ;
3. évaluation des projets ;
4. sélection définitive, après avis de l'industriel ;
5. lancement de l'étude.

Cependant la situation a changé sur le plan scientifique et sur ses applications dans la production des molécules. Celles-ci sont potentiellement de plus en plus prometteuses pour les patients, notamment celles relevant de l'immunothérapie et les protocoles font aussi de plus en plus intervenir plusieurs molécules en association. Les points 4 et 5 de l'avis ne sont donc plus d'actualité car le comité avait proposé de limiter le nombre de projets financés pour qu'un laboratoire ne soit pas considéré comme avantagé.

Actuellement, il semble difficile de maintenir ces points en l'état, cette limite freinant l'accès optimal à l'innovation pour les patients. Disqualifier certaines molécules pourrait entraîner pour eux une perte de chance.

### **Pour ces raisons, des modifications sont proposées :**

→ Modification majeure portant sur les points 4 et 5 de l'avis rendu le 27/06/2015:

Il est proposé que :

- le nombre d'essais ne puisse pas être supérieur à 2 fois le nombre de molécules proposées ;
- le nombre total d'essais sélectionnés par l'INCa, avec les molécules d'un même laboratoire, ne puisse pas dépasser le tiers de l'ensemble des essais sélectionnés depuis le début du programme.

Ces modifications sont motivées par le fait que le nombre de molécules proposées augmente fortement, avec parfois 5 ou 6 molécules par appel à projets. Certains industriels mettent même à disposition l'ensemble de leurs molécules en cours de développement (« pipeline »). Les associations thérapeutiques de molécules sont de plus en plus fréquentes et l'avis tel que rédigé actuellement devient difficile à respecter.

Les chiffres retenus peuvent paraître arbitraires, mais ce type d'essai est suivi de façon étroite par les industriels. Ainsi, 10 laboratoires ont proposé gracieusement leurs molécules, mais leur nombre peut varier considérablement d'un laboratoire à un autre, la stratégie de certains laboratoires étant par exemple de proposer un nombre élevé de molécules.

Les chiffres choisis tiennent compte de ces aspects, mais la discussion pourrait fort bien porter d'abord sur le principe pour ensuite rentrer dans les détails de la proposition.

→ Modification mineure portant sur le point 8 de l'avis rendu le 27/06/2015:

Elle concerne la façon dont l'industriel pourrait « récupérer » les données pour réaliser des études supplémentaires sur la molécule, débouchant éventuellement à une mise sur le marché ou sur d'autres types d'actions. L'avis actuel indique « *Le prix de vente des données par le promoteur **doit tenir compte a minima** de la subvention versée par l'INCa* » .

Il est proposé de rédiger comme suit « *le prix **sera au moins égal** au montant de la subvention versée par l'INCa.* »

### **Débat :**

Madame DE MONTGOLFIER se demande si une pression est exercée par les entreprises pharmaceutiques pour tester de nouvelles molécules.

Monsieur François SIGAUX explique que les laboratoires ne sont pas demandeurs. Ils font leurs essais, développent leurs molécules et se désintéressent d'un certain nombre d'indications. Certains produisent plus de molécules que d'autres parce que l'innovation n'est pas égale dans tous les laboratoires. Les différences peuvent être importantes d'un laboratoire à un autre, mais il ne s'agit pas de pression entre eux pour effectuer ce type d'essais.

Mme Frédérique NOWACK précise qu'une molécule est soumise aux 16 Clip<sup>2</sup> qui sont libres de proposer des essais cliniques. Par exemple pour une certaine molécule, 31 projets ont été proposés parce que ladite molécule était très innovante et a eu un succès énorme mais seulement 3 ont été retenus. Pour une autre, seuls 2 projets ont été proposés et aucun de retenu.

Ensuite, le comité de sélection classe les projets en fonction de leur qualité scientifique et méthodologique.

Mme Chantal BELORGEY rappelle qu'il s'agit là de besoins non couverts, dans des pathologies sans traitement actuellement. Il est donc plus intéressant de développer des recherches cliniques plutôt que de faire des utilisations via d'autres systèmes, comme par exemple les autorisations temporaires d'utilisation, parce que la recherche clinique va apporter des résultats en termes d'efficacité et de tolérance, ce que ne font pas les autres

systemes. Il y a une véritable volonté de développer des essais cliniques pour ces pathologies.

Par ailleurs, les nouvelles innovations de rupture expliquent le succès important au niveau des CLIP<sup>2</sup>, mais aussi les besoins en médecine de précision, avec l'identification de mutations génétiques causales qui nécessiteront de développer des essais cliniques d'un genre nouveau, que les laboratoires ne pourront pas monter. Il est donc compréhensible que, face à une innovation de rupture, le souhait soit de répondre aux besoins des chercheurs et qu'ils aient accès le plus souvent possible à ces molécules dans le cadre de leurs recherches.

Monsieur François SIGAUX précise que la médecine de précision induit une difficulté importante qui est la résistance aux médicaments. Elle peut s'expliquer par différents mécanismes, dont le problème de l'hétérogénéité dans les tumeurs. Pour essayer de passer outre cette résistance, deux stratégies se présentent : les associations qui vont permettre de diminuer la probabilité de la résistance ; et l'association des thérapies ciblées et de l'immunothérapie qui permet un meilleur contrôle global de la tumeur. Les essais deviennent donc beaucoup plus complexes, ne sont plus unitaires et doivent faire appel à ces associations thérapeutiques.

Ainsi, un nombre de projets financés de manière prédéterminée, comme observé actuellement, induirait peut-être une perte de chance pour certains patients.

Monsieur Thierry BRETON précise que le filet de sécurité actuel consiste à proposer deux essais par molécule, mais qui ne correspondent plus à l'état de l'art et au besoin de plusieurs associations de molécules. Rester sur cette règle de sécurité dans la relation avec l'industrie pharmaceutique priverait de projets potentiellement extrêmement novateurs et bénéfiques pour les patients et la recherche.

Tel est l'objet de ces propositions de modifications, à savoir que 1/ le nombre d'essais ne pourrait être supérieur à 2 fois le nombre de molécules proposées, 2/ un nombre d'essais sélectionnés par l'INCa, avec les molécules d'un même laboratoire, ne pourrait dépasser le tiers de l'ensemble des essais sélectionnés depuis le début du programme.

Madame Anne CAMBON-THOMSEN rappelle qu'elle a participé au Comité de déontologie précédent qui a rendu l'avis du 27/06/2011. Ce comité ne prenait pas encore en compte la composante éthique, ce qui est le cas aujourd'hui du fait de l'élargissement de son périmètre de compétence en 2014.

L'avis du 27/06/2011 manque donc d'éléments de justification éthique et Madame Anne CAMBON-THOMSEN serait favorable à intégrer dans le nouvel avis une déclaration de principe. Celle-ci s'appuierait sur des principes d'éthique et indiquerait les chiffres qui paraissent raisonnables dans l'état actuel de l'art. Cela permettrait de continuer de fonctionner sur ces bases, sans avoir besoin de réunir le comité pour modifier l'avis. Ses membres éviteraient ainsi de se retrouver dans des positions inconfortables au moment de prendre des décisions sur des appels d'offres qui ne sont pas toujours en phase avec les réunions du comité.



Madame Anne CAMBON-THOMSEN propose donc un document basé davantage sur les principes et les fondements du fonctionnement de la démarche éthique, en précisant ce qui apparaît raisonnable, dans l'état actuel de l'art. Evidemment, le comité serait informé s'il y avait lieu de parfois déroger aux chiffres. L'esprit serait de respecter un certain nombre de principes, puisqu'il faut bien avoir des limites, sans toutefois rester enfermé dans les chiffres, mais en justifiant les actions par les principes.

M. Hervé TISSIER a bien compris les bénéfices de cette proposition et demande s'il existe des risques de dérive et des points négatifs.

Monsieur François SIGAUX suppose que certains pourraient suspecter une collusion en voyant qu'un laboratoire est impliqué dans X essais cliniques alors qu'un autre ne l'est pas. Il souhaite que le comité trouve les moyens d'éviter que l'apparence soit manipulée. Les points vraiment importants concernent la procédure employée, qui par deux fois fait intervenir la science et la médecine via des avis extérieurs. Le comité n'exerce pas de poids direct vis-à-vis des industriels qui mettent en œuvre leur propre stratégie de développement en proposant plus ou moins de molécules. Il est considéré que pour les indications orphelines, le plus de molécules possible doivent être proposées, mais sans imposer de pression aux industriels. Il y aura toutefois forcément des différences puisque les industriels ne sont pas égaux face aux innovations. Il ne faudrait pas que ces différences, apparaissant *a posteriori*, soient considérées comme des intentions *a priori*.

M. Hervé TISSIER précise qu'il a posé cette question car l'objectif final est d'aider les patients. Il ne faut pas non plus arriver à une course aux essais cliniques pour des essais cliniques, ni à sortir des nouvelles molécules pour des nouvelles molécules. Ouvrir les « vannes » augmente les risques de dérives. L'intérêt d'un point de vue scientifique est clair, mais des dérives sont à craindre vis-à-vis du patient.

Monsieur François SIGAUX demandant des précisions sur le sens de cette notion de « dérive des essais cliniques ». M. Hervé TISSIER répond que la crainte est de voir arriver un nombre grandissant d'appels à projets et de nouvelles molécules, qui pourraient semer le trouble, fausser le débat et par conséquent la recherche aussi.

Monsieur François SIGAUX rappelle que, du fait des mutations qui surviennent au niveau des cellules tumorales, pratiquement chaque patient est unique. Evidemment, 350 000 médicaments ne seront pas développés pour 350 000 patients, mais il est probablement nécessaire, pour couvrir les besoins, de trouver une centaine de molécules et ceci justement pour penser aux patients et pas à l'industrie pharmaceutique. L'objectif est de trouver les combinaisons ou les molécules particulières. Il serait peut-être intéressant de mieux préciser pour quel patient telle ou telle molécule sera utile. Les besoins des patients sont largement individuels et ils ne peuvent être appréhendés que par des essais cliniques. Ce n'est pas une dérive, bien au contraire.



M. Hervé TISSIER le reconnaît, mais il estime que plus l'ouverture est grande, plus le risque est important. Il comprend l'intérêt mis en avant, mais il évoque le nombre de médicaments totalement inutiles et onéreux. Les impacts financiers ne sont pas anodins dans ce type de recherche et les conséquences sont très lourdes. Il faut être sûr de tout bien border et que l'ouverture reste maîtrisée et contrôlable, le but étant d'arriver à des molécules les plus innovantes et performantes possibles pour le malade.

Monsieur François VIALLA souligne que le sujet se trouve au cœur de la double fonction du comité. La procédure paraît effectivement relever de la déontologie, mais si les membres du comité émettent un avis favorable, il faudrait peut-être qu'ils disent pourquoi. Comme le disait le doyen VEDEL dans une thèse sur le droit de la pêche, la thèse est excellente, mais elle ne sent pas le poisson. Dans le cas du comité, cela ne « sent » pas le patient. La finalité est claire, mais il faut absolument que l'avis favorable du comité soit justifié par l'intérêt du bénéficiaire, afin d'éviter que le souci de transparence, qui est tout à fait louable, ne soit pris en mauvaise part. Ensuite, il faut bien sûr travailler sur le champ éthique qui va amener à cet avis favorable. Pour les laboratoires disposant de molécules orphelines, il serait dommage de ne pas pousser la recherche. Si des laboratoires sont prêts à le faire, les études bénéficieront peut-être à l'industrie, mais surtout aux patients. Si une chance existe, il serait regrettable qu'elle soit perdue.

Madame Sandrine DE MONTGOLFIER s'interroge sur la combinaison de molécules. Des besoins nouveaux existent potentiellement et il faut peut-être reprendre la formulation pour préciser que ce ne sont pas les molécules qui sont testées, mais leur association. Il faut faire attention aux objectifs fixés, et au-delà de la question des patients pour lesquels plus aucun traitement ne fonctionne, la question des essais cliniques est fondamentale, mais aussi l'humilité face à la complexité de ces cas. Il ne faut pas faire n'importe quoi, garder un vrai contrôle et une rigueur pour ne pas entamer des essais qui n'apportent malheureusement pas grand-chose s'ils n'ont pas été bien bordés scientifiquement et éthiquement. Il faut garder à l'esprit que ces personnes ne sont pas des cobayes. Bien évidemment il faut ouvrir, trouver des molécules, mais dans un cadre bien rigoureux.

Monsieur François SIGAUX distingue le sentiment, de la réalité. Dans l'essai, la méthode utilisée, qui est le Gold standard scientifique international d'évaluation, devrait être remise dans son contexte. L'évaluation est aussi solide que pour d'autres types d'essais cliniques et elle est ultra-compétitive (cf pour reprendre l'exemple donné tout à l'heure : sur 31 projets proposés, 3 retenus). Le plan scientifique est donc bordé. Sur le plan éthique, un avis est également donné lors du lancement des essais Il serait navrant de le penser alors que la procédure donne les garanties. Elle est prévue pour les patients, pour lesquels il faut trouver les bonnes combinaisons de molécules pour répondre à leurs besoins.

Madame Chantal BELORGEY rappelle qu'il ne s'agit que d'une première étape dans le déroulé de la mise en place des essais cliniques. Au plan scientifique, les essais doivent être autorisés par l'ANSM, qui s'assure notamment de la sécurité des patients et par les comités d'éthique qui veillent non seulement à la protection des personnes, mais aussi à la

pertinence de la recherche. Un double feu vert suit donc celui du comité, ce qui protège relativement bien les patients en France.

Monsieur Alexandre LALLET comprend tout l'intérêt de soutenir le maximum d'essais cliniques. Sur les inconvénients, il se déclare rassuré par les garanties offertes. Certes, il faut éviter le saupoudrage et la dérive qui consisterait à pousser artificiellement des molécules qui seront finalement inscrites sur les listes de spécialités remboursables à tort. Toutefois, les garde-fous sont nombreux et le risque paraît d'ores et déjà largement conjuré.

Sur le risque de paraître avantager un laboratoire par rapport à un autre, il considère que les scrupules de l'INCa l'honorent. Il pourrait certes s'agir d'un conflit d'intérêts institutionnel, au sens où l'avantage reconnu à tel ou tel laboratoire pourrait susciter un doute quant à l'impartialité de l'INCa à son égard ou à celui de ses concurrents. Mais là encore, les garanties scientifiques existent : si un essai est privilégié, c'est parce qu'il est plus prometteur qu'un autre. S'il fallait présenter une argumentation juridique, il n'y aurait pas de problème d'impartialité, il faudrait simplement démontrer au cas par cas qu'il était justifié de soutenir tel essai plutôt que tel autre.

Cela le conduit à penser qu'il ne faut pas être trop rigide dans la fixation des plafonds. La règle de plafonnement à un tiers est justifiée pour ne pas donner l'impression d'être le prolongement de l'action d'un industriel. En revanche, Monsieur Alexandre LALLET ne comprend pas la formulation de l'autre plafond. Si l'industriel propose le nombre d'essais, il soumettra par exemple 10 molécules pour avoir 20 essais. S'il estime que ce n'est pas suffisant, il pourra en proposer 15, quitte à ce que ce soit farfelu, dans le seul but de ménager la possibilité de faire 30 essais cliniques. Dans ce cas, le plafond n'a pas de raison d'être et il est facile à contourner. Le deuxième plafond pourrait suffire, au regard de l'objectif de ne pas paraître avantager un laboratoire par rapport à un autre. Pour le reste, il est utile d'explicitier l'implicite, c'est-à-dire les valeurs, les principes et les objectifs qui sous-tendent toute la démarche et qui mériteraient d'apparaître.

Monsieur Alain GRIMFELD revient aux propos de Madame Anne CAMBON-THOMSEN, à savoir faire un ajout sur l'éthique. Par rapport au comité précédent, qui était uniquement déontologique, les prescriptions étaient basées sur des considérations connues. Il s'agissait d'un principe de retour d'expérience et d'apprentissage organisationnel instituant tant d'essais en fonction du nombre de molécules, par rapport aux molécules proposées par  $n$  laboratoires. L'énorme différence avec la situation actuelle, notamment pour la médecine de précision, est la part d'incertitude qui est encore incontrôlable et qui constitue une problématique majeure au plan éthique.

Les comités de protection des personnes se basent sur des considérations assez anciennes. Actuellement, si une découverte est faite concernant l'action d'une nouvelle molécule sur un récepteur tumoral, avec des caractéristiques génétiques propres de la tumeur par rapport à la personne, en termes de médecine de précision la décision sera alors de faire

absolument cette étude. Sans cela, nombre de sujets pourraient être déclinés de manière dommageable pour eux.

Reste que la thématique dominante au plan éthique est ici l'incertitude quant à l'efficacité et aux effets indésirables de la molécule, contrastant avec l'accumulation des connaissances scientifiques qui sont, elles, exponentielles.

L'une des propositions en termes de protection des personnes ferait appel à des principes de base en éthique des sciences de la vie et de la santé, que sont la bienfaisance, la non-malfaisance, avec les déclinaisons de bienveillance et non maltraitance. Ils font partie des quatre principes fondamentaux de cette éthique. En faisant appel à ces principes, il est possible de justifier un choix stratégique.

Monsieur Alain GRIMFELD, sans incriminer la proposition de rédaction de l'avis, indique qu'il est, en effet, souhaitable d'intégrer un argumentaire sur la protection des personnes, via encore une fois l'incertitude, malgré les progrès de la connaissance de plus en plus sophistiqués. Même avec l'argent nécessaire, il ne faudrait pas réaliser toutes les études. Voilà l'un des aspects éthiques majeurs : l'argent ne ferait pas tout. Dans la mesure où il faut jouer avec l'incertitude, une réflexion éthique aura été menée et les personnes n'auront pas été prises pour des cobayes.

Dans ce cadre, et par voie de conséquence, un autre aspect éthique fondamental est le choix éclairé et non plus le consentement éclairé, le consentement ayant une connotation de soumission. Les scientifiques n'ont pas pour objectif de persuader et de faire des études parce qu'ils ont envie d'être les premiers. Tout n'est pas autorisable au prétexte de faisabilité et parce que les phases 1 et 2 ont étudié les relations bénéfiques/risques. Il faut aussi garder à l'esprit que les patients sont atteints de cancers quelquefois extrêmement douloureux, à tous points de vue. La question de savoir jusqu'où ne pas aller trop loin a déjà été débattue au sein du comité et elle reste posée.

En résumé, l'incertitude et le choix éclairé doivent apparaître dans les prescriptions et dans le calcul des études nécessaires. Il faut faire comprendre que le choix est délibéré et que la répartition n'est pas aléatoire, elle est expérimentale, mais au sens le plus noble du terme. L'objectif est de donner le maximum de chance aux patients pour améliorer le pronostic, ne serait-ce que de six mois, un an ou beaucoup plus.

Dans ce cadre, se repose la question des études séquentielles. Si une molécule s'avère efficace, il faut pouvoir privilégier la suite des études, sans s'arrêter au milieu du gué ou changer d'avis. S'ajoute donc à l'incertitude et au choix éclairé, la remise en question de choix du nombre d'études si une ou deux molécules s'avèrent particulièrement efficaces dans les cancers pour lesquels elles ont été prescrites.

Madame Anne CAMBON-THOMSEN demande si une réflexion est menée au sein de l'INCa pour que, lorsqu'une molécule a fait l'objet d'un essai et qu'il apparaît de nouveaux biomarqueurs permettant d'affiner le résultat, il soit possible de reprendre les études. Il

faut peut-être réfléchir aux règles à établir pour que, lorsqu'une molécule a été testée et qu'il apparaît de nouveaux biomarqueurs, d'autres tests soient effectués pour permettre de changer l'interprétation des résultats. Dans l'idée générale de donner les meilleures chances, il faut tenir compte de cette réévaluation des molécules au regard des biomarqueurs qui apparaissent régulièrement. Il peut être aussi important de le faire que de tester une nouvelle molécule.

Monsieur François SIGAUX considère que cette question est extrêmement intéressante, notamment quant aux bonnes études à réaliser. Certains sujets thématiques sont encore à l'état de balbutiements parce que les nouvelles données sont nombreuses, mais les connaissances pas toujours à la hauteur. Ceci laisse entendre qu'il faut changer le paradigme. Celui de la médecine de précision il y a trois ou quatre ans promettait de trouver les bonnes molécules pour soigner les patients. Il faut rester modeste, ce niveau n'est pas encore atteint, il en est aux stratégies de combinaisons, notamment pour repérer la place de l'immunothérapie, mais d'autres démarches seront peut-être efficaces. Il faut aussi savoir à qui elles sont destinées. En effet, en partant du principe que chaque tumeur et chaque patient sont uniques, il faudrait vraiment avoir un traitement à façon, ce qui est impossible à obtenir scientifiquement et économiquement. Il est toutefois souhaitable de rendre le plus de services possible, en utilisant toutes les informations à disposition, éventuellement de façon séquentielle, sur les choix stratégiques.

L'une des préoccupations de la direction de la recherche à l'INCa consiste à faire de la stratégie plutôt que de travailler en silos sur des molécules. Au nom d'Aviesan, partenaire de l'INCa, Monsieur François SIGAUX indique que sera lancé l'an prochain un appel à projets scientifique visant à beaucoup mieux comprendre ce qu'il se passe dans l'écosystème tumoral, en relation avec la personne. C'est-à-dire comment la personne va interagir avec l'écosystème extrêmement complexe de la tumeur et faire que des médicaments sont actifs, ne le sont pas ou demandent à être associés. Cette étape n'est pas encore atteinte. Elle a commencé, notamment avec les associations, qui envoient ensuite des signaux, qu'il va falloir saisir et mettre dans le contexte, pour faire que le patient choisisse, avec son médecin, le bon essai. Il s'agit d'un vaste programme et Monsieur François SIGAUX serait très heureux que ses racines soient écrites dans un document.

Monsieur François SIGAUX, bien qu'assumant le document transmis, reconnaît avoir été un peu gêné par ces équations mathématiques. Elles se placent davantage dans un contexte de déontologie par rapport à l'industrie que sur le but même de l'action menée pour le patient, qui devrait pouvoir donner son accord.

Monsieur Thierry BRETON remercie l'assemblée pour ce débat. Il propose de recueillir son sentiment sur le souhait esquissé à plusieurs voix et particulièrement porté par Monsieur LALLET, à savoir si la double condition cumulative a un sens et si le deuxième critère ne serait pas suffisant.

Madame Anne CAMBON-THOMSEN considère que si le texte est étoffé sur les fondements, la deuxième condition serait suffisante. La première est une sorte de résumé chiffré de beaucoup d'arguments. Elle préférerait citer les arguments et les fondements et se limiter à la deuxième condition.

Monsieur Thierry BRETON demande si le deuxième point mineur appelle des observations.

Monsieur François SIGAUX relit le texte de la page 3 : « *Si le promoteur de l'essai vend les données à l'industriel, le promoteur s'engage à ce **que le prix tienne compte notamment de la subvention versée par l'INCa**. Le montant de la subvention versée par l'INCa sera réinvesti par ses soins dans les essais cliniques de phase précoce réalisés au sein des Clip<sup>2</sup>, et que l'INCa en soit tenu informé.* »

La nouvelle proposition est la suivante : « *Le prix **sera au moins égal au montant de la subvention versée par l'INCa**.* »

L'industriel n'est pas avantagé puisqu'il lui est demandé au moins autant que ce qu'a investi l'INCa. Cette proposition est plus contraignante.

Madame Laurence LOUPIAC précise que la rédaction précédente était plus évasive « *le prix devra tenir compte* ». Le prix pouvait donc varier en plus ou en moins. La rédaction proposée est plus précise : s'il faut fixer un prix, il sera au moins égal au montant de la subvention versée par l'INCa. Les conditions sont renforcées par rapport à l'industriel pour préciser le fait que l'INCa n'est pas la chambre de développement des essais cliniques et que si l'industriel veut ensuite acquérir les données, il doit au moins s'acquitter du montant que l'INCa a versé.

Madame Anne CAMBON-THOMSEN propose de garder les points 2 et 3 inchangés. Elle estime qu'il est positif d'être plus restrictif, mais aussi plus précis.

Monsieur François SIGAUX indique que l'essai clinique a eu un certain coût, subventionné par l'INCa, mais cette subvention est un peu indirecte parce qu'il y a d'autres frais, le budget n'est pas complètement consolidé. Au moment où l'essai clinique est terminé, quel qu'en soit le résultat, les données brutes, qui sont importantes pour aller plus loin dans l'interprétation ou dans d'autres essais, sont propriétaires du promoteur. En théorie, il pourrait en faire ce qu'il en veut, y compris les donner. Pour éviter de considérer que l'INCa finance l'industriel, il est demandé au promoteur de ne pas vendre en dessous de la subvention et de réinvestir ce qu'il aura reçu de l'industriel dans d'autres essais. Ceci permet à l'INCa de valoriser les démarches de recherches cliniques, tout en restant neutre par rapport à l'essai.

Monsieur Thierry BRETON prend note de l'accord de principe du comité sur le projet de texte soumis, les critères et les garde-fous et également de sa demande de nourrir l'avis de sa dimension éthique et des objectifs poursuivis. La tenue du prochain comité aura lieu au mois d'octobre 2015 et Monsieur Thierry BRETON demande s'il est possible, sous réserve de l'expression du comité sur un projet modifié par les éléments qui viennent d'être

discutés, de considérer que l'avis recueilli en séance ce jour est favorable. Il pourrait ensuite être transmis à chacun par mail pour confirmation, l'objectif étant de pouvoir lancer l'opération.

Madame Anne CAMBON-THOMSEN estime que rien n'empêche les membres du comité de communiquer par mail en dehors des deux réunions annuelles. Elle rappelle que, la fois précédente, l'avis avait été approuvé *in fine* par mail. Elle propose donc de faire circuler un texte, de prendre une ou deux semaines pour recueillir les modifications proposées, de renvoyer le texte amendé et de le valider les jours suivants.

Madame Laurence LOUPIAC rappelle que l'avis rendu par le comité de déontologie s'inscrit dans le champ d'un avis préalable portant sur un sujet de santé publique. Il faut donc fournir la retranscription des débats et recueillir l'avis. Les modalités de fonctionnement du comité de déontologie ne prévoient pas que les avis soient validés par mail. Ils doivent être rendus en séance, avec un quorum à respecter, faute de quoi ils ne sont pas valablement rendus. D'où la proposition de le formaliser et de tenir compte des éventuelles remarques.

Monsieur Alexandre LALLET propose que le comité rende un avis favorable sur le texte soumis intégrant les modifications évoquées en séance, au bénéfice d'une clause de rendez-vous à la prochaine réunion, au cours de laquelle le comité statuera à nouveau sur cet avis, complété par un préambule sur la dimension éthique et les objectifs poursuivis du cadre de collaboration.

Madame Anne CAMBON-THOMSEN fait observer que cela permettrait effectivement d'avancer et de noter qu'il y aura, de par le changement de compétences de ce comité, une révision de l'exposé des motifs qui accompagnera le cadre de collaboration.

Les membres du comité sont d'accord avec cette proposition.

Monsieur Thierry BRETON remercie le comité pour cet accord sur la démarche qui permet en effet de concilier les demandes de chacun.

Il est également demandé que, sur le texte pour lequel le comité a rendu un avis favorable, soit indiqué qu'un réexamen aura lieu en octobre pour l'intégration de la dimension éthique de la collaboration.

Mme Anne CAMBON-THOMSEN propose que le texte, qui sera le texte martyr sur lequel tout le monde pourra intervenir, soit communiqué suffisamment vite après cette réunion pour que les membres s'en emparent et puisse échanger par mail, pour finaliser le texte définitif pour le 15 octobre 2015.

Monsieur Thierry BRETON approuve cette suggestion de faire circuler le texte rapidement. Monsieur Alain GRIMFELD souhaite insister sur la dénomination du comité qu'il nommerait plutôt comité d'éthique et de déontologie, car la déontologie est une conséquence de la démarche réflexive éthique. Il note que d'autres comités l'écrivent dans ce sens. Le Leem,

notamment, a mis en place un comité de déontologie et d'éthique et il n'aurait sûrement pas souhaité l'appeler comité d'éthique et de déontologie.

Il est précisé que ce comité s'appelle « comité de déontovigilance ».

Madame Anne CAMBON-THOMSEN signale que l'établissement français du sang a mis en place un comité d'éthique et de déontologie.

\*\*\*\*\*