

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

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, ne sont pas toujours suivies d'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.

Il sera composé notamment 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 notamment de :

- sélectionner et prioriser les médicaments de thérapie ciblée candidats à un essai clinique entrant dans le programme AcSé
- assurer le suivi du Programme AcSé 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 notamment 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 notamment 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.