



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Rapport d'activité du comité de déontologie et d'éthique 2023

Document soumis au conseil d'administration du 11 juin 2024

Le comité de déontologie et d'éthique (CDE) s'est réuni, en 2023, en séance plénière à quatre reprises et s'est également régulièrement concertés en groupe de travail afin, notamment, de rédiger un avis éthique.

Le mandat de Mme Pascale FOMBEUR ayant été renouvelé en fin d'année 2023, la composition du CDE au 31 décembre 2023 est la suivante :

- M. Alain DELMER, retraité de la fonction publique hospitalière (PU-PH) ;
- Mme Pascale FOMBEUR, présidente de la cour administrative d'appel de Paris ;
- Mme Lucile LAMBERT-GARREL, maître de conférences, Ecole de Droit de la Santé, Université de Montpellier UR-UM 206
- Mme Michèle LEVY-SOUSSAN, Médecin PH responsable de l'Unité Mobile d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (UMASP) de la Pitié-Salpêtrière et co-animatrice Cellule Support Éthique ;
- Mme Yannick PIAU, représentante du collègue Usagers du comité de démocratie sanitaire de l'Institut et membre de l'association Patients en réseaux ;
- M. Xavier RIALLAND, retraité de la fonction publique hospitalière PH-Pédiatrie ;
- Mme STOPPA LYONNET, médecin généticienne, chef du service de génétique oncologique de l'Institut Curie et professeur de génétique médicale à l'université Paris Cité

La présidence du CDE a été exercée, à partir de septembre 2023, par Mme STOPPA LYONNET.

1. SUJETS RELEVANT DE LA DEONTOLOGIE

1.1 Avis sur l'actualisation de la Charte d'engagement au programme de développement de protocoles d'Accès Sécurisé à une thérapeutique ciblée innovante, intitulé « Programme AcSé ».

La stratégie décennale a souhaité relancer et faire évoluer le programme AcSé, vers des essais multi-bras, multi-cibles et multi-médicaments. L'évaluation de molécules, ciblant une anomalie moléculaire dans des indications autres que celles ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM), demeure l'objectif général du programme AcSé.

L'Institut a donc souhaité actualiser la charte d'engagement au programme AcSé, en vigueur depuis 2012, pour tenir compte, notamment, de cette évolution. On rappelle que la charte a pour objet de décrire les objectifs et modalités de la collaboration entre les acteurs du programme : l'Institut, les Promoteurs et les laboratoires pharmaceutiques.

L'objectif de ce nouveau programme, n'est plus seulement de donner accès à une molécule par essai, mais d'essayer de cibler une anomalie ou une voie biologique et de construire un essai permettant à la fois de donner accès à des traitements innovants à des patients dont la tumeur présente cette anomalie, mais aussi de générer des données d'efficacité exploitables par la suite.

L'Institut devait également actualiser les références réglementaires mais aussi remanier la forme du texte.

Enfin, l'exigence de transparence et d'indépendance vis-vis de l'industrie de santé étant beaucoup plus forte avec le partenariat que l'Institut conduit avec l'association FIAC, ce fut également l'occasion de :

1. clarifier les modalités de sélection des molécules, qui feront l'objet d'un essai clinique financé par l'INCa : il est envisagé qu'un comité stratégique rende un avis auprès de l'Institut
2. doter ledit comité d'un dispositif de déontologie

Le CDE s'est réuni les 21 mars et 22 mai 2023 sur la proposition d'actualisation de la Charte qui a fait l'objet d'échanges fructueux avec l'Institut et qui ont permis de compléter ou clarifier plusieurs points, y compris pour mieux faire apparaître l'objet des nouvelles dispositions :

- . le cadre juridique applicable a été complété et précisé ;
- . le respect des dispositions du code de la santé publique issues des lois dites Léonetti et Claeys-Léonetti, interdisant l'obstination déraisonnable, a été rappelé ;

- . la possibilité de solliciter deux ou plusieurs laboratoires pour le même essai clinique, de façon à combiner des molécules, a été explicitée ;
- . la possibilité d'un financement des essais par des laboratoires a également été explicitée ;
- . la possibilité d'inclure des molécules pour des indications couvertes par une AMM, mais non admises au remboursement, a été retirée en cas d'évaluation à un niveau insuffisant par la HAS, pour respecter le processus d'évaluation par cette autorité ;
- . la composition du comité stratégique a été précisée et le dispositif déontologique décrit.

L'intégralité de l'avis du CDE figure en annexe du rapport.

1.2 Actualisation du dispositif « Indépendance et transparence vis-à-vis de l'industrie de santé »

En fin d'année 2023, l'Institut a souhaité actualiser le Dispositif indépendance et transparence, en vigueur depuis le 29 mars 2021, en raison notamment des évolutions de la collaboration avec l'Industrie de santé, des évolutions réglementaires et statutaires mais aussi au regard de la mise en œuvre du processus d'élaboration des expertises sanitaires.

Le 14 novembre 2023, le CDE a émis un avis favorable compte tenu des échanges avec l'Institut, qui ont conduit :

- s'agissant des aides accordées à une « start-up »: l'Institut a précisé la notion de « start-up » en exigeant notamment que son capital ne soit pas détenu à plus de 50% par un seul et même Industriel ;
- s'agissant des partenariats: à ajouter la durée de la licence non exclusive d'exploitation des tableaux de données ;
- s'agissant de la programmation des expertises: à maintenir l'envoi par l'Institut de son rapport annuel relatif aux orientations et au plan d'actions avec les sociétés savantes pour leur permettre de réagir et de le solliciter pour qu'il se saisisse d'un sujet.

En outre, s'agissant de la composition de l'association FIAC, la simplification de la rédaction a été considérée comme souhaitable pour éviter de devoir modifier de nouveau le document en cas d'entrée d'un nouvel industriel.

Enfin, il a été mentionné, s'agissant du choix des experts, que la charte de l'expertise sanitaire approuvée par le décret n°2013-413 impose que l'Institut s'assure, lorsque la réalisation de l'expertise est confiée à une instance collégiale, que chaque expert a connaissance des liens d'intérêts des autres experts – point auquel le document ne fait en rien obstacle, mais qu'il convient de garder à l'esprit.

1.3 Différents bilans « déontologie »

Lors de la réunion du 21 mars 2023, ont été présentés au titre de l'activité de 2022 :

- le rapport de la déontologue, établi en application du 2^{ème} alinéa du II de l'article L. 1451-4 du code de la santé publique ;
- le bilan déontologie établi par l'INCa.

Ils n'ont pas appelé de remarque particulière du comité, les documents rapportant une application conforme et rigoureuse des procédures internes mises en place au sein de l'Institut.

2. SUJET RELEVANT DE L'ETHIQUE

Avis éthique intitulé « Enjeux éthiques de l'entrée dans le parcours de soins en oncologie »

En 2023, le CDE s'est réuni à six reprises pour travailler sur la structuration de l'avis et sa première rédaction. La préoccupation centrale qui irrigue l'avis en cours est l'identification des freins qui peuvent concourir à un retard de l'entrée dans le parcours de soin, c'est-à-dire aux difficultés que peut rencontrer une personne symptomatique que ce soit dans la perception-même de ses symptômes, dans son accès à un professionnel de santé qui orientera les examens, dans la réalisation des examens qui conduiront au diagnostic et enfin dans l'annonce du diagnostic qui conditionne l'entrée dans le parcours de soins. L'avis tentera de faire la part de difficultés organisationnelles liées aux inégalités sociales et territoriales et aux tensions éthiques entre les besoins de la personne malade et les exigences organisationnelles et médicales.

3. PRESENTATION PAR L'INSTITUT AU CDE DE DIFFERENTS DISPOSITIFS

En 2023, l'Institut a présenté pour échanges et partage avec le CDE :

- Le processus d'élaboration du référentiel organisationnel des unités de coordination en oncogériatrie (UCOG)
- La plateforme de données en cancérologie ainsi que l'illustration d'un « pas à pas » sur la base d'un requêtage fictif sur la plateforme
- La procédure d'autorisation des établissements pour le traitement du cancer



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



ANNEXE - AVIS du CDE sur la Charte d'engagement au programme de développement de protocoles d'accès sécurisé à une thérapie ciblée innovante, intitulé « Programme AcSé ».

Avis favorable du comité de déontologie et d'éthique réuni les 21 mars et 22 mai 2023

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

Au préalable, le CDE souhaite rappeler le défi que représente l'accès aux thérapies innovantes, notamment en termes d'égal accès aux soins¹.

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

Les essais cliniques de médicaments sont régis :

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

A ce titre, en particulier :

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

¹ Cette problématique a été étudiée, notamment, par l'avis du CCNE, L'accès aux innovations thérapeutiques : enjeux éthiques, avis 135, 24 septembre 2020, révisé le 24 novembre 2020 <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-07/Avis%20135.pdf>

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

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

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

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

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

S'agissant du pilotage du programme AcSé, le CDE souligne l'intérêt d'un comité stratégique, chargé notamment de réfléchir aux essais cliniques susceptibles d'en relever. Il note le choix fait par l'INCa de prévoir que les membres de ce comité ne déposeront pas de déclaration publique d'intérêt mais déclareront leurs liens d'intérêts avec chacun des points évoqués lors des réunions du comité. A cet égard, il relève que si l'article L. 1451-1 du code de la santé publique prévoit que

les membres des instances collégiales, commissions, groupes de travail et conseils de l'INCa sont tenus, lors de leur prise de fonctions, d'établir une déclaration d'intérêts, l'article R. 1451-1 du même code limite aux instances chargées de décisions, recommandations, références ou avis « *sur des questions de santé publique ou de sécurité sanitaire* ». Cette restriction a pour but, conformément à l'intention du législateur, de ne pas inclure les instances chargées de fonctions « support » dans le champ de la déclaration publique d'intérêts. Il est plus délicat d'affirmer que la recherche impliquant la personne humaine, bien que faisant l'objet des articles L. 1121-1 et suivants du code de la santé publique, ne relève pas du champ de la santé publique et de la sécurité sanitaire. Toutefois, l'INCa peut se prévaloir de la lecture qui a été faite des textes applicables à l'expertise sanitaire, à la demande de la commission des affaires sociales du Sénat, par la Cour des comptes en 2016². Celle-ci estime, en effet, que l'expertise en matière de recherche n'entre pas dans le champ de l'expertise « *dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire* » mentionnée par l'article L. 1452-2 du code de la santé publique.

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

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

² Cour des comptes, La prévention des conflits d'intérêts en matière d'expertise sanitaire, Communication à la commission des affaires sociales du Sénat, Article LO 132-3-1 du code des juridictions financières, Mars 2016,

<https://www.senat.fr/rap/r15-513/r15-5131.pdf>