

Rapport d'activité 2015 du comité de déontologie et d'éthique

Document devant être présenté au conseil d'administration du 20 mai 2016

Au cours de l'année 2015, le comité de déontologie et d'éthique (CDE), a vu évoluer sa composition (I) et a débattu, au cours des deux réunions tenues en 2015, de problématiques touchant à la déontologie (II) et à l'éthique (III).

I. Composition du CDE

Suite à la démission de Monsieur Grégoire Moutel, Madame Perrine MALZAC, praticien hospitalier au sein de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) a été désignée membre du CDE, par le conseil d'administration de l'INCa en date du 27 mars 2015, sur proposition de la présidente de l'INCa.

Au 31 décembre 2015, la composition du comité était la suivante :

Nom	Fonction
Anne CAMBON-THOMSEN Présidente du CDE	Directrice de recherche émérite - CNRS -Université Paul Sabatier Toulouse
Sandrine DE MONTGOLFIER	Maître de conférence –Université Paris Est Créteil
Alain GRIMFELD	Professeur honoraire, Pédiatre Université Pierre et Marie Curie
Alexandre LALLET	Directeur juridique et de la conformité du groupe La poste
François VIALLA	Professeur de droit - Université de Montpellier
Hervé TISSIER	Représentant des usagers du Comités des usagers et des professionnels de santé (COMUP) de l'INCa
Perrine MALZAC	Praticien Hospitalier à l'AP-HM

II. Problématiques touchant à la déontologie

II.1 Bilan annuel sur le dispositif en matière de déclarations publiques d'intérêts (DPI)

Lors de la première réunion du CDE en mars 2015, le bilan 2014 sur le dispositif en matière de DPI a été présenté au CDE dont il ressort trois faits marquants.

Le premier porte sur l'actualisation de la grille d'analyse des liens déclarés, qui n'avait pas évolué depuis 2007. La nouvelle grille d'analyse s'appuie sur le plan de la nouvelle DPI, document-type imposé par l'arrêté du 5 juillet 2012 et commun à toutes les agences sanitaires.

Elle distingue les liens d'intérêts majeurs des autres liens d'intérêts en relation avec le sujet de la mission proposée. En outre, les liens sans relation avec le travail d'expertise demandé ne sont pas classés.

Cette grille ne constitue qu'un outil d'aide à la décision. L'analyse casuistique reste indispensable pour évaluer de façon pertinente les risques de conflits d'intérêts.

Un lien majeur étant détecté, le collaborateur est invité à ne pas retenir l'expert concerné en étudiant les DPI des autres experts candidats. Si aucun autre expert ne peut être retenu à partir de sa DPI, des recommandations ont été émises pour que la difficulté soit portée auprès de la hiérarchie. Le cas échéant une audition de l'expert concerné peut être réalisée pour affiner l'interprétation du lien d'intérêt. Les décisions seront ainsi justifiables, traçables et argumentées. Par le recours aux critères de la grille et aux validations à des niveaux hiérarchiques différents de l'Institut, la transparence est assurée.

Le deuxième fait marquant est la dématérialisation du processus de mobilisation des membres et experts des instances, comités et groupes de travail.

L'outil GIPSI (plateforme de Gestion Intégrée des Projets suivi par l'INCa) optimise le processus de mobilisation des membres et experts à l'aide notamment de deux fonctionnalités : la télé-déclaration des liens d'intérêts et un workflow, qui permet une traçabilité totale du processus de mobilisation d'un expert/membre, y compris l'analyse de ses liens d'intérêts.

Après une recette en juin, la mise en production du module de télé déclaration de la DPI a été mise en œuvre en juillet 2015 pour l'ensemble du personnel de l'INCa.

Bilan chiffré 2014 :

- Avec la mise en œuvre au second semestre de la télé-déclaration des liens d'intérêts, 90% des salariés soumis à l'obligation de DPI ont signé leur DPI publiée sur le site internet
- Plus de 900 experts ont participé à 4 instances, 61 comités et groupes de travail. Parmi ces 900 experts, une centaine a réalisé 2 missions. L'INCa a donc analysé plus de 900 DPI de membres ou d'experts dont 675 nouvelles DPI qu'il a publiées sur son site internet.
- Au 1er janvier 2016, l'INCa comptait sur son site internet près de 2500 DPI.

Un plan d'actions articulé autour de trois axes a été présenté au CDE:

- La révision du cadre normatif (le périmètre sur lequel s'appliquent la charte de l'expertise sanitaire et le décret afférent).
- La création et l'actualisation des outils.
- L'animation du dispositif de prévention des conflits en interne.

II.2 Présentation des mesures prises pour prévenir tout conflit d'intérêt avec le représentant d'un membre du GIP

Ce point visait à prévenir tout conflit d'intérêt entre Madame Agnès BUZYN, présidente de l'INCa, et Monsieur Yves LEVY, président-directeur général de l'Inserm et membre du conseil d'administration de l'INCa.

A la suite des échanges avec les ministères et avec le conseil d'administration (séance du 18/12/2014), une présentation a été faite au CDE des mesures prises pour prévenir tout conflit d'intérêt.

S'agissant la fonction d'administrateur au sein du CA: Compte tenu des compétences du CA, qui ne se prononce pas sur des situations individuelles, il est apparu qu'il n'y avait pas de difficulté ni de conflit potentiel à la participation de Monsieur LEVY au conseil d'administration, dans son fonctionnement normal. Dans tous les cas, il serait toujours possible, si un sujet concernant spécifiquement l'Inserm venait au débat, de se déporter de la délibération pour éviter tout conflit d'intérêts. Il n'a pas été jugé nécessaire de prendre de nouvelles dispositions.

S'agissant du fonctionnement des subventions: L'Institut les attribue selon deux procédures. La principale, et la plus importante en volume financier et en nombre de dossiers examinés, s'appuie sur des appels à projets. Ces derniers sont publiés, les équipes de recherche y répondent et ils sont surtout évalués par des rapporteurs et des comités d'évaluation externes. Les experts rendent des avis et le comité d'évaluation en fait la synthèse. Ensuite, un avis est formalisé par le comité d'évaluation, qui propose, de manière totalement indépendante, de retenir les meilleurs projets. Cet avis est ensuite validé dans le processus juridique par le Codir puis la présidente de l'Institut, en conformité totale avec la proposition du comité d'évaluation.

Compte tenu de cette organisation présentant suffisamment de garanties quant à l'indépendance et à l'impartialité du choix réalisé par le comité d'évaluation, la signature de la présidente ne faisant que le traduire juridiquement, il n'a pas été jugé nécessaire de prendre de nouvelles dispositions.

Le deuxième processus concerne les subventions qui peuvent être retenus, non pas sous la forme d'un appel à projets avec un comité d'évaluation, mais selon d'autres modalités. Ce processus n'apporte pas les mêmes garanties, c'est-à-dire une analyse extérieure apportée par un expert, la décision appartenant essentiellement aux équipes de l'INCa. Il a été proposé que le dossier reste instruit par les équipes et que la présentation reste systématiquement faite au comité de direction de l'INCa qui se réunit tous les lundis. Lorsqu'un dossier concerne l'Inserm, il a été proposé que la présidente se déporte du débat, le directeur général recueille l'avis du comité de direction et qu'il prenne la décision finale de subventionner ou pas le projet qui concernerait l'Inserm.

Le CDE a relevé que s'agissant du fonctionnement du CA, l'incidence du lien matrimonial sur la manière dont Madame Agnès BUZYN exerce ses fonctions est largement indépendante de la présence de Monsieur LEVY au conseil d'administration. De ce fait échafauder une construction pour faire représenter M. LEVY serait inopérant. La solution du déport lorsqu'un point concernerait l'Inserm reste la plus pertinente: dans ce cas, les

deux présidents, Inserm et Inca, se déporteraient car M. LEVY pourrait également être suspecté de vouloir troquer les intérêts de l'Inserm contre ceux de l'INCa.

S'agissant de l'allocation des subventions dans le cadre des appels à projets, le CDE a souligné qu'il serait plus satisfaisant si la présidente ne signait pas les actes attributifs de subvention, mais a considéré que le dispositif actuel apportait de bonnes garanties. Il a été précisé que si le Codir envisageait de modifier classement des projets effectué par le comité d'évaluation, si des ré-arbitrages de budget intervenaient (hypothèses totalement théoriques) avec comme conséquence d'avantager l'Inserm, alors la décision serait prise par le directeur général après avis du Codir en demandant à Mme BUZYN de ne pas participer aux débats. Ce point a été intégré à la procédure mise en place pour l'INCa.

II.3 Avis N°2015-01 rendu par le comité de déontologie et d'éthique relatif à la collaboration avec l'industrie pharmaceutique « accès aux molécules innovantes »

L'émergence des traitements ciblés dans la lutte contre le cancer a entraîné un changement dans la façon de développer de nouveaux médicaments. Du fait de leur mécanisme d'action, ces molécules peuvent être efficaces dans un grand nombre de tumeurs partageant la même anomalie moléculaire, multipliant de ce fait le nombre d'essais de phases précoces à mener. Ce changement de paradigme conduit les laboratoires pharmaceutiques à établir des partenariats avec des équipes académiques expertes en phases précoces.

C'est dans ce contexte que le comité de déontologie de l'INCa a rendu un avis le 27 juin 2011 sur la collaboration avec l'industrie pharmaceutique « accès aux molécules innovantes ».

Or, il est apparu que les associations de molécules sont de plus en plus importantes et que les seuils fixés dans l'avis rendu en 2011 deviennent difficiles à respecter. Des ajustements ont été proposés par l'INCa pour permettre à ce cadre de collaboration d'être plus en phase avec l'évolution du développement des molécules.

Le CDE a rendu un avis favorable N°2015-01 (**joint en annexe**) sur le cadre de collaboration qui intègre deux modifications :

- au point 4 de l'avis : il est indiqué que le nombre total d'essais sélectionnés par l'INCa 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 (au lieu d'un seuil de 2 projets par molécule figurant dans l'avis initial) ;
- au point 7 1°) de l'avis : il est désormais prévu que le prix [en cas de vente des données brutes à l'industriel] *sera au moins égal au montant* de la subvention versée par l'INCa (au lieu de la mention, figurant dans l'avis initial, que le prix *tienne compte notamment* de la subvention versée par l'INCa).

En outre, lors de sa réunion du 13 octobre 2015, un préambule éthique a été intégré à cet avis.

Comme le prévoit la convention constitutive de l'INCa, l'avis a été soumis à l'approbation de son conseil d'administration, qui l'a approuvé en séance du 3 juillet 2015.

A cette occasion, une discussion a eue lieu sur le rationnel scientifique fondant les systèmes de limitation mis en place.

Des membres du CA ont questionné les limites mises en place sur le nombre d'essais. Il a été rappelé au CA que les débats s'étaient tenus au sein du comité de déontologie et d'éthique, instance dédiée à cette thématique, et que cet avis pourrait être revu en fonction des éléments factuels qui en démontreraient les limites. Le conseil d'administration a adopté l'avis, et souhaité que sa mise en œuvre fasse l'objet d'un bilan à un horizon de 18-24 mois.

Le CDE a noté les observations du CA regrettant qu'un échange argumenté et circonstancié entre les deux instances n'ait pas pu avoir lieu.

II.4 Présentation de la procédure de labellisation par l'INCa des référentiels et des recommandations de bonnes pratiques cliniques

Au titre des articles L.1415-2 et D.1415-1-8 du Code de la santé publique portant sur les missions de l'INCa, l'Institut est en charge notamment de la « *définition des référentiels de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie* ». En outre, le Plan Cancer 2014-2019 appelle à mettre en place un dispositif national de production de recommandations et de référentiels de bonnes pratiques, piloté par l'INCa (action 2.7 : « *Définir et diffuser auprès des professionnels de santé et du public les pratiques cliniques de référence* »).

L'objectif est de permettre une harmonisation des pratiques des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de cancer au moyen d'un outil unique national, élaboré selon les principes de qualité et d'indépendance de l'expertise sanitaire tels qu'ils résultent de la loi du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et du décret du 21 mai 2013 approuvant la charte de l'expertise sanitaire.

L'élaboration de tels référentiels nationaux est un chantier de grande ampleur indispensable à la qualité et l'équité des soins sur notre territoire.

Suite à la présentation du projet de procédure de labellisation, le CDE a salué l'INCa pour la mise en œuvre de cette démarche. Il s'est interrogé sur les aspects suivants :

- l'étendue du périmètre : l'INCa devra en effet prioriser, sachant que l'urgence se porte sur les référentiels nationaux ;
- l'actualisation des référentiels : le sujet est majeur et il faut prévoir que le porteur de projet s'engage à conduire une actualisation ;
- l'appropriation par les des professionnels : l'INCa a précisé que le groupe de travail devra représenter l'ensemble des acteurs sur plusieurs régions, et avec des modes de travail différents. C'est un des facteurs qui pourra aider à l'appropriation par les acteurs de terrain ;
- la mise en avant du principe de cohérence entre le besoin d'avoir un service équitable partout en France et l'accueil de cette diversité : il sera étudié la possibilité d'intégrer dans le cahier des charges que le référentiel peut permettre une certaine marge de manœuvre et de diversité de prise en charge lorsque le niveau de preuve n'est pas atteint par les publications scientifiques, et au contraire, être plus directif lorsque le niveau de preuve est suffisant ;

- la nécessité d'une labellisation nationale pour éviter les inégalités géographiques. Il pourrait être cependant rappelé que, face à un patient, un médecin doit utiliser le référentiel et également gérer les comorbidités et les choix du patient ;
- La nécessité de faire connaître ces labels aux patients : les guides Cancer Info produits par l'INCa destinés au grand public pourraient être disponibles sur des sites « grand public » via des partenariats.

III. Problématiques touchant l'éthique

III.1 Echanges sur la problématique des tests prédictifs

Il s'agit de tests biologiques qui ont pour objectif de prédire le risque de récurrence de certains cancers du sein et de la nécessité de mettre en place des traitements adjuvants pour ces patientes. L'accès à ces tests pose différents problèmes en France; il est compliqué et source de réactions fortes parfois véhémentes.

La chimio adjuvante est réalisée après la chirurgie, dans le but principal d'éviter les récurrences. La majorité des femmes atteintes de cancer du sein localisé reçoivent une chimiothérapie. Pourtant, il est connu qu'elles ne courent pas toutes le même risque de récurrence. Certaines ne rechuteront pas après la chirurgie et se trouveront en situation de sur-traitement, avec un risque d'exposition à une toxicité liée à la chimiothérapie ainsi qu'à des difficultés psychologiques liées à ces traitements. La désescalade thérapeutique est un enjeu majeur du Plan cancer.

La question est de savoir comment identifier les femmes qui relèvent vraiment d'une chimiothérapie adjuvante. Actuellement, elles le sont sur la base de critères cliniques et anatomopathologiques, par exemple l'âge, la forme histologique, la présence ou non de récepteurs hormonaux, la taille de la tumeur, l'envahissement, le stade de la pathologie. Les spécialistes arrivent ainsi à distinguer des tumeurs qui seraient à bas risque, c'est-à-dire qui auraient moins de 5 % de risque à 10 ans et pour lesquelles il n'est pas prescrit de chimiothérapie. Sur la base de ces critères, sont aussi distinguées les tumeurs à haut risque, pour lesquelles est toujours pratiquée la chimiothérapie adjuvante. Le sujet concerne principalement les situations intermédiaires chez des patientes qui ont entre 5 et 25 % de risque de décès à 10 ans et qui représenteraient 30 à 40 % des patientes. Pour ces femmes, la conduite à tenir ne semble pas standardisée, mais la majorité subit une chimiothérapie.

Les tests prédictifs ont une signature génomique qui permet de tester plusieurs cibles. Trois tests sont essentiellement disponibles en France et ils permettent d'identifier 125 cibles, donc 12 se trouvent dans les 3 signatures de ces tests. Ils consistent à élaborer une cartographie de l'expression de plusieurs gènes de la tumeur et à construire un algorithme de corrélation entre ce groupe de gènes et les signes cliniques et anatomopathologiques, afin d'élaborer un score qui permet de prédire les risques de récurrence des patientes.

Les tests doivent souscrire à différentes règles de démonstration de leur utilité clinique. La première est la valeur pronostique, c'est-à-dire la capacité à prévoir l'évolution d'une maladie sans traitement ou à identifier les patientes à risques ou non. La deuxième est la valeur prédictive, à savoir la capacité à prédire la réponse à un traitement et distinguer les patientes qui tireront ou non bénéfice du traitement.

En 2009, l'INCa a produit un premier rapport, actualisé en 2013 avec la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Il a émis un avis réservé. Il y est dit que les données qui ont permis d'élaborer cet avis étaient généralement rétrospectives ou médico-économiques. Il n'y avait pas d'étude prospective ayant pour objectif de démontrer les deux valeurs prédictives, et donc l'utilité du traitement. Les experts ont conclu que la valeur prédictive des trois tests n'avait pas atteint le niveau de preuve permettant de préconiser l'utilisation de ces tests par rapport aux critères aujourd'hui utilisés. De plus, il était encore nécessaire de mener des études prospectives. Enfin, pointait la crainte d'induire, si les tests étaient recommandés, une perte de chance en privant une femme d'un traitement qui lui serait utile.

La France n'a pas eu d'évaluation de la HAS (Haute autorité de santé) qui devrait pourtant évaluer ces tests. Des essais cliniques prospectifs débutent, mais leurs résultats ne devraient pas être disponibles avant 2017. A l'étranger, sur la base des mêmes données, les recommandations aux Etats-Unis préconisent l'utilisation des tests. Ils sont remboursés en Grande-Bretagne et également pris en charge en Allemagne.

Actuellement, les tests ne sont pas pris en charge en France, mais ils sont disponibles. Ils se diffusent de façon assez anarchique, avec une très forte pression des industriels. Dans ce contexte, le comité d'éthique cancer avait émis un avis en 2013 et avait pressé les agences pour évaluer les tests car il présentait des avantages théoriques potentiels pour les patientes, mais aussi pour le système de santé. En effet, les tests pouvaient faire réaliser des économies en évitant des chimiothérapies.

Une situation d'iniquité prévaut donc, vis-à-vis de l'accès puisque les produits sont disponibles, mais non remboursés. Par ailleurs, certaines ARS commencent à financer leur utilisation, mais pas d'autres. Il y a également une iniquité d'information des patientes, des prescripteurs, voire des ARS, sur la réalité de l'utilité clinique des tests. Il faut aussi se poser la question du risque de perte de chance, dans un sens ou dans l'autre. A noter enfin la forte pression commerciale à tous les niveaux. Au niveau des patientes, des blogs disent que certaines ont été contactées par des firmes. Les prescripteurs, les institutions et les médias sont concernés, la presse s'emparant maintenant du sujet.

L'INCa est accusé à tort de bloquer l'utilisation des tests et d'avoir des conflits d'intérêts puisqu'il finance les plateformes de génétique moléculaire dans les établissements. Il est

aussi dit que l'INCa serait un frein à l'innovation et qu'il pourrait être cause de perte de chance pour les patients.

Face à cette problématique, le CDE a proposé plusieurs actions :

- Dans le domaine d'information : l'INCa a un vrai rôle à jouer, en créant par exemple des plaquettes d'information pour les professionnels et les patientes. Les tests génériques viennent pour la plupart des Etats-Unis, ils sont proposés directement aux médecins ou même aux patientes, ce qui pose la question d'une information à ces dernières au plan de l'intérêt et du risque d'y avoir recours ;
- Dans le domaine de la recherche : réfléchir à la manière d'accompagner la recherche, la difficulté résidant dans le fait que le temps de la recherche est bien plus long que celui de l'innovation relative à ces tests génériques ;
- Dans le domaine épidémiologique : initier un registre de suivi, permettant aux professionnels de réaliser leurs tests et aux agences d'avoir un suivi .

Le comité a également proposé que ce sujet soit débattu à l'occasion de la journée scientifique organisée en octobre 2015 dédié à la mémoire de Josué FEINGOLD, qui a introduit la génétique épidémiologique en France.

Par ailleurs, la Société Européenne de Génétique Humaine (qui abrite un comité, le PPPC (Public and Professional Policy Committee) se prononçant sur des aspects éthiques) et la Fédération française de génétique humaine pourraient être sollicitées.

III.2 Présentation d'un projet visant à collecter au niveau national des données issues des documents de prise en charge, dans le cadre du DCC

Afin de répondre à un objectif de santé publique, le composant national du dossier communicant de cancérologie doit être développé par l'Institut national du cancer.

Il s'agit d'un entrepôt de données réunissant l'ensemble des documents validés et pertinents de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer (par exemple : fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire, programme personnalisé de soins, programme personnalisé de l'après-cancer). Cet entrepôt se doit d'être le plus exhaustif possible notamment pour répondre aux questions de surveillance ; un accès à des données nominatives doit être possible.

Celui-ci sera un des piliers de la surveillance, de l'observation, de l'évaluation des prises en charge tout au long du parcours et allant du diagnostic à l'après cancer, de l'amélioration des pratiques et de la qualité de soins, et de la recherche. Il renforcera, par exemple, les actions des registres des cancers ou des structures de gestion des dépistage en devenant une source fiable et nationale d'identification des cas de cancer.

La présentation du composant DCC a conduit le CDE à s'interroger sur :

- La gouvernance des données notamment au regard de leur accessibilité en matière de recherche : la question est majeure et l'INCa devra y travailler très prochainement ;
- La durée de conservation des données et le consentement des patients : ces questions délicates et complexes au regard de la réglementation informatique et libertés seront abordées en concertation avec CNIL ;
- Le risque que cet outil utilisé dans le soin mais également avec des finalités en matière d'évaluation et de qualité le rende finalement inutilisable ou n'emporte pas l'adhésion des professionnels : il est prévu de partager les objectifs et d'expliquer aux acteurs les bénéfices qu'ils pourront en tirer. A cette occasion il pourra être rappelé les objectifs de l'évaluation et les gains que les praticiens peuvent en retirer.

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 (CLIP²) sur l'intérêt de la molécule appartenant au dit industriel et qui serait fournie gracieusement aux CLIP²
2. L'INCa s'engage à mener un appel à projets auprès des CLIP²
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 CLIP²
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 CLIP²
 - 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 CLIP².

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, Clip², sur l'intérêt de la molécule appartenant aux industriels et qui serait fournie gracieusement au Clip² dans le cadre des essais.

2. L'INCa s'engage à mener un appel à projets auprès des Clip².

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 tiennent 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 Clip²,*
- 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 avantageux.

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 Clip² 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 systèmes. 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 CLIP², 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 Clip², 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 déontologovigilance ».

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