

ESSAIS CLINIQUES EN CANCÉROLOGIE : GARANTIR LA VALIDITÉ DES TRAITEMENTS UTILISÉS COMME COMPARATEURS

Avis adopté lors du comité plénier du 17 janvier 2022 à l'unanimité des membres présents.

RÉSUMÉ. — Alors que la recherche sur l'être humain doit respecter de nombreuses conditions méthodologiques, juridiques et éthiques, il peut arriver — pour diverses raisons — que le traitement comparateur dans un essai clinique ne soit pas ou plus le traitement de référence. Dans une telle situation, l'essai clinique concerné ne devrait pas être lancé ; et s'il a commencé, il devrait être interrompu. Or, cela n'est pas toujours le cas, ce qui contrevient aux principes cardinaux de l'éthique médicale que sont la bienfaisance et le respect des personnes.

Le comité relève que, une fois un essai clinique autorisé par les autorités compétentes, les moyens de contrôle et d'intervention dont elles disposent s'avèrent, pour des raisons pratiques et légales, lacunaires. La conduite à tenir en cas d'obsolescence du traitement comparateur d'un essai dépend ainsi essentiellement, à l'heure actuelle, du promoteur de l'essai, qui de fait, qu'il soit académique ou industriel, est juge et partie. Il relève également qu'il n'existe aucun interlocuteur à la fois simple à saisir et indépendant du promoteur pour signaler des anomalies éventuelles dans la conduite d'un essai clinique.

Le Comité éthique et cancer recommande que des mesures soient prises pour renforcer l'évaluation continue de la pertinence des bras contrôle dans les essais comparatifs de traitements et que les textes soient actualisés en ce sens. Il recommande également qu'un point de signalement des anomalies éventuelles dans la conduite des essais cliniques, indépendant des promoteurs et investigateurs, soit identifié ou créé — et communiqué systématiquement aux personnes se prêtant à la recherche.

SAISINE. — *Les essais cliniques comparatifs évaluent un traitement à l'étude (« traitement expérimental ») en le comparant à un placebo ou, comme c'est le plus souvent le cas en cancérologie, à un traitement de référence de l'affection contre laquelle il est recherché une nouvelle thérapeutique.*

Un médecin oncologue constate que des essais pratiqués dans son service comparent un traitement expérimental à un traitement qui était la référence au moment où le protocole a été conçu, mais qui se trouve dépassé et remplacé par d'autres traitements plus efficaces, au moment où la recherche est conduite. Il rapporte que cette situation n'est pas expliquée aux patients sollicités pour participer à ces essais. En tout état de cause, il considère qu'elle désavantage les patients par rapport à des essais qui évalueraient un traitement expérimental contre le meilleur traitement disponible. Ces faits lui paraissent doublement non conformes : à l'éthique médicale et à l'éthique de la recherche sur les êtres humains.

Après avoir tenté vainement d'alerter les institutions concernées, il saisit le président de la Ligue contre le cancer, le regretté Axel Kahn à l'époque, qui saisit à son tour le Comité éthique et cancer en lui demandant de se prononcer au regard de l'éthique sur ces pratiques de recherche.

AVIS. — La recherche clinique (c'est-à-dire pratiquée « au lit du malade », sur l'être humain) est le moteur du progrès thérapeutique dans tous les champs de la médecine. La réalisation des recherches sur l'être humain est aujourd'hui bien codifiée sur les plans méthodologique, juridique et éthique, à travers des règles qui sont issues d'un consensus fort à l'échelle internationale. En France, les essais de traitements sur l'être humain sont encadrés par la loi depuis 1988, les essais portant sur des *médicaments* étant l'objet d'une loi commune à tous les pays de l'Union européenne, appelée à entrer en application le 31 janvier 2022¹.

On parle usuellement d'essais « thérapeutiques » pour les essais cliniques de *traitements*². Le protocole³ d'un essai sur l'être humain doit respecter de nombreuses conditions méthodologiques, juridiques et éthiques pour garantir :

- 1°) qu'il permettra de conclure (de répondre à la question scientifique posée qui justifie l'expérimentation) avec un niveau de fiabilité acceptable scientifiquement ;
- 2°) que les personnes sollicitées se prêteront à l'expérimentation en connaissance de cause, après dispensation d'une information claire et loyale et recueil de leur consentement, et qu'elles seront pleinement protégées contre tout acte inutile ou tout abus.

La méthodologie standard pour évaluer un nouveau traitement est celle de l'essai *contrôlé* (le traitement à l'étude est comparé à un autre traitement ou à un placebo), *randomisé* (les traitements comparés sont alloués aux participants par tirage au sort), *en double aveugle* (le traitement alloué n'est connu ni du médecin investigateur ni du malade)⁴. Lorsque l'essai de traitement nouveau est conduit par comparaison avec un autre traitement, cet autre traitement (le comparateur) est normalement le meilleur traitement de référence disponible. Il n'y aurait aucune justification, ni méthodologique ni éthique, à

¹ En France : loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (« loi Huriet ») modifiée (le plus récemment : loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (« loi Jardé ») ; ordonnances de 2016, etc.), codifiée aux articles L1121-1 et suivants du code de la santé publique. — Pour tous les pays de l'Union européenne : Règlement européen EU 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain entrera en vigueur le 31 janvier 2022.

² Cette expression est critiquée parce qu'elle prête à confusion sur la nature des essais de traitements : leur but n'est en effet pas de *soigner* — bien que la participation aux essais puisse avoir des conséquences bénéfiques pour les personnes qui s'y prêtent —, mais de valider une hypothèse (de tolérance ou d'efficacité, notamment). Pour autant, dans certaines situations en cancérologie, la participation aux essais peut offrir une meilleure chance d'effet bénéfique que des traitements usuels peu efficaces ou que l'abstention lorsque qu'il n'existe pas de traitement connu. C'est la raison pour laquelle la participation à un essai clinique peut être proposée, dans certaines situations, comme une option de prise en charge médicale tout à fait pertinente.

³ Le protocole est le plan précis, détaillé étape par étape, des actions à effectuer et des règles propres à l'expérience qui sont à respecter pour la réaliser. Le protocole inclut notamment la formulation de la question à laquelle l'expérience cherche à répondre, la justification scientifique de son intérêt, la détermination du nombre de participants nécessaires et la méthode (statistique, essentiellement) d'analyse des observations.

⁴ Il est rare qu'en cancérologie, les traitements des deux bras soient administrés en double aveugle, sauf pour les essais évaluant un produit adjuvant (c'est-à-dire complémentaire), par exemple un nouvel antiémétique (médicament contre les vomissements) contre un placebo ou le traitement de référence sans étiquette identifiante.

comparer un traitement dont on cherche à évaluer la plus-value médicale, avec un traitement dépassé qu'on n'administre déjà plus. Le renseignement scientifique ne serait d'aucun intérêt. Et les malades se prêtant à l'essai se trouveraient objectivement placés dans la situation désavantageuse d'être exposés, soit à un traitement dont on ne connaît pas l'efficacité — si on teste, c'est qu'on ne sait pas —, soit à un traitement dont on sait qu'il n'est *pas le meilleur connu*. La situation acceptable éthiquement est celle qui expose soit au traitement à l'efficacité inconnue, soit au *meilleur traitement connu*. Elle n'est pas sans risque — le traitement à l'étude se révélera peut-être moins efficace que le traitement standard —, mais au moins est-elle globalement la moins désavantageuse possible.

La saisine du comité conduit à poser la question de savoir ce qu'il doit advenir d'un essai clinique lorsque le comparateur n'est pas ou, en réalité, n'est *plus* le traitement de référence. Le point est d'intérêt dans la mesure où cette situation est susceptible de contrevenir à plusieurs principes fondamentaux de l'éthique de la recherche sur l'être humain et probablement aussi — mais c'est une autre affaire — aux règles juridiques qui les encadre.

Une réalité complexe

Le Comité éthique et cancer a auditionné différents acteurs de la recherche clinique, en particulier des médecins et des représentants de promoteurs⁵ académiques ou d'institutions publiques. Ces acteurs ont reconnu que la question de l'obsolescence du bras comparateur dans les essais cliniques se posait régulièrement et qu'elle devait conduire à ne pas démarrer l'essai prévu ou à l'interrompre. Ces situations posent de nombreuses difficultés et il se produit — probablement rarement, mais certainement — que des essais qui ne devraient pas être lancés le soient ou que des essais qui devraient être interrompus ne le soient pas.

Plusieurs raisons — qui peuvent se cumuler en pratique — peuvent expliquer la formation de telles situations.

- *Le temps long de la recherche*. La conception et la réalisation d'un essai clinique sont une activité de longue haleine, impliquant de nombreuses compétences spécifiques et des ressources importantes. À partir d'une idée initiale, le temps d'élaboration du protocole, d'obtention des financements et des autorisations administratives, d'implication des centres investigateurs, de recrutement et de suivi des patients, de recueil et d'analyse des données peut s'étaler sur plusieurs années.
- *L'évolution continue des connaissances scientifiques et médicales*. Pendant ce

⁵ Le promoteur de recherche est l'institution, académique ou industrielle, qui prend la responsabilité administrative et de financement de la recherche. Le médecin qui réalise la recherche en contact avec les personnes en est l'investigateur ; « l'investigateur principal » est celui qui prend la responsabilité scientifique de la recherche.

temps, la recherche clinique est très active partout dans le monde, en particulier en oncologie. Le portail clinicaltrials.gov recense ainsi plus de 84 500 essais cliniques dans le monde portant sur les cancers⁶. Entre 2013 et 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé en France 2129 essais cliniques concernant l'onco-hématologie⁷. Cette intense activité est à l'origine de progrès thérapeutiques et d'une amélioration constante des connaissances médicales. Les découvertes s'accumulent ; les recommandations de prise en charge des malades évoluent en conséquence et au rythme des avancées.

- *Le recrutement plus ou moins rapide dans les essais.* En fonction des objectifs poursuivis, de la méthodologie adoptée et du nombre de malades requis, le recrutement de volontaires pour un essai nécessite au minimum plusieurs mois, mais bien souvent une à plusieurs années. Ce recrutement peut de surcroît être ralenti par plusieurs facteurs : concurrence d'autres essais portant sur la même pathologie, mauvaise organisation, manque d'engagement de certains centres où la recherche est conduite, etc.

Les délais de mise en œuvre de la recherche clinique dans un contexte par ailleurs très évolutif sont donc susceptibles de frapper d'obsolescence le comparateur d'un essai en cours d'élaboration ou même de réalisation.

Mais l'obsolescence d'un comparateur n'est pas toujours aisée à déterminer en pratique, en raison même de l'incertitude inhérente à la science en mouvement. Les nouvelles connaissances issues de la recherche sont rarement considérées d'emblée comme des données acquises. Des résultats provisoires présentés de manière avancée dans les congrès peuvent être contredits ultérieurement par d'autres études. Des innovations demandent à être discutées ou confirmées. En outre, les progrès thérapeutiques obtenus en oncologie sont rarement des avancées de rupture. Il s'agit plus souvent de progrès incrémentaux, dont l'intérêt immédiat pour la pratique est davantage susceptible d'être débattu par la communauté médicale. L'adoption de nouvelles stratégies de prise en charge issues de la recherche clinique est un processus le plus souvent graduel s'inscrivant dans le temps. Une communication ou une publication ne signifie pas nécessairement que le comparateur d'un essai devient obsolète à l'instant.

Il en va ainsi avec les traitements autorisés dans une indication et dont les essais donnent à penser qu'ils sont prometteurs dans une autre. Une innovation thérapeutique de ce type n'est pas immédiatement accessible à la prescription. Des vérifications, des autorisations

⁶ Site consulté le 23/09/2021 avec pour critère de recherche « cancer ».

⁷ Lapière J, Christen C, Kerouani-Lafaye G et al. Evaluation of Clinical Trials in Onco-haematology: A New Method Based on Risk Analysis and Multidisciplinarity. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 May;55(3):601-611. doi: 10.1007/s43441-020-00256-7. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502745.

médico-administratives et de remboursement par l'assurance maladie doivent être instruites, ce qui peut prendre, en pratique, plusieurs années. Dans l'intervalle, un comparateur dont on se doute qu'il sera dépassé dans un futur plus ou moins proche mais qui garde encore son statut de traitement de référence conserve sa pertinence.

Un contrôle lacunaire des essais après autorisation

Il est clair qu'un essai fondé sur un médicament comparateur (les méthodologistes parlent du « bras contrôle » de l'essai) obsolète ne devrait pas pouvoir passer le double filtre de l'autorisation de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de l'avis favorable d'un Comité de protection des personnes (CPP)⁸. L'ANSM se prononce sur la pertinence scientifique de la recherche (une question futile ou déjà abondamment résolue ne justifie pas un essai clinique) et sur la sécurité des personnes qui s'y prêtent. De son côté, le CPP rend son avis sur le respect de l'éthique, notamment sur les conditions d'information et de recueil du consentement des personnes, ainsi que sur la sauvegarde de leurs droits dans la recherche.

Mais une fois l'essai autorisé, le niveau de contrôle se trouve, pour des raisons pratiques et pour des raisons légales, considérablement réduit. Au point qu'un essai autorisé dont la mise en place effective intervient 12, 18 ou 24 mois plus tard peut voir son bras contrôle devenu tout à fait obsolète sans que rien n'empêche sa réalisation, si ce n'est la volonté des expérimentateurs.

Or, le changement du comparateur dans un essai clinique constitue un changement substantiel au protocole appelant de nouvelles déclarations et autorisations. Un tel changement en cours d'essai est souvent inenvisageable d'un point de vue strictement méthodologique. La tentation existe alors de ne pas interrompre l'essai en cours ou de le lancer malgré tout. La situation est loin d'être exceptionnelle : une étude estime ainsi à 17% la part des médicaments ayant obtenu, aux États-Unis entre 2013 et 2018, une AMM sur la base d'essais cliniques randomisés avec un bras contrôle sous-optimal⁹.

Le système de contrôle des essais après autorisation n'est, en réalité, pas conçu ou dimensionné, à l'heure actuelle, pour faire face à ces situations.

L'ANSM peut demander à tout moment au promoteur des informations complémentaires sur un essai en cours. En cas de risque pour la santé publique ou si elle estime que les conditions de réalisation de l'essai ne sont plus conformes à l'autorisation délivrée, elle peut demander des modifications dans les modalités de réalisation de l'essai, prononcer une suspension suspendre, voir une interdiction. Mais ces interventions post-autorisation

⁸ Voir les articles 4, 7, 8 du Règlement (UE) n° 536/2014 (qui se substituent, au 31 janvier 2022) aux dispositions (très analogues) du code de la santé publique pour d'autres recherches.

⁹ Hilal T, Sonbol MB, Prasad V. Analysis of Control Arm Quality in Randomized Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approval by the US Food and Drug Administration [published correction appears in JAMA Oncol. 2019 Jun 20]. JAMA Oncol. 2019;5(6):887-892. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0167.

sont rares et ne sont déclenchées, en pratique, que lorsqu'un signal lui parvient ou, comme ce fut le cas avec des essais sur les traitements de la Covid-19, lorsque des impératifs de santé publique l'imposent¹⁰.

Le CPP, quant à lui, ne peut légalement pas se saisir lui-même si on lui signale une anomalie dans la conduite d'un essai autorisé. Les textes ne prévoient son intervention que dans le cadre d'une saisine par le promoteur pour examiner une modification substantielle du protocole parallèlement à l'ANSM.

Les groupes coopérateurs¹¹ auditionnés ont indiqué, pour leur part, que tous les essais dont ils assurent la promotion étaient revus régulièrement à l'occasion des réunions de leur conseil d'administration. Pour autant, la pertinence des bras contrôles ne fait pas l'objet d'une évaluation tout à fait systématique lors de ces réunions.

Les essais cliniques de traitements sont souvent – mais cela n'est ni systématique ni obligatoire – dotés d'un comité de surveillance indépendant (CSI). La mission d'un CSI est centrée classiquement sur l'analyse des remontées d'effets indésirables graves inattendus, sur la vérification que la sécurité des participants est constamment maintenue et que l'essai est conduit dans des conditions telles que ses résultats seront scientifiquement crédibles. Le CSI d'un essai a notamment le pouvoir de prescrire une « levée d'insu »¹² en cas d'événement le justifiant, voire de préconiser une suspension de l'essai en amont d'une décision éventuelle des autorités de santé. Un document de recommandation de l'Agence européenne du médicament indique que le CSI peut prendre en considération des résultats issus d'autres essais cliniques, mais il précise que « ces informations externes doivent être évaluées très attentivement et une décision d'arrêter ou de modifier un essai clinique sur des informations externes ne doit être prise que dans des circonstances exceptionnelles »¹³. Les CSI sont mal armés pour vérifier le maintien de la pertinence scientifique des bras contrôles.

En fin de compte, la définition de la conduite à tenir en cas d'obsolescence du bras contrôle d'un essai paraît surtout reposer, à l'heure actuelle, sur le promoteur dont les intérêts – qu'il soit académique ou industriel – peuvent obscurcir le jugement.

¹⁰ Selon les représentants de l'ANSM auditionnés, au cours des 18 premiers mois de la crise, 140 essais cliniques sur la Covid-19 ont été autorisés. Lorsqu'à l'été 2020, les corticoïdes sont devenus le traitement de référence pour la prise en charge des patients présentant une forme sévère de la maladie, l'agence est intervenue auprès de tous les promoteurs des essais pour s'assurer de l'adaptation des protocoles et notamment que tous les patients inclus recevaient bien le traitement de référence par corticoïdes. Deux essais ont fait l'objet de mesure de suspension, les promoteurs concernés ayant refusé de modifier le traitement contrôle et d'administrer des corticoïdes.

¹¹ Les groupes coopérateurs sont des groupements de promoteurs académiques actifs dans une aire thérapeutique. Les Groupes coopérateurs en oncologie (GCO) sont un réseau de groupes coopérateurs spécialisés dans différents cancers.

¹² L'allocation des traitements, soit expérimental, soit témoin, qui est normalement à l'insu de l'investigateur, est dévoilée pour vérifier si c'est le médicament expérimental qui provoque des accidents.

¹³ Guideline on Data Monitoring Committee, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA, juillet 2005. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr.

Des obstacles pour signaler les anomalies

Différents dispositifs et interlocuteurs existent, capables de recueillir le signalement d'anomalies affectant la réalisation d'un essai clinique. L'ANSM comme l'INCa (Institut National du Cancer), dans les échanges qui ont eu lieu avec le comité, indiquent qu'ils répondent systématiquement lorsqu'ils sont saisis de questions ou de signalements sur un essai. Des dispositifs de recueil des alertes – et de protection des lanceurs d'alerte¹⁴ – sont normalement en place dans les organisations publiques ou privées de plus de cinquante salariés, et donc dans les établissements de santé où nombre d'essais sont conduits. Lorsque des faits susceptibles de constituer une infraction pénale (délit ou crime), un signalement peut être adressé directement au procureur de la République¹⁵... Les médias sont aussi une voie possible bien que probablement difficiles à convaincre de relayer le signalement d'un bras contrôle obsolète. En tout état de cause, l'expérience montre que pour le public – et même pour des médecins – ces dispositifs sont mal connus, difficilement accessibles¹⁶ ou disproportionnés.

Les seuls interlocuteurs des personnes concernées par l'essai sont les investigateurs et promoteur dont les coordonnées figurent dans les documents reçus au moment de la signature du consentement, c'est-à-dire les acteurs en cause dans les situations évoquées.

Conclusions

1°) Sur le plan éthique, les situations d'essai avec un comparateur obsolète contreviennent aux principes cardinaux que sont la bienfaisance et le respect des personnes.

Dans l'éthique de la recherche, « bienfaisance » traduit le mot anglais « *beneficence* ». La notion renvoie autant à l'idée de « bien faire » – techniquement, scientifiquement – qu'à celle de « faire le bien ». « *Beneficence* » n'a pas la charge de *charité* que transporte la signification du mot « bienfaisance » dans notre langue. La bienfaisance est le principe qui fonde, dans la conception et la conduite des essais, l'exigence d'un équilibre entre bénéfice escomptable (pour les personnes qui se prêtent à l'essai et pour la collectivité des malades) et risque lié à la participation. Un essai clinique qui porte sur une question qui n'a plus d'intérêt sur le plan médical parce que le comparateur n'a plus de pertinence rompt cet équilibre et ne doit pas être conduit¹⁷.

¹⁴ En France, ces dispositifs sont définis par la loi n°2016-1691 du 9 décembre 2016 relative à la transparence, à la lutte contre la corruption et la modernisation de la vie économique, dite « Sapin 2 »

¹⁵ L'article 40 du code de procédure pénal fait obligation à « toute autorité constituée, tout officier public ou fonctionnaire qui, dans l'exercice de ses fonctions, acquiert la connaissance d'un crime ou d'un délit (...) d'en donner avis sans délai au procureur de la République et de transmettre à ce magistrat tous les renseignements, procès-verbaux et actes qui y sont relatifs ».

¹⁶ Il faut bien connaître le système de contrôle des essais cliniques pour penser seulement à joindre, par exemple l'ANSM. Et à saisir, pour les essais en onco-hématologie, la « Direction Médicale Médicaments 1 — DMM1 » (dont il est sûr par ailleurs qu'elle a à cœur de répondre à tout signalement).

¹⁷ On doit faire observer que la conduite d'un tel essai n'est pas non plus conforme aux règles juridiques et qu'elle est ainsi, par ailleurs, susceptible d'engager la responsabilité pénale du promoteur.

Un tel essai contrevient également au principe de respect des personnes dans leur autonomie. Les personnes qui se prêtent à l'essai ne sont évidemment pas informées qu'elles n'accéderont pas au traitement de référence pour leur maladie à défaut du médicament expérimental, mais à un traitement dépassé. Elles consentent sur la base d'une information préalable lacunaire ou mensongère. Elles ne sont pas mises en état de choisir en connaissance de cause de participer ou de ne pas participer.

2°) Sur le plan pratique, le comité constate que, en cas d'anomalie dans la conduite d'un essai autorisé – l'obsolescence du comparateur en est une –, aucun interlocuteur simple à saisir – et indépendant du promoteur et de l'investigateur – n'est identifiable facilement par les personnes concernées, malade ou médecin.

Voies de solution

Plusieurs dispositions correctrices ont été envisagées avec les professionnels et institutions audités lors du traitement de la saisine.

1°) Les premières portent sur les modalités du contrôle des essais après autorisation.

- *Instaurer une « clause de revoyure »*. Les autorisations d'essais comparatifs de traitements comporteraient une clause obligeant le promoteur à établir un rapport à telle échéance (une année par exemple) après le début de l'essai et permettraient si nécessaire, un réexamen de l'autorisation initiale. Ces rapports seraient adressés à l'ANSM et aux CPP. Il a été relevé que l'instauration d'une telle clause de revoyure posait un problème de faisabilité, les institutions concernées étant déjà saturées par le flux des autorisations initiales à délivrer.
- *Mettre à jour la réglementation*. Les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) sont des décisions réglementaires émanant des autorités de santé (en l'espèce du directeur de l'agence chargée du médicament). Les BPC de recherche en vigueur datent de 2006 ; elles sont assez précises sur les « médicaments expérimentaux » (les médicaments à l'essai), mais presque muettes sur les médicaments témoins et les bras contrôle.
- *Agir sur les missions des comités de surveillance indépendants (CSI)*. Les missions confiées au comité de surveillance indépendant placé, le cas échéant, auprès de l'essai comparatif, sont définies de gré à gré avec le promoteur pour chaque essai. Elles pourraient inclure de s'assurer du maintien de la pertinence et de la crédibilité du bras contrôle, et de mentionner ce point dans les recommandations qu'il produit.

2°) Les secondes portent sur les modalités de signalement des anomalies dans la conduite des essais

- *Créer un point de signalement unique des anomalies dans la conduite des essais autorisés*. Ce point de signalement ou « guichet » unique, avec un numéro de téléphone et une adresse mail uniques, serait chargé de recevoir et de traiter les

signalements concernant les essais cliniques autorisés mais dont la conduite pose problème. *In fine*, l'ANSM, dont la police des essais est l'une des missions, devrait être le destinataire de ces signalements. Un tel dispositif paraît poser, là encore, un problème de moyens. Mais une instance tierce indépendante – associative, typiquement –, pourrait sans doute soulager efficacement l'administration en participant à la gestion de ce numéro unique et en filtrant, en première ligne, les demandes.

- *Communiquer les coordonnées du point de signalement indépendant du promoteur et de l'investigateur sur les documents remis aux personnes qui se prêtent aux essais.* Les coordonnées de ce guichet seraient largement communiquées et notamment, de manière systématique, dans les documents remis aux personnes se prêtant aux essais – à la manière de ce qui est fait en matière de protection des données personnelles, les coordonnées de la CNIL étant toujours notifiées pour offrir un recours.

Recommandations

Sur ces bases, le Comité éthique et cancer émet les recommandations suivantes.

1°) Le Comité éthique et cancer invite l'ANSM et la CNRIPH (Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, qui coordonne l'activité des CPP) à engager une concertation avec les promoteurs – académiques et industriels – sur les mesures devant être prises pour renforcer l'évaluation continue de la pertinence des bras contrôle dans les essais comparatifs de traitements.

2°) Il recommande que les textes réglementaires sur les bonnes pratiques de recherche soient actualisés pour inclure la permanence obligatoire de la pertinence des médicaments témoins utilisés comme comparateurs.

3°) Le Comité éthique et cancer recommande que les coordonnées d'un point de signalement unique, indépendant des promoteurs et investigateurs, soit systématiquement communiquées dans la documentation à l'attention des personnes se prêtant aux essais. Il suggère enfin que les associations soient parties prenantes de la gestion et de l'animation de ce point de signalement.

Pour citer : Comité éthique et cancer, « Essais cliniques en cancérologie : garantir la validité des traitements utilisés comme comparateurs », avis n° 40, janvier 2022.

Mots-clés : essai clinique, traitement comparateur, traitement expérimental, méthodologie, protocole, bras contrôle, recherche, progrès thérapeutique, bonnes pratiques, ANSM, CPP, comité indépendant de surveillance, promoteur, investigateur, lanceur d'alerte, bienfaisance, autonomie

Personnes auditionnées :

- *Dr Nicolas Albin, oncologue et responsable de l'Institut de Cancérologie Daniel Hollard du Groupe Hospitalier Mutualiste (GHM) de Grenoble, conseiller médical et scientifique en onco-hématologie auprès de la Direction en charge de l'évaluation et de la surveillance des médicaments en oncologie et hématologie de l'ANSM*
- *Dr Christophe Bardin, pharmacien et praticien hospitalier, responsable de la pharmacie clinique dans le domaine de la cancérologie et des pathologies du métabolisme à l'hôpital Cochin (Paris). Membre du CPP Ile-de-France 1. Ex-membre de la CNRIPH (Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine). Membre du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale présidé par le Pr A. Fischer*
- *M. Pierre-Henri Bertoye, directeur des Affaires réglementaires, qualité et pharmacovigilance d'Unicancer, président de la CNRIPH*
- *Pr Benjamin Besse, oncologue médical spécialisé en oncologie thoracique, chef du département de Médecine oncologique de Gustave Roussy*
- *Mme Liora Brunel, cheffe du pôle oncologie solide à l'ANSM*
- *Mme Lucie Davenne, évaluateur réglementaire pour les essais cliniques à l'ANSM*
- *Dr Christine Donzel-Raynaud, oncologue thoracique dans le service de pneumologie du Centre Hospitalier d'Argenteuil (95)*
- *Pr Didier Dreyfuss, service de médecine intensive et réanimation, Hôpital Louis Mourier (Colombes), membres de la CNRIPH, responsable du groupe de travail sur l'éthique de la CNRIPH*
- *Mme Claire Dubois, chargée de mission auprès du réseau des Groupes Coopérateurs en Oncologie (CGO) qui réunit 10 groupes coopérateur*
- *Mme Sonia Errard, Direction générale de la Santé (DGS), Bureau de la qualité des pratiques et des recherches biomédicales (PP1)*
- *Mme Laurence Fluckiger, pharmacienne à la Direction des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM*
- *Dr Laeticia Gambotti, responsable du Département recherche clinique de l'INCa*
- *Dr Marie-Line Garcia, responsable médicale-pharmacovigilance au sein du GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie)*
- *Dr Cécile Girault, directrice de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)*
- *Mme Gaëlle Guyader, directrice de la Direction des autorisations à l'ANSM*
- *Dr Claire Labreuveux, directrice de la recherche et du développement chez Unicancer*
- *Dr Anne-Laure Martin, directrice des Data et des partenariats chez Unicancer*
- *Dr Franck Morin, directeur de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)*
- *Mme Iris Pauporté, déléguée à la Recherche à la Ligue nationale contre le cancer*
- *Mme Isabelle Sainte-Marie, directrice-adjointe de la Direction médicale médicaments 1 à l'ANSM*
- *Dr Stéphane Vignot, oncologue à l'Institut de Cancérologie Jean Godinot, conseiller médical innovation auprès de la Direction des autorisations de l'ANSM*
- *Dr Isabelle Yoldjian, directrice de la Direction médicale médicaments 1 à l'ANSM*

Rapporteurs : Philippe Amiel, Michel Ducreux

Groupe de travail : Philippe Amiel, Michel Ducreux, Stéphane Korsia, Marie Lanta, Jean Michon, Catherine Vergely

Le Comité éthique et cancer

Installé en septembre 2008, le Comité éthique et cancer est un dispositif consultatif indépendant de réflexion sur toute question d'ordre éthique en relation avec le cancer. Il peut être saisi à tout moment par toute personne physique ou morale. Le Comité est composé de trente membres, personnalités issues d'horizons variés – professionnels de santé, représentants de malades, anciens malades et proches, chercheurs, juristes, sociologues, philosophes... La Ligue contre le cancer fournit des moyens de fonctionnement au Comité éthique et cancer qui choisit ses thèmes de réflexion et produit ses avis en toute indépendance.

Contact : ethique@ligue-cancer.fr.

Site : <https://ethique-cancer.fr>