

PROCÈS-VERBAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

DU 17 OCTOBRE 2023

Les membres du conseil d'administration de l'Institut national du cancer se sont réunis le 17 octobre 2023 au siège de l'Institut national du cancer, 52 avenue André Morizet – 92100 Boulogne-Billancourt.

Ont signé la feuille de présence les administrateurs présents ou représentés suivants :

- M. Norbert IFRAH, président
- M. Grégory EMERY, représentant de la Direction générale de la santé (DGS), représenté par M. Patrick AMBROISE
- Mme Marie DAUDE, représentante la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), représentée par M. Patrick AMBROISE
- M. Franck VON LENNEP, représentant de la Direction de la sécurité sociale, représenté par M. Patrick AMBROISE
- M. Nicolas ALBIN, représentant du ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation
- Mme Laurence PINSON, représentante du ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, représentée par M. Nicolas ALBIN
- M. Thomas LOMBES, représentant de l'Inserm
- M. André LE BIVIC, représentant du Conseil national de la recherche scientifique (CNRS) représenté par M. Norbert IFRAH
- Mme Catherine GRENIER, représentante de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM)
- M. François-Emmanuel BLANC, représentant de la Caisse centrale de mutualité sociale agricole (CCMSA)
- M. Daniel NIZRI, représentant de la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) et Vice-Président de l'Institut,
- Mme Graziella FUMAGALLI, représentante de la Ligue nationale contre le cancer (LNCC)
- M. Dominique BAZY, représentant de la Fondation Association pour la recherche sur le cancer (ARC)
- Mme Karelle HERMENIER, représentante de de la Fédération Hospitalière de France (FHF) représentée par M. Xavier TROUSSARD
- M. Xavier TROUSSARD, représentant de la Fédération Hospitalière de France (FHF)
- M. Denis FRANCK, représentant de la Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)

- Mme Sophie BEAUPERE, représentante de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) (Fédération Unicancer), représentée par Mme Frédérique PERNAULT-LLORCA
- M. Eric RAYMOND, représentant de la Fédération des Établissements Hospitaliers et d'Aide à la Personne privés solidaires (FEHAP)
- Mme Marie-Hélène CERTAIN, personnalité qualifiée
- M. Philippe GIRAUD, personnalité qualifiée
- Mme Frédérique PERNAULT-LLORCA, personnalité qualifiée
- M. Patrick PESSAUX, personnalité qualifiée
- M. Jean-Yves CAHN, vice-président de l'Institut, personnalité qualifiée
- M. Laurent PANIFOUS, député

Le quorum étant atteint le conseil d'administration a pu valablement délibérer.

Assistaient également au conseil d'administration :

- M. Thierry BRETON, directeur général
- M. Bruno QUESNEL, direction du Pôle recherche et innovation
- M. Claude LINASSIER, directeur du Pôle santé publique et soins
- Mme Marianne DUPERRAY, directrice des recommandations et du médicament
- M. Emmanuel COLLIN, directeur de la Communication et de l'information
- M. Philippe-Jean BOUSQUET, directeur de l'Observation, des sciences des données et de l'évaluation
- M. Philippe GAZAGNES, président du Comité de démocratie sanitaire
- Mme Dominique STOPPA-LYONNET, Comité de déontologie et d'éthique
- Mme Hélène VANDEWALLE, représentante du comité économique et social (CSE),
- M. Daniel GIOVACCHINI, agent comptable
- M. Gaëtan POLARD, direction du budget
- Mme Caroline RITZENTHALER, directrice des finances

Sommaire

| | | |
|----|---|---|
| 1. | Approbation du procès-verbal du conseil d'administration du 13 juin 2023 (délibération no 1) | 4 |
| 2. | Approbation du budget rectificatif (délibération n°2) | 4 |
| 3. | Information sur l'actualisation de la charte AcSé | 8 |

M. Norbert IFRAH remercie les administrateurs pour leur présence et souhaite la bienvenue aux nouveaux participants au conseil d'administration, en l'occurrence Mme Dominique STOPPA-LYONNET, Présidente du Comité de déontologie et d'éthique, M. Philippe GAZAGNES, Président du Comité de démocratie sanitaire de l'Institut, M. Patrick PESSAUX, personnalité qualifiée choisie au titre des professions de santé médicale et paramédicale, par ailleurs chirurgien au CHU de Strasbourg et M. Jérôme VIGUIER, Conseiller médical du Président et du Directeur général dans cette nouvelle fonction.

M. Norbert IFRAH souhaite débiter la séance en rendant hommage à Mme Véronique TRILLET-LENOIR, décédée cet été. Elle participait au CA de l'INCa depuis 2010, tout d'abord en tant que suppléante de la Fédération hospitalière de France au CA, puis depuis 2015, en qualité de personnalité qualifiée choisie au titre des professions de santé médicales et paramédicales.

Véronique s'est beaucoup investie dans la lutte contre le cancer, d'abord par sa fonction de professeur de cancérologie, mais surtout par toutes ses actions de promotion de la santé, puis dans ses fonctions de Vice-présidente du Conseil régional de Rhône-Alpes et bien entendu comme députée européenne, où elle a été vraiment un soutien inlassable de la lutte contre le cancer et particulièrement de l'accès aux médicaments et de la lutte contre les cancers pédiatriques.

M. Norbert IFRAH rappelle que Mme Véronique TRILLET-LENOIR a été sa Vice-présidente pendant une dizaine d'années, à la création de FHF Cancer et ayant œuvré à celle du Conseil national de cancérologie dont elle a été la première présidente. Elle a également présidé le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes pendant des années.

Il partage la reconnaissance de tout ce qu'elle a fait avec une générosité extrême, une disponibilité, une vivacité d'esprit et d'intelligence assez extraordinaire et la dimension amicale, personnelle qui fait que c'est une perte difficile.

Une minute de silence est marquée en hommage à Mme Véronique TRILLET-LENOIR.

M. Norbert IFRAH signale qu'un certain nombre de documents est mis à disposition sur table :

- le calendrier des conseils d'administration de 2024,

- le nouvel organigramme : création du poste de conseiller médical et changement d'intitulé du pôle santé publique et soins en « Prévention et organisation des soins » ;
- le document « lutte contre les cancers pédiatriques – Enjeux, actions et perspectives, édition 2023 » ;
- le panorama des cancers 2023 ;
- enfin la liste des publications de l'Institut intervenues depuis le dernier conseil d'administration.

M. Norbert IFRAH rappelle que ce conseil sera de courte durée, il sera suivi d'un séminaire avec des intervenants extérieurs autour de deux thématiques : « Anticorps bispécifiques et innovations médicamenteuses : quelles perspectives en matière de thérapeutiques ? » et « Organisation de la recherche en dépistage : comment trouver de nouvelles méthodes de dépistage ? ». Le premier sujet sera présenté par M. Tony MARCHAND, de l'INSERM et du CHU de Rennes. Le second, le sera par M. Michel SAMSON, membre de l'INSERM et Directeur de l'Institut de recherche en santé, environnement et travail.

M. Norbert IFRAH rappelle que chaque administrateur a renseigné une déclaration publique d'intérêts, analysée au regard de l'ordre du jour. Il est demandé aux personnes présentes qui auraient un intérêt direct ou indirect avec un ou plusieurs points figurant à l'ordre du jour de le signaler et de ne pas prendre part aux délibérations et aux votes y afférent.

Constatant que le quorum est atteint, M. Norbert IFRAH indique que le conseil d'administration peut valablement délibérer.

1. Approbation du procès-verbal du conseil d'administration du 13 juin 2023 (délibération no 1)

Précisant que le procès-verbal du 13 juin 2023 a fait l'objet d'une lecture attentive, M. Norbert IFRAH s'enquiert d'éventuelles corrections.

En l'absence de remarque, il donne lecture de la délibération n° 1 :

« Vu l'article 5.2.7 du règlement intérieur de l'Institut national du cancer, après en avoir pris connaissance, le conseil d'administration approuve le procès-verbal du conseil d'administration du 13 juin 2023 ».

Le procès-verbal du conseil d'administration du 13 juin 2023 est adopté à l'unanimité.

M. Thierry BRETON partage une nouvelle pratique envisagée s'agissant de la rédaction des procès-verbaux. Il propose aux administrateurs que ne soit plus systématiquement finalisé un procès-verbal. Les procès-verbaux proposés aujourd'hui reprennent l'entièreté des propos tenus en séance. Ce processus s'avère assez long, entre l'enregistrement, la retranscription exhaustive et le travail important de relecture. Au final, il apparaît que le document n'est jamais utilisé. C'est la raison pour laquelle il est proposé de ne plus rédiger de procès-verbal sauf si une demande est faite en cours de séance par un administrateur de voir acter son intervention. Dans ce cas, un compte-rendu pourra être établi. Dans cette potentielle éventualité, les débats continuent d'être enregistrés. Les administrateurs resteront libres de demander l'inscription d'un point ou d'un commentaire dans un compte-rendu créé ad hoc sur tout sujet d'importance. Bien entendu, le relevé des délibérations votées sera toujours établi.

Cette proposition n'appelant pas de remarque particulière des administrateurs, M. Thierry BRETON indique qu'elle sera donc mise en place pour le prochain conseil d'administration.

2. Approbation du budget rectificatif (délibération n°2)

M. Thierry BRETON indique que le budget rectificatif permet d'accélérer le déploiement de trois orientations stratégiques d'importance.

La première orientation concerne l'accompagnement de la campagne de vaccination HPV, décidée par le Président de la République en février 2023. Suite à la décision de généraliser à tous les élèves de 5ème la vaccination contre le HPV, l'Institut a décidé de déployer un dispositif d'accompagnement puissant pour contribuer au succès de cette mesure phare. Il a fallu, avec la DGS, l'Assurance-maladie et le ministère de l'Éducation nationale et de la jeunesse, mettre en place cette campagne. Les équipes de l'INCa se sont impliquées dans une

campagne de communication en radio et dans la conception et la mise à disposition d'outils pour les interlocuteurs susceptibles d'être sollicités sur ces questions : équipes pédagogiques, professionnels de santé, directeurs d'établissement, etc.

Le dispositif se veut important, **générant un coût qui n'était pas prévu au budget et qui est précisé dans le budget rectificatif proposé aujourd'hui.**

La deuxième raison qui justifie le budget rectificatif présenté au conseil est la conclusion d'un **partenariat avec le CRUK pour participer à l'initiative Cancer Grand Challenges impliquant un engagement financier de l'Institut dès 2023** (au lieu de 2024 comme prévu au BI 2023). Les administrateurs avaient accepté le principe d'adhésion, lors du vote du BI et du plan d'actions 2023, au partenariat international fondé par le National Cancer Institute et le Cancer Research UK, dans le cadre du Cancer Grand Challenges. Il s'agit de rejoindre ces alliances internationales particulièrement pertinentes, voire indispensables pour traiter les questions scientifiques les plus complexes et avec les meilleures équipes au niveau international.

Enfin, la troisième raison de ce budget rectificatif est que l'Institut a décidé de **renforcer la campagne de sensibilisation au dépistage colorectal afin d'atteindre l'objectif fixé par la stratégie décennale de réaliser un million de dépistages en plus à l'horizon 2025.**

M^{me} Caroline RITZENTHALER précise que plusieurs mouvements se révèlent significatifs cette année, nécessitant un budget rectificatif. Ce budget permettra d'ajuster l'atterrissage 2023, mais aussi de préparer le budget initial 2024 qui sera présenté dans deux mois au prochain conseil d'administration de décembre.

La présentation s'entend par enveloppe budgétaire (fonctionnement, intervention, personnel). Ce budget s'accompagne d'une variation qui impacte le solde budgétaire et par conséquent la trésorerie.

L'ajustement de l'enveloppe de fonctionnement se traduit par une augmentation de 4,1 millions qui se décompose en deux parties. C'est d'abord la campagne de communication évoquée à l'instant, relative à la vaccination contre le HPV et au dépistage du cancer colorectal pour une augmentation de 3 millions, au renouvellement des marchés d'hébergement pour une augmentation de 1,1 million avec l'hébergement des sites de l'Institut et de la plateforme de données en cancérologie.

Concernant l'enveloppe intervention, l'augmentation de 3,8 millions d'euros se découpe en trois ajustements : une sous-exécution des appels à projets de 2,4 millions, un redéploiement de crédits sur d'autres appels à projets pour 800 000 euros, des évolutions de la programmation pluriannuelle des appels à projets pour un montant de 5,4 millions.

La sous-exécution des appels à projets de 2,4 millions concerne l'AAP recherche translationnelle, la labellisation des réseaux d'excellence clinique, désescalade thérapeutique, allocations des doctorants, chaires internationales en cancérologie pédiatrique, jeunes chercheurs sur tabac et/ou alcool, modèles innovants en cancérologie pédiatrique.

Des redéploiements de crédits ont été effectués sur d'autres appels à projets pour 800 000 euros, qui sont donc les projets libres en biologie du cancer et les centres de recherche intégrés

d'excellence en cancérologie pédiatrique.

S'agissant de l'évolution de la programmation pluriannuelle des appels à projets, elle évoque le lancement du Cancer Grand Challenges, prévu initialement en 2024, et qui sera financé en 2023 pour 10 millions d'euros. Ce sont aussi des financements reportés à partir de 2024, entraînant une diminution sur le budget 2023 de 4,6 millions d'euros pour le lancement du partenariat avec le Japon, l'appel à projets « labellisation des réseaux de recherche en cancer de mauvais pronostic » et l'appel à projets relatif au développement de l'interopérabilité des documents (FIAC).

Le dernier ajustement dans les dépenses vise l'enveloppe de personnel au regard du délai de recrutement très long sur certains postes très technique dans un contexte du marché du travail tendu. L'enveloppe personnelle est réévaluée à -600 000 euros.

Mm Caroline RITZENTHALER souligne que les recettes diminuent de 3 millions d'euros. L'ajustement de la notification prévisionnelle reçue en début d'année lors du budget initial laisse voir une diminution de 700 000 euros versus cette notification.

La prévision des financements public fléchés 2023 a été diminuée de 1,9 M€ pour tenir compte de nouvelles modalités de versement des financements perçus de la CNAM au titre du Fonds de Lutte Contre les addictions aux Substances Psychoactives (ces nouvelles modalités visent à limiter l'avance de trésorerie versée à l'Institut sur ces programmes pluriannuels). Elle a également été diminuée de 0,9 M€ pour tenir compte du report à 2024 d'un financement de la DNS dans le cadre de la plateforme de données en cancérologie.

En synthèse, le fonctionnement augmente de 4,1 millions. L'intervention, augmente de 3,8 millions, la masse salariale diminue de 600 000 euros. Les dépenses augmentent de 7,3 millions d'euros et les recettes diminuent de 3 millions.

Ainsi le solde budgétaire, par rapport aux évolutions constatées de -10,3 millions d'euros, se traduit par un déficit. Le budget initial 2023 affichait un solde budgétaire déficitaire de 25,1 millions. Est proposé aujourd'hui un budget rectificatif avec un solde budgétaire déficitaire de 35,4 millions.

S'agissant de l'impact sur la trésorerie, le total de recettes sera porté à 115,4 millions d'euros. Le total des dépenses sera quant à lui porté à 150,8 millions. Le compte financier 2022 s'établit à 57,6 millions. La flèche reproduite dans le diagramme vise la petite augmentation, susceptible d'attirer quelques gourmands, en précisant quand même que les 16,5 millions correspondent à la recherche en cancérologie pédiatrique. Pour 2022, il faut aussi mentionner la réduction de la subvention santé de 7,8 millions.

En partant de ces 57,6 millions d'euros, moins le solde budgétaire de 35,4 millions, la trésorerie prévisionnelle 2023 s'établirait à 22,2 millions.

M. Xavier TROUSSARD rappelle que le budget initial proposait un solde budgétaire déficitaire de 25 millions. Le budget rectificatif affiche un solde budgétaire prévisionnel déficitaire de 35,5 millions d'euros environ. Ce solde déficitaire est de 11 millions sur les éléments fléchés et de 23 millions sur les dépenses non fléchées. Un point de vigilance se justifie peut-être sur le déficit relatif aux dépenses non fléchées, qui permettent de financer les actions de la stratégie

décennale, malgré le manque de financement.

Quoi qu'il en soit, ce budget rectificatif est évidemment conforme aux actions stratégiques rappelées, à l'instar de la campagne de vaccination, au dépistage du cancer colorectal et au projet « Cancer Grand Challenges », un projet extrêmement important et qui vise une excellence mondiale dans le domaine de la recherche, avec un budget de l'INCa de dix millions d'euros.

Elle évoque aussi les difficultés de recrutement par les ressources humaines, les décaissements avec le temps des appels à projets et les déficits des recettes fléchées et non fléchées.

Quoi qu'il en soit, le solde budgétaire prévisionnel se situe à -35 millions, sur une trésorerie qui va diminuer de plus de la moitié à la fin de l'année, puisque le montant passe de 57 millions à 22 millions.

Le comité d'audit, avec le point de vigilance qui vient d'être rappelé, a pu échanger au préalable. Il donne un avis favorable au budget rectificatif n°1, au regard des actions stratégiques majeures et de la vie quotidienne de l'Institut.

M. Norbert IFRAH constate que la conjonction d'événements a accentué le déficit. Il était clair que la trésorerie avait aussi pour objet de financer la stratégie décennale et elle joue son rôle indiscutablement, avec des fluctuations liées à des appels de fonds prévus en 2024 et 2023 et qui ne viendront pas en 2024.

M. Norbert IFRAH donne lecture de la délibération n°2.

« Vu l'article 9 de la convention constitutive de l'Institut national du Cancer, vu les articles 202 et 210 à 214 du décret 2012.1246 du 7 novembre 2012 modifié, relatifs à la gestion budgétaire et comptable publique.

Vu l'arrêté du 7 août 2015 modifié relatif aux règles budgétaires des organismes, le Conseil d'administration vote les autorisations budgétaires suivantes :

- *des autorisations emplois fixés à 131 ETPT sous plafond de loi de finances, 30 ETPT hors plafond de loi de finances,*
- *199 640 000 euros d'autorisations d'engagement, dont 14 500 000 euros en personnel, 30 228 400 euros en fonctionnement, 154 181 600 euros en intervention et 730 000 euros en investissement,*
- *150 795 000 euros de crédits de paiement, dont 14 500 000 euros en personnel, 31 790 200 euros en fonctionnement, 103 440 000 euros en intervention et 1 064 800 euros en investissement,*
- *115 405 000 euros de prévisions de recettes,*
- *un solde budgétaire déficitaire de 35 390 000 euros.*

Le Conseil d'administration vote les prévisions comptables suivantes :

- *-35 390 000 euros de variation de trésorerie (prélèvement),*
- *-28 794 077 euros de résultat patrimonial (déficit),*
- *-28 094 077 euros d'autofinancement (insuffisance),*
- *-29 158 877 euros de variation de fonds de roulement (diminution).*

Les tableaux des emplois, des autorisations budgétaires, de l'équilibre financier et de la situation patrimoniale sont annexés à la présente délibération ».

La délibération n°2 est approuvée à l'unanimité.

3. Information sur l'actualisation de la charte AcSé

M. Antoine HOMMAIS indique que la stratégie décennale dans son axe 3 consacré au cancer de mauvais pronostic propose de nouveaux essais cliniques, notamment un nouveau programme AcSé, qui se veut multi-bras, multi-cibles et multi-médicaments. L'objectif est de mettre à disposition, dans un cadre optimisé et sécurisé, les derniers traitements disponibles et de rendre le nouveau programme le plus agile possible, en incluant notamment des patients, parfois dès la première ligne quand cela est possible.

Pour rappel, le programme AcSé a été initié en 2013 et cinq essais ont été jusqu'à présent lancés.

À partir de juin 2021, l'Institut a mis en place un groupe de travail avec la partie cancer de la Fédération hospitalière de France et Unicancer pour définir ce que pourrait être le nouveau programme AcSé. Il est apparu que ce nouveau programme devait s'adresser aux patients présentant des anomalies moléculaires actionnables identifiées à la fois dans le cadre du plan France Médecine génomique, mais également dans les plateformes de génétique moléculaire de l'Institut et dans tous les programmes de *screening* qui peuvent être déployés dans les établissements de santé.

Les précédents programmes AcSé étaient initiés lorsqu'une nouvelle molécule apparaissait sur le marché avec une nouvelle cible et pour laquelle une autorisation de mise sur le marché était obtenue dans une indication donnée. On pouvait alors initier un essai AcSé qui évaluait cette nouvelle molécule en monothérapie dans un certain nombre de cohortes de pathologies susceptibles de présenter l'anomalie.

Selon le nouvel AcSé, le souhait n'est plus de partir de la molécule, mais de la question biologique en s'interrogeant sur les anomalies actionnables pour lesquelles des médicaments existants pourraient répondre à la question. Il s'agit de définir le design proposé, les molécules qu'il faut obtenir et le nouvel essai AcSé à lancer. Ce nouvel essai pourra inclure des patients en première ligne de traitement, des combinaisons thérapeutiques, y compris des essais randomisés quand cela est possible. Il convient également de développer un design innovant, avec des objectifs composites qui pourraient inclure des critères cliniques et des critères de qualité de vie.

L'objectif, au final, est de disposer, à la fin des essais, de données comparatives qui pourraient servir à l'évaluation par les autorités.

Les premières propositions de ce groupe de travail ont consisté à cibler un certain nombre d'anomalies actionnables, à l'exemple des fusions de gènes, des mutations somatiques et des gènes de réparation de l'ADN, les inhibiteurs de PARP principalement, mais également les mutations et amplifications des gènes HER2 pour lesquelles de nouvelles molécules arrivent sur le marché. Il convient de mentionner enfin les instabilités des microsatellites.

Les patients seraient identifiés à la fois par le Plan de France Médecine génomique, les programmes de *screening* et les plateformes de l'INCa.

La mise en place du nouveau programme a nécessité de faire évoluer la charte AcSé, dont la

dernière version datait de 2016. Une nouvelle charte a été publiée en juillet 2023. Elle a pour principale raison de s'adapter aux modifications du cadre réglementaire, notamment l'entrée en vigueur de la loi Jardé. C'est aussi la modification du dispositif d'accès précoce avec l'arrêt des Autorisation Temporaire d'Utilisation/ Recommandation Temporaire d'Utilisation (ATU/RTU) et la mise en place de l'accès précoce et de l'accès compassionnel. Le programme Acsé et ses essais s'inscriront en complément des dispositifs réglementaires existants.

Le but a également été de prendre en compte les évolutions de la recherche clinique et de renforcer le rôle et les missions du Comité stratégique Acsé, en cours de renouvellement.

Les objectifs principaux du Comité consistent à mener une réflexion sur les questions biologiques pouvant faire l'objet d'un essai clinique du programme Acsé, à proposer à l'Institut une priorisation des sujets de recherche thérapeutique pouvant porter sur une pathologie ou sur une anomalie biologique et à proposer, le cas échéant, à l'Institut, une liste de molécules capables de cibler ces anomalies lorsque plusieurs molécules sont disponibles.

L'évolution de la charte a également pour objectif d'installer un dispositif permettant d'assurer le respect des grands principes déontologiques et la transparence des liens des membres de ce comité avec les industries de santé.

Il s'agit enfin de définir le rôle des laboratoires qui fourniront gratuitement les molécules pendant toute la durée de l'essai, qui devront participer au Comité de pilotage de ces essais, qui s'engageront dans le cadre d'une convention signée à la fois avec l'Institut et le promoteur de ces essais cliniques et, enfin, qui pourront financer tout ou partie de l'essai dans les conditions précisées par la convention signée avec l'Institut.

Ces évolutions de la charte ont été soumises au début de l'année 2023 aux membres du CDE de l'Institut. Leurs avis et commentaires ont représenté une aide précieuse pour finaliser la charte et l'avis favorable du Comité de déontologie a été intégré dans la charte disponible sur le site de l'Institut.

M. Norbert IFRAH constate que le changement apparaît assez fort. Les essais « basket » et les essais « parapluie » ont été beaucoup repris, mais étaient un peu opportunistes. Le médicament était labellisé dans une maladie et le souhait était de savoir si ce même médicament ne pouvait pas avoir un effet sur une autre maladie.

Les résultats ont été extrêmement variables. Dans certaines situations, un effet a été observé et, dans d'autres, non. Ici, l'objectif est de partir d'une position très différente, en cherchant, à partir de la connaissance de la biologie, les circuits qu'il convient d'altérer ou d'inhiber et en faisant appel à l'industriel qui accepte de tenter l'opération.

Le comportement se veut très proactif. Le conseil stratégique se révèle important puisque ce sont les chercheurs et les médecins oncologues de tous types qui définiront le besoin leur paraissant prioritaire. Il s'agit bien d'une nouvelle stratégie de lutte contre le cancer à travers cette démarche.

Le travail s'est organisé avec des acteurs bien connus, mais la recherche sera ouverte à tous les malades et à tous les soignants qui s'engageront dans cette démarche de qualité, quelle que soit évidemment la structure de soins dans laquelle ils évoluent. C'est une priorité absolue de la stratégie décennale. Il faut que le progrès profite à tous. Il a été conçu avec quelques-uns

parce qu'il faut bien démarrer. Ce Comité stratégique pourra d'ailleurs s'enrichir ponctuellement.

M. Nicolas ALBIN se réjouit de cette initiative et de tout ce qui a été mis en place en France pour faire bénéficier les patients de l'accès précoce ou de l'accès à une molécule avant qu'elle ait une autorisation de mise sur le marché, même si parfois quelques critiques sont exprimées.

Il est intéressant de noter que les essais cliniques ont été acceptés par l'ANSM de façon très précoce, à l'instar de l'essai de pédiatrie eSMART, accepté par la France, refusé par l'Allemagne, avec des résultats qui ont été intéressants.

Tout cela suit une logique. Il a été fait mention de la réforme de l'accès compassionnel, mais il y a aussi la AP (accès précoce) 1, l'AP2 et le CPC (cadre de prescription compassionnelle). Le programme Acsé historique comble une difficulté qui est celle de proposer un médicament sur un événement biologique qui a déjà une AMM, mais dans une indication différente. En effet, le programme Acsé comble « un trou dans la raquette ». C'est vraiment très bien.

Ces dix dernières années, un accès précoce a été proposé pour la majorité des molécules qui ont changé la pratique et qui ont amélioré la survie des patients (immunothérapies, AC bispécifiques et CAR-T cells).

Il faut dire aussi que les pratiques s'en trouvent changées. Avoir un médicament devient administrativement compliqué et nécessite du travail supplémentaire. Les oncologues rencontrent des difficultés à suivre le mouvement et leurs pratiques nécessitent une information mise à jour en continu des connaissances sur les innovations. Dans la stratégie nationale d'accélération du biomédicament, il a été proposé la création d'un nouveau métier, attaché de recherche clinique ou autre profil, dédié à l'innovation et en capacité d'analyser les nouvelles molécules disponibles et le circuit réglementaire pour les obtenir. La démarche est parfois très compliquée.

Encore une fois, le programme Acsé répond vraiment à un besoin. La problématique de l'analyse moléculaire, extensive à tout le monde et l'identification d'une cible moléculaire donnent tendance à utiliser un nouveau médicament. Mais Acsé permet d'encadrer le hors AMM et de remonter des données, puisqu'il s'agit d'un essai clinique. Enfin, ce sera l'opportunité d'avoir une réponse au RCP moléculaire au sien du territoire.

M. Xavier TROUSSARD félicite l'INCa pour ses programmes Acsé, dont sont friands tous les cliniciens. Le succès a été global, même si effectivement les résultats peuvent être discutés, partagés et n'ont peut-être pas toujours été à la hauteur. Mais, dans la grande majorité des cas, le succès a été réel sur la coordination des essais cliniques à l'échelle de la France.

Il convient ensuite de féliciter M. Antoine HOMMAIS parce qu'il n'est jamais facile de réunir tous les acteurs autour de la table. Il y est arrivé avec beaucoup de générosité et de ténacité. Il s'en est suivi un programme très partagé entre Unicancer et la FHF.

Enfin, le programme Acsé se révèle très innovant, surtout sur son design et sa méthode statistique. Il s'agit probablement d'un élément moteur aussi dans la réflexion sur les analyses statistiques, sur les essais pragmatiques ou sur d'autres notions.

Mme Frédérique PENAULT-LLORCA dit intervenir au nom d'Unicancer, mais aussi sur l'aspect des cibles moléculaires et des cibles thérapeutiques. Il serait intéressant de tirer un jour un

bilan de la première vague des programmes Acsé, dès lors que de nombreuses initiatives ont été menées. Il est vrai que tous les programmes n'ont pas donné les mêmes résultats, poussant à se poser différentes questions, qui permettent d'évoluer sur le deuxième programme où les questions sont un peu différentes. Il est apparu que la même cible dans des tissus différents donnait lieu à l'activation d'autres voies. Le blocage, en particulier en monothérapie, n'avait pas la même efficacité dans tous les types de cancers.

Ces programmes continuent de vivre et ne sont pas terminés. Ils sont regroupés, au niveau de la R&D au sein du groupe d'immuno-onco avec la médecine prédictive et ont fait l'objet d'un bilan. Il serait très intéressant d'assurer une présentation prochainement. Le programme, piloté avec l'INCa et différentes fédérations.

Les attentes sont réelles s'agissant du prochain programme, qui présente une originalité à même de répondre à un besoin, celui de médicaments présents, mais qu'il n'est pas possible de prescrire.

Chaque semaine, les cliniciens émettent des demandes auprès d'Unicancer, suite à une RCP, d'autoriser la prescription d'un médicament, que l'établissement va financer parce qu'il n'a pas d'AMM. Avoir de tels programmes répond à un vrai besoin, un vrai besoin médical aussi.

Mme Graziella FUMAGALLI précise s'exprimer au nom des patients et dit se souvenir avoir été interpellée il y a quelque temps sur l'absence de CLIP² dans le Grand Est. En avoir désormais au plus près des populations avec une ouverture sur plus de structures, représente un avantage au bénéfice des patients.

M. Norbert IFRAH estime que ces échanges sont significatifs sur la façon de travailler ensemble et de faire évoluer les actions au fur et à mesure de la progression des connaissances. Lors du lancement d'Acsé, personne n'était dupe sur la rareté des cancers monogéniques. D'un autre côté, ne pas regarder ce que faisait en clinique le blocage d'une voie dont on avait raison de penser qu'elle était majeure, c'était se priver d'un élément de réflexion pour l'avenir. Pour quelques malades, se priver d'un bénéfice immédiat, mais surtout aussi pour les chercheurs, d'un point de vue cognitif, de se priver de raisonnement.

Aujourd'hui, le modèle se veut beaucoup plus sophistiqué et les médecins, les chercheurs vont définir ce dont ils ont besoin pour certaines maladies. C'est assez exemplaire de la façon dont il convient de travailler ensemble. C'est aussi une façon de montrer que la recherche clinique n'est pas financièrement hors de portée dès lors que l'on sait ce que l'on veut faire. Plus les connaissances s'enrichissent, plus on se rend compte qu'après avoir cherché beaucoup tout ce qui rapprochait les malades d'un point de vue clinique, biologique, on cherche maintenant aussi à repérer ce qui les différencie. Parallèlement aux grands essais, le souhait sera d'aller, de plus en plus, vers des démonstrations clinico-biologiques.

M. Norbert IFRAH se souvient qu'en 1983, s'agissant de la leucémie à tricholeucocytes, dans un essai non-randomisé probablement consécutif et dans un essai qui était probablement du *screening* de l'interféron, sept malades sur sept se sont retrouvés en rémission complète, durable et quasiment définitive, d'une maladie qui était jusqu'à présent incurable. Il n'y a jamais eu d'essais randomisés. Personne n'a jamais proposé à un malade de prendre ou de ne prendre de l'interféron. Ce n'était juste pas possible. Quand on a un rationnel très fort et qu'un médicament vient en appui, on change de modèle et on lance un nouveau défi aux autorités qui autorisent les médicaments.

C'est dans cette direction-là que la stratégie décennale a décidé de se lancer.

M. Jean-Yves CAHN demande de quelle manière est envisagée l'organisation locale ou régionale de ces essais cliniques.

M. Antoine HOMMAIS répond que le promoteur sera Unicancer. Il est prévu de déployer l'essai dans un maximum de centres à la fois dans les CHU, CLCC et les centres privés, le cas échéant. Ce seront surtout des structures capables de mettre en place le *screening* et d'adresser les patients. L'ambition est moins large que celle des précédents essais, avec l'ouverture d'un centre à chaque fois qu'un patient était *screené*. Il y aura un peu moins de centres, mais l'idée est quand même de référer les patients vers les centres, tout en assurant le maillage de l'ensemble du territoire.

M. Nicolas ALBIN rappelle l'importance, dans le domaine de l'accès compassionnel ou de l'accès précoce, d'avoir des métriques. Prescrire un médicament sur une analyse moléculaire, sur un patient qui est en énième ligne, la valeur ajoutée peut questionner. Les rapports sur l'utilisation en vraie vie des médicaments apparaissent très importants. Pour l'accès compassionnel, ils permettent par exemple de connaître le nombre de médicaments et de voir que la majorité des médicaments passe en accès précoce. Il est difficile de savoir si l'accès direct (autres modalités administratives pour donner accès à l'innovation) aura un succès puisque la plupart des médicaments passaient en accès précoce. Il est important de connaître le nombre de médicaments, le nombre de patients, le délai par rapport à l'AMM, voire le temps gagné et puis les publications doivent conforter ces données. En consultant internet, il a pu repérer quelques publications Acsé, émanant surtout de pédiatres eSMART. Cela rejoint le travail des pédiatres sur l'accès compassionnel. Les pédiatres ont repris tous les accès compassionnels français et viennent de sortir une publication (étude SACHA). Il faudra donc quantifier et mesurer.

M. Norbert IFRAH en convient. Le « transfèrement » des patients, en grande partie, répond à des obligations de sécurité dans la mesure où il s'agit vraiment de l'inconnu.

M. Norbert IFRAH remercie l'ensemble des personnes présentes et rappelle que le prochain conseil d'administration se tiendra le 12 décembre, de 14 à 17 heures.

M. Thierry BRETON précise qu'un comité de suivi de la stratégie décennale devrait se tenir le 29 novembre ou le 4 décembre. Il sera potentiellement présidé par la Première ministre et/ou les ministres de la santé et de la recherche.

M. Norbert IFRAH annonce l'ouverture du séminaire.

La séance est levée.

Monsieur Norbert IFRAH
Président