

**Compte-rendu des débats relatifs au point 3 intitulé
« Avis sur le projet de charte relative au Programme AcSé »
de la réunion du comité de déontologie de l'INCa du 17 décembre 2012**

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

Point 3 de l'ordre du jour : Avis sur le projet de charte relative au Programme AcSé (accès sécurisé à une thérapeutique ciblée innovante)

Personnes participant aux débats relatifs au point 3 :

- Membres du comité de déontologie:

Jacques-Louis BINET

Anne CAMBON-THOMSEN

Alain GRIMFELD

- Participants de l'INCa :

Agnès BUZYN, présidente

Anne BURSTIN, directrice générale

Fabien CALVO, directeur du pôle recherche et innovation

Natalie HOOG-LABOURET, mission réforme du médicament

Martine LEQUELLEC-NATHAN, directrice du pôle santé publique et soins

Laurence LOUPIAC, responsable du service juridique

Valérie MAZEAU-WOYNAR, directrice de la direction des recommandations et qualité de l'expertise »

Anne RAMON, directrice de la communication et de l'information

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.

Natalie HOOG-LABOURET présente la charte AcSé.

Elle indique que ce travail a été mené avec le service juridique (Laurence LOUPIAC), afin de formaliser les engagements que devront prendre les partenaires dans le cadre de ce programme.

La charte AcSé concerne l'INCa, le promoteur institutionnel et le laboratoire propriétaire de la molécule. Ce dernier s'engage à fournir la molécule gratuitement et en assurer la distribution aux sites investigateurs.

Le promoteur et l'INCa souscrivent également différents engagements. Ainsi, l'INCa s'engage à :

- coordonner et financer les plateformes de génétique moléculaire pour cette activité : ce sont ces plateformes qui permettent de déterminer si le patient est porteur de l'altération moléculaire cible du médicament avant de décider de l'inclure dans l'essai ;
- désigner ces essais comme prioritaires dans le programme d'action des équipes mobiles de recherche clinique, qui se déplaceront sur les sites investigateurs pour contribuer à la réalisation de l'essai ;
- mobiliser les centres de recherche clinique labellisés par l'INCa (CLIP²) pour accompagner le déploiement de ces essais sur l'ensemble des établissements publics et privés autorisés ;

- contribuer financièrement à chacun des essais par l'octroi d'une subvention au promoteur de l'essai ;
- constituer et coordonner le comité stratégique du Programme AcSé, qui réunira une à deux fois par an les promoteurs, des experts du domaine et des contributeurs (associations et fondations) ;
- participer au comité de pilotage de chaque essai clinique s'inscrivant dans le Programme AcSé, afin de garantir les objectifs de l'essai et son déploiement sur le territoire national.

Les engagements du promoteur consistent à :

- conduire l'essai en conformité avec les textes législatifs et réglementaires en vigueur relatifs aux recherches impliquant la personne, en élaborant un protocole d'essai qui sera soumis à l'autorisation de l'ANSM et d'un comité de protection des personnes ;
- constituer et coordonner le comité de pilotage de l'essai dont il assure la promotion ;
- finaliser une convention avec le laboratoire propriétaire de la molécule qui devra notamment prévoir :
 - la fourniture gratuite de la molécule en quantité nécessaire durant l'essai clinique,
 - la distribution gratuite de la molécule dans les centres investigateurs autorisés, en fonction des demandes d'inclusion,
 - sa participation au comité de pilotage de l'essai
 - la transmission des données et résultats au laboratoire ainsi qu'à l'INCa avant toute communication au public (la transmission à l'ANSM reste à confirmer);
- participer au comité stratégique du Programme AcSé.

Natalie HOOG-LABOURET conclut en indiquant que le premier essai susceptible d'être conduit dans le cadre de la charte devrait être un essai avec le Vémurafénib Cet essai prévoit un accès des patients n'ayant pas de solution thérapeutique avérée et dont les tumeurs présentent une anomalie moléculaire que l'on peut cibler par un médicament, lorsque cette indication n'a pas été validée par des essais cliniques. Le promoteur serait Unicancer.

Suite à l'interrogation d'Anne CAMBON-THOMSEN sur le fait de savoir s'il sera porté à la connaissance du public que certaines associations de patients, membres du comité stratégique, perçoivent des fonds, Agnès BUZYN précise que les membres du comité stratégique renseigneront une déclaration publique d'intérêt.

Valérie MAZEAU-WOYNAR précise que, doivent être déclarés, les fonds perçus par une association dont le déclarant serait membre. Les membres adhérents des associations ne sont, en général, pas exclus à ce titre, mais lorsqu'il s'agit de dirigeants de la structure, cette situation peut être jugée problématique. Ces éléments sont donc bien recueillis et pris en compte.

Jacques-Louis BINET demande comment seront choisis les patients qui seront intégrés dans l'essai.

Agnès BUZYN précise que le comité stratégique sélectionne dans un premier temps la molécule, et donc, le laboratoire qui rentrera dans le processus. Cette molécule vient, soit d'obtenir une AMM dans une indication précise (indication qui sera donc exclue du programme AcSé), soit en voie de l'obtenir. Ce choix du médicament repose sur l'identification de l'altération moléculaire dans d'autres pathologies qui ne font pas l'objet d'un développement par le laboratoire pharmaceutique.

Dans un second temps, le choix des patients repose sur la recherche de la mutation proposée par le médecin du malade et sur sa mise en évidence par les plates-formes de génétique moléculaire.

Ces plates-formes ont la possibilité d'effectuer des tests préalables sur des pathologies identifiées afin de tester la fréquence de ce type d'altération moléculaire et de guider les cliniciens dans les pathologies à considérer dans les essais cliniques du programme (par exemple, sur la mutation de ALK qui est la cible de Crizotinib).

C'est sur la base de ces informations, analyse de la littérature scientifique et pré-tests à l'initiative des cliniciens et des biologistes, que les pathologies considérées seront incluses dans les essais ACsé.

Le référentiel des tumeurs sera intégré dans le protocole et sera amendé en fonction de l'évolution des connaissances en même temps que de nouvelles pathologies pourront être incluses dans l'essai après amendement du protocole.

Jacques-Louis BINET s'interrogeant sur l'intérêt de ce type de recherche pour les patients en fin de vie, il est précisé que dans tous les essais de ce type, l'espérance de vie avant inclusion doit être évaluée comme supérieure à trois mois.

Natalie HOOG-LABOURET ajoute que la communication entre acteurs devra rappeler quels sont les cibles et les objectifs de l'essai. Des échanges sont également prévus entre les plates-formes et les prescripteurs. Par ailleurs, le comité de pilotage se réunira rapidement afin de permettre un échange d'information avec ces derniers.

En outre, les molécules testées sont connues puisqu'elles disposent ou sont en passe d'obtenir une AMM. Ainsi, leur profil de toxicité est connu.

Fabien CALVO rappelle qu'auparavant l'autorisation de ce type de traitement était nominative (ATU nominative), ce qui impliquait des délais d'attente parfois importants pour les patients et leurs thérapeutes. L'objectif, en l'occurrence, est de mettre en place des essais très réactifs. Une grande vigilance devra être, bien-entendu, portée sur les critères d'inclusion et la surveillance des effets secondaires.

Agnès BUZYN confirme ces points. Ce processus permet un meilleur encadrement de l'accès aux molécules. Il donne notamment une visibilité collective de l'expérience, ce qui constitue un progrès.

Alain GRIMFELD suggère que la charte comprenne une référence à la loi Léonetti, en ce qui concerne l'acharnement thérapeutique déraisonnable. Autre point essentiel : la non-implication de l'INCa dans la promotion commerciale du produit.

Il faudra confirmer que la démarche correspondant à la loi Léonetti est bien prise en compte dans ce dispositif, ainsi que les données du rapport qui suivra la mission Sicard. Il s'agit en l'occurrence, avec l'accord du patient et de sa famille, de prendre en considération ces éléments dans la mise en œuvre spécifique des traitements anti-cancéreux.

L'implication dans la promotion commerciale des produits a été écartée et c'est une bonne chose.

Natalie HOOG-LABOURET rappelle que le plan cancer a introduit la question de l'accès aux molécules innovantes. Si un patient, même en fin de vie, peut accéder au bénéfice d'une molécule, il ne faut pas l'en priver mais dans un cadre de projet thérapeutique incluant les soins de supports.

Agnès BUZYN confirme que l'objectif de la charte est de sécuriser cet accès.

Par ailleurs, dans le cadre des accès nominatifs, jusqu'à présent le médicament était fourni par la firme ou payé par le patient. Hors AMM, c'était l'hôpital qui en assumait la charge : il y avait donc un coût pour la société, sans bénéfice pour la connaissance collective.

Agnès BUZYN remercie le comité pour ces remarques et propose d'intégrer, dans le préambule de la charte, la problématique de la fin de vie et de sa prise en charge (en faisant référence à la loi Léonetti et au rapport Sicard) en mettant en balance le bénéfice/risque individuel. La charte ainsi modifiée pourrait être adressée par e-mail aux membres du comité de déontologie afin qu'ils confirment leur avis.

Il est précisé que le premier essai envisagé devrait être soumis à l'ANSM prochainement, en vue d'une autorisation en début d'année 2013. Il ne devrait donc pas débiter avant le mois de mars.

Laurence LOUPIAC indique que l'objectif est de soumettre cette charte au conseil d'administration de l'INCa de mars 2013, ce qui implique d'avoir obtenu l'avis définitif du comité d'ici la fin février.

Avis du comité de déontologie de l'INCa rendu le 17 décembre 2012

Sous réserve de l'intégration, dans la charte, de dispositions relatives à la problématique de la fin de vie (loi Léonetti et rapport Sicard), le comité rend un avis favorable sur la charte AcSé.

N.B : en février puis en mars 2013, chacun des membres du comité de déontologie a pris connaissance de la charte modifiée (jointe au présent avis) et a confirmé son avis favorable.

CHARTRE D'ENGAGEMENT AU DEVELOPPEMENT DE PROTOCOLES D'ACCES SECURISE A UNE THERAPEUTIQUE CIBLEE INNOVANTE : « AcSé »

Texte ayant recueilli l'avis favorable du comité de déontologie. La version définitive pourra intégrer des ajustements suite à sa présentation au conseil d'administration de l'INCa du 29 mars 2013.

OBJECTIF DU PROGRAMME AcSé:

L'objectif du programme AcSé est de faire bénéficier les patients atteints de cancer en échec de thérapies validées, sur tout le territoire français, d'un traitement basé sur une anomalie moléculaire spécifique de leur tumeur dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 (essai à visée thérapeutique)

PREAMBULE

Eu égard à la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des patients (dite « loi Léonetti ») et au rapport de la commission sur « la fin de vie » présidée par le Professeur Sicard, ce programme AcSé ne s'adresse pas à des patients en fin de vie, ces derniers relevant des soins palliatifs.

En effet, ce programme s'adresse à des patients en échec de traitement anticancéreux validés dont l'état physique et l'évolution de la maladie permettent l'administration d'un nouveau traitement visant l'efficacité thérapeutique individuelle directe.

CONTEXTE

Depuis 10 ans, des médicaments ciblant une anomalie moléculaire spécifique d'une tumeur ont modifié le traitement et le pronostic de certains cancers.

Les développements de la biologie ont permis d'identifier des cibles pertinentes et des traitements interagissant avec ces cibles. Leur nombre est en constante augmentation. Près de 800 médicaments sont, en 2013, en phase d'essais cliniques précoces et une quinzaine ont actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des pathologies cancéreuses identifiées.

Les cibles moléculaires initialement identifiées dans une pathologie donnée se révèlent être présentes dans d'autres cancers pour lesquels le développement thérapeutique n'a pas été effectué et/ou l'AMM n'a pas été demandée. Le programme AcSé vise à proposer et encadrer l'accès des patients, qui seraient susceptibles de bénéficier de ces médicaments, en dehors du cadre des AMM obtenues ou visées par les laboratoires pharmaceutiques.

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a renforcé l'encadrement de l'accès aux médicaments hors AMM en pré et post AMM.

➤ Avant l'AMM, les autorisations temporaire d'utilisation (ATU) nominatives (ATU article 5121- 12 du CSP) sont accordées uniquement dans le cas de maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. L'octroi d'une ATU nominative est renforcé par l'ANSM qui demande que soit remplie l'une des conditions suivantes :

- Demande d'une ATU de cohorte ou d'AMM en cours ;
- Essai ou demande d'essai clinique conduit en France ne pouvant inclure le patient concerné.

- Après l'AMM, la loi introduit la possibilité de recourir à une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans une indication donnée, qui peut être proposée par l'ANSM, dans des conditions très règlementées, s'il existe des données ou des preuves d'efficacité, et si le laboratoire s'engage à demander une AMM. La RTU ne peut excéder 3 ans. Au-delà de cette période, le laboratoire doit avoir demandé l'AMM.

L'accès facilité pour les patients aux innovations, notamment aux molécules innovantes est un objectif important du Plan cancer 2009-2013 (Action 21.1). L'accès aux molécules innovantes avant AMM est déjà possible dans le cadre d'essais cliniques de phase I ou II réalisés au sein des centres d'essais cliniques de phase précoce (CLIP²) labélisés par l'INCa.

Généralement ces essais s'adressent à peu de patients et sont restreints à une pathologie d'organe identifiée.

Par ailleurs, les ATU nominatives, lorsqu'elles sont octroyées, n'exigent pas un recueil optimal des données de sécurité et d'efficacité.

Seul le cadre règlementé de la recherche biomédicale permet d'assurer la sécurité du patient, le recueil des données scientifiques de sécurité et d'efficacité, et permet également d'arrêter un traitement non efficace dans une indication donnée.

L'INCa, en partenariat avec des promoteurs d'essai clinique n'ayant pas de but lucratif, comme les fédérations hospitalières, (ci-après dénommés «**les Promoteurs**»), souhaite développer un programme d'accès sécurisé aux innovations thérapeutiques (ci-après dénommé «**le Programme AcSé**»).

Il s'agit donc d'un cadre d'organisation pour la communauté scientifique, les patients et les autorités de santé. Par ce biais, l'INCa espère augmenter l'équité et la rapidité d'accès aux médicaments innovants, et en sécuriser l'usage.

1. Objet

La présente charte, ci-après dénommé «**la Charte**», a pour objet de décrire les objectifs et modalités de la collaboration entre l'INCa et des promoteurs d'essai clinique dans le cadre du Programme AcSé.

2. Objectifs du Programme AcSé

1. Proposer dans le cadre d'un essai thérapeutique aux patients atteints de cancer en échec de thérapeutiques validées, d'accéder à un traitement basé sur une anomalie moléculaire de leur tumeur.
2. Etudier l'intérêt de ces molécules ciblées innovantes, en termes d'efficacité et de tolérance, chez des patients atteints de cancers de différents type cytologique ou histologique, présentant l'anomalie moléculaire ciblée, en l'absence d'AMM dans cette indication, d'essai clinique de développement, d'ATU de cohorte ou de RTU.

3. Permettre une égalité d'accès des patients aux traitements innovants, sur tout le territoire français, que ces patients soient pris en charge dans le secteur public ou privé

3. Caractéristiques des essais cliniques s'inscrivant dans le Programme AcSé

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

- Promoteur
Etre une institution académique française
- Centres investigateurs
Permettre aux 250 établissements, autorisés pour l'activité « traitement médical du cancer » disposant d'une capacité à réaliser de la recherche clinique et couverts par des ARC de cancérologie ou des équipes mobiles de recherche clinique, de participer à l'essai.
- Critères d'inclusion :
 - Patient présentant une tumeur solide ou hématologique ;
 - Les patients mineurs sont éligibles si des données de toxicité et de pharmacocinétique sont disponibles pour définir la dose recommandée ;
 - Présence de la cible du médicament sur la tumeur quelle que soit l'histologie ou la cytologie;
 - Maladie localement avancée ou métastatique au delà des options thérapeutiques validées pour des patients ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois;
 - Pathologie différente de celle de l'indication du dossier d'AMM ;
 - Absence d'autre essai clinique actif en France avec une thérapie dirigée sur la même cible dans laquelle le patient peut être inclus.
- Méthodologie :
Essai de phase 2 d'évaluation de l'efficacité
- Stratification initiale par type histologique pour permettre l'analyse en sous groupe mais avec prévision d'un groupe « autres tumeurs » permettant une inclusion large.
- Règles d'arrêt strictes : si toxicité et/ou si absence d'effet après un nombre prédéfini de cycles et de patients inclus (selon un nombre défini par la méthodologie statistique).

Tout essai clinique s'inscrivant dans le Programme AcSé et respectant ces modalités sera dénommé « AcSé + *nom du médicament* (DCI) ».

4. Rôles et engagements de l'INCa et des Promoteurs

4.1 S'agissant de l'INCa

- Coordonner et financer les plateformes de génétique moléculaire pour cette activité (réalisation des tests préalable à l'identification des indications lors de l'élaboration de l'essai et pour l'inclusion des patients) ;
- Désigner ces essais comme prioritaires dans le programme d'action des équipes mobiles de recherche clinique ;

- Mobiliser les centres de recherche clinique labellisés par l'INCa (CLIP²) pour accompagner le déploiement de ces essais sur l'ensemble des établissements publics et privés autorisés ;
- Contribuer financièrement à chacun des essais par l'octroi d'une subvention au promoteur de l'essai ;
- Constituer et coordonner le comité stratégique du Programme AcSé ;
- Participer au comité de pilotage de chaque essai clinique s'inscrivant dans le Programme AcSé

4.2 S'agissant des Promoteurs ;

- Conduire l'essai en conformité avec les textes législatifs et réglementaires en vigueur relatifs aux recherches impliquant la personne ;
- Constituer et coordonner le comité de pilotage de l'essai dont il assure la promotion ;
- Finaliser une convention avec le laboratoire fournissant la molécule qui prévoit notamment :
 - la fourniture gratuite de la molécule en quantité nécessaire durant toute la conduite de l'essai clinique ;
 - la distribution gratuite de la molécule possiblement dans les 250 centres investigateurs autorisés pour l'activité traitement du cancer et disposant d'équipes mobiles de recherche clinique en fonction des demandes d'inclusion qu'ils font ;
 - sa participation au comité de pilotage de l'essai ;
 - la transmission des-résultats au laboratoire ainsi qu'à l'INCa, avant toute communication au public.
- Participer au comité stratégique du Programme AcSé

5. Suivi du Programme AcSé et pilotage des essais

5.1 Un comité stratégique constitué et coordonné par l'INCa se réunira au moins 2 fois par an et autant de fois qu'il sera nécessaire, à la demande d'un des Partenaires.

Il sera composé de :

- experts des plateformes de génétique moléculaire ;
- experts cliniciens ;
- statisticiens ;
- représentants de patients ;
- représentants des promoteurs des essais s'inscrivant dans le Programme AcSé ;
- représentants de l'INCa.

Il aura pour mission de :

- assurer le suivi du programme en fonction des résultats de chaque essai mis en place et proposer les adaptations nécessaires ;
- proposer les actions de communications auprès des cliniciens, des plateformes, des patients ;
- inviter annuellement les sociétés savantes ou groupe par pathologie concernés.

5.2 Un comité de pilotage de l'essai sera créé par le Promoteur pour chaque essai qui sera composé de :

- l'investigateur principal et autres investigateurs ;
- le statisticien de l'essai ;

- un représentant de plateforme de génétique moléculaire ;
- un représentant de l'INCa ;
- un représentant du promoteur ;
- un représentant du laboratoire.

Il aura pour mission de :

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

5.3 Un comité de suivi indépendant pour chaque essai

6. Convention de partenariat au Programme AcSé

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

7. Communication

Toute communication relative à la collaboration décrite dans la Charte devra faire l'objet d'un accord des Partenaires tant sur le fond que la forme de cette communication. A cette fin, le Partenaire souhaitant communiquer devra avertir les autres en leur transmettant la communication envisagée.

8. Publication

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