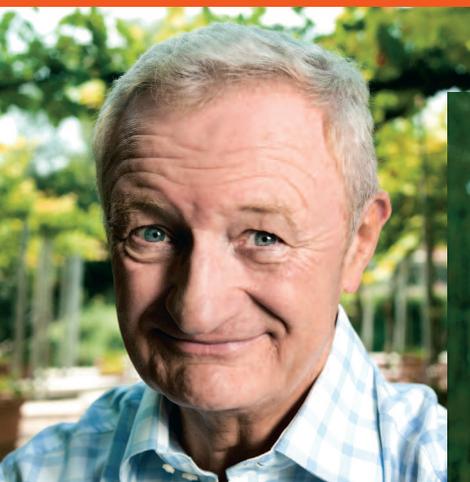




les entreprises
du médicament

Le progrès thérapeutique avance



Bilan 2008

Sommaire

Bilan des avancées thérapeutiques de l'année 2008

Chapitre 1

Le bilan de l'année 2008

Evaluation du progrès thérapeutique : 2001 à 2008 4

Avancées 2008 par aire thérapeutique 4

Chapitre 2

VIH/SIDA. Le progrès thérapeutique continue

L'infection par le VIH en France : une épidémie "relativement" jugulée 6

La révolution des antirétroviraux 6

Le progrès thérapeutique continue : deux nouvelles classes thérapeutiques contre l'infection à VIH en 2008 8

Cerné de tous les côtés, que reste-t-il de la capacité de nuisance du VIH ? 9

CANCER. La France, bien placée dans la lutte contre ce fléau

Le cancer, "une épidémie" mondiale 10

Dans le monde, les taux de survie après cancer diffèrent largement selon les pays et les types de cancers 10

Les patients français ont pu accéder aux traitements les plus innovants contre le cancer 11

L'importance du médicament dans la lutte contre le cancer et l'amélioration de la survie des malades 12

MALADIES CARDIOVASCULAIRES.

Déclin de la mortalité

Le phénomène 14

Les faits chiffrés 14

L'interprétation 16

Conclusion 17

Annexe

Comment l'innovation apportée par le médicament est-elle notée par la Commission de la Transparence ? 18

Comment les avancées thérapeutiques ont-elles été sélectionnées par le Leem ? 18

Bilan des avancées thérapeutiques de l'année 2008

Instauré en 2001, le bilan des avancées thérapeutiques est le rendez-vous annuel des Entreprises du Médicament¹ (Leem) avec les professionnels de santé : médecins, chercheurs, étudiants en médecine, en pharmacie..., mais aussi avec les patients et leurs associations, les journalistes, parties prenantes des progrès réalisés par les industriels du médicament.

Il fait l'inventaire des avancées thérapeutiques de l'année écoulée, ou **ASMR** (acronyme pour **A**mélioration du **S**ervice **M**édical **R**endu), attribuées par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) et figurant sur son site².

Il donne en quelque sorte l'état d'avancement de cet immense chantier qu'est la lutte contre la maladie.



En 2008 :

1. La lutte contre les cancers est restée une priorité majeure de recherche,

avec des innovations dans le traitement des cancers du sang, notamment en cas d'échec ou de résistance aux traitements de première ligne.

2. La lutte contre les maladies infectieuses est revenue au premier plan,

avec des avancées remarquables dans le traitement de l'infection à VIH, puisque deux nouvelles classes thérapeutiques ont vu le jour en 2008. Un espoir pour les 86 000 patients français actuellement pris en charge.

3. La lutte contre les maladies rares n'a pas faibli.

Elle reste une constante des axes de recherche et contribue, année après année, à améliorer la vie de ces quelque 30 millions d'Européens atteints de 7 000 maladies rares différentes.

Une analyse détaillée du bilan 2008 montre que les axes de l'anesthésie/antalgie, de la dermatologie, de la rhumatologie, des maladies cardiovasculaires, des soins palliatifs... n'ont pas été laissés de côté. La lutte contre la maladie se poursuit dans tous les domaines.

1. Les entreprises du médicament implantées en France sont représentées par le Leem (Les Entreprises du Médicament) qui assure la mise en œuvre de leur démarche collective de progrès, de qualité et de valorisation et défend leurs intérêts, notamment dans le cadre conventionnel de la régulation économique du médicament. www.leem.org

2. Ont été retenues les ASMR publiées sur le site de la HAS en 2008 et jusqu'au 17 janvier 2009. La méthodologie adoptée est décrite en annexe, page 18.

Chapitre 1

Le bilan de l'année 2008

31 situations thérapeutiques améliorées, soit :
14 nouveaux produits couvrant **15** indications
16 extensions d'indications couvrant **16** indications

Sur les 30 spécialités pharmaceutiques pour 31 situations thérapeutiques améliorées, 14 sont des nouveaux produits (dont un couvre deux indications³) et 16, des médicaments dont l'indication a été étendue.

● **Par rapport au bilan 2007, le bilan de l'année 2008 fait ressortir un tassement du progrès thérapeutique :**

En effet, 31 situations thérapeutiques ont bénéficié d'améliorations sensibles au cours de l'année 2008, contre 51 en 2007, 58 en 2006 et 48 en 2005.

Le classement des avancées 2008 selon leur ASMR donne la répartition suivante : 2 ASMR I, 5 ASMR II, 3 ASMR III et 21 ASMR IV, soit une baisse significative des ASMR II et III et une augmentation de la catégorie des ASMR IV.

● **En comparaison du bilan 2007, les avancées de l'année 2008 couvrent un éventail plus restreint de champs thérapeutiques : 8 contre 12 en 2007**

3 axes thérapeutiques se répartissent à eux seuls 12 des 14 nouveaux produits 2008 : la cancérologie/ hématologie, l'infectiologie et les maladies rares.

● **A l'instar des années précédentes, l'oncologie apparaît comme le domaine le plus porteur en termes d'innovation :**

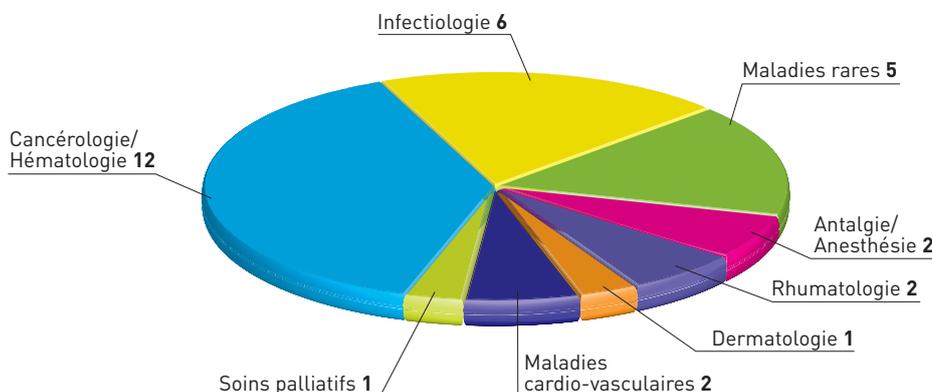
Ce champ thérapeutique se voit attribuer en 2008 tous les ASMR I et II. Un résultat qui n'est guère surprenant, puisque c'est sur ce champ thérapeutique, et en accord avec les priorités de santé publique, que sont focalisés la majeure partie des efforts de recherche de l'industrie pharmaceutique, avec 750 molécules⁴ en phase de développement clinique (I,II,III) en France et dans le monde.

Evaluation du progrès thérapeutique : 2001 à 2008

	NB d'améliorations de situations cliniques	ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV
2008	31	2	5	3	21
2007	51	3	13	20	15
2006	58	4	16	19	19
2005	48	2	12	19	15
2004	52	3	14	18	17
2003	42*	5	6	9	5
2002	55*	8	4	15	15
2001	59	5	19	28	

* le chiffre total inclut les ASMR qualifiées et certaines ASMR non précisées

Avancées 2008 par aire thérapeutique



Source : Leem

3. Se référer au document "Nouveaux médicaments et avancées thérapeutiques 2008, avis publiés sur le site de la HAS" disponible et téléchargeable sur www.leem.org

4. Voir partie II du dossier sur le Cancer.

L'arsenal thérapeutique est de ce fait étendu, recouvrant à la fois molécules chimiques et biologiques et associant ces diverses voies de traitement.

● **2008 signe le retour de l'infectiologie avec 6 situations thérapeutiques améliorées, dont 3 dans le domaine de l'infection à VIH :**

C'est un motif de satisfaction pour la recherche française en infectiologie, dont l'excellence est internationalement reconnue. Ainsi que l'a souligné le Pr Jean-François Delfraissy, Président de l'Agence Nationale de Recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) : *"la France est en très bonne position dans l'étude génomique des maladies infectieuses, grâce au travail des chercheurs, aux récentes possibilités d'analyse et aux grandes cohortes soigneusement suivies"*.

● **Enfin, et c'est le résultat de la mobilisation des industriels aux côtés des associations de patients, les maladies rares ne sont pas oubliées :**

Toutes les voies sont utilisées :

- une molécule utilisée dans le traitement de certaines leucémies permet de soulager les patients atteints de la maladie de Darier-Ferrand ou
- la mise au point de médicaments "orphelins".

Ce bilan en demi-teinte ne signifie pas panne de l'innovation. Le flux de l'innovation n'est pas, par définition, continu :

Il est difficile de prévoir les temps de développement nécessaires pour mettre au point un médicament adapté à un mécanisme d'action spécifique. Ainsi, le mécanisme qui a donné naissance à la nouvelle classe de médicaments contre l'infection à VIH, les inhibiteurs d'intégrase, a été découvert au début des années 1990.

Ainsi, la mise au point des premiers anticorps monoclonaux est intervenue en 1986, mais l'éventail de leurs possibilités n'a vraiment été exploité que dix ans plus tard.



Il s'agit donc de regarder l'innovation thérapeutique dans sa dynamique en prenant en compte les progrès qu'elle a engendrés pour les patients.

C'est dans cette perspective que nous avons choisi d'analyser plus en détail la place du médicament dans les progrès réalisés dans la lutte contre l'infection à VIH, contre le cancer et contre les maladies cardiovasculaires.

L'arsenal thérapeutique disponible en juillet 2007 en oncologie : quelques points clés

- 46 molécules, soit 18,3 % des produits sur le marché (étudiés dans l'étude) sont destinées au cancer du sein.
- Les thérapies biologiques s'adressent surtout aux cancers hématologiques, rénaux et de la peau.
- Les thérapeutiques à large spectre sont privilégiées (56 % des produits sur le marché) : il s'agit par exemple des cytotoxiques.
- L'innovation se trouve surtout au niveau des thérapies ciblées (24 % des produits sur le marché).

Source : Etude Bionest partners. Janvier 2007. "Up or Out in Oncology? Winning pathways for Pharma and Biotech Companies in Oncology".

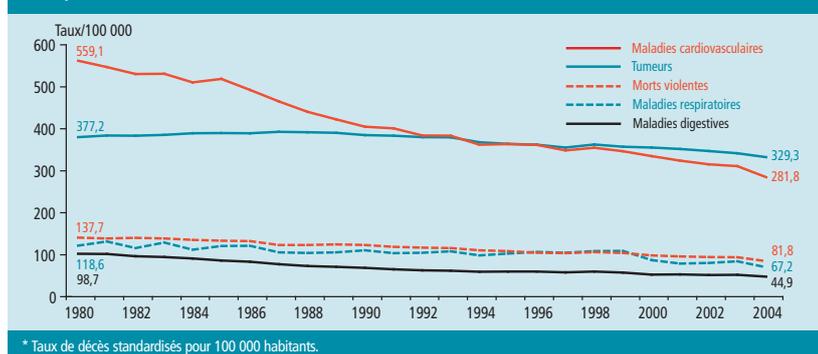
Chapitre 2

VIH/SIDA. Le progrès thérapeutique continue

Entretien avec le Pr Daniel Vittecoq, Responsable de l'Unité des Maladies infectieuses, Hôpital Paul Brousse, Villejuif.

L'infection par le VIH en France : une épidémie "relativement" jugulée

Figure 3 Evolution des taux* de décès par grande catégorie de causes de décès, 1980-2004, France métropolitaine, hommes / *Figure 3 Trends in death rates by main category of causes of death, 1980-2004, Metropolitan France, males*

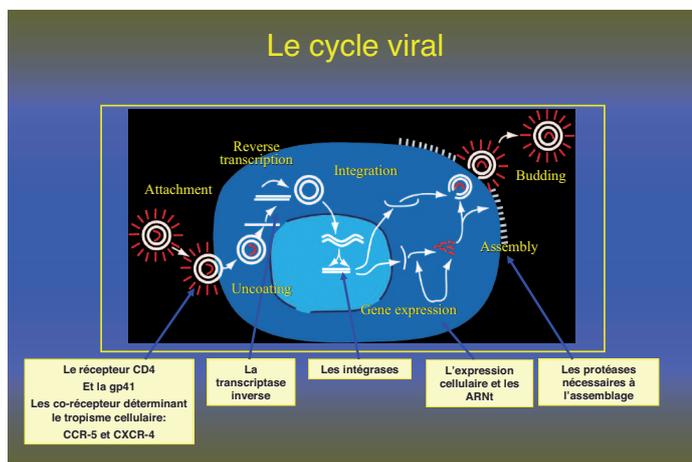


Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire. BEH. 27 novembre 2007. N° 4647.

Selon le rapport YENI¹, "environ 86 000 personnes bénéficient aujourd'hui en France d'une prise en charge au titre de l'infection par le VIH, et ce nombre s'accroît annuellement. 6 300 personnes ont découvert leur séropositivité en 2006". L'épidémie reste donc active en France, même si on observe une baisse sensible de l'incidence² du SIDA et des décès dus à cette pathologie depuis le milieu des années 1990, date de la mise en place des trithérapies.

La révolution des antirétroviraux

Depuis la découverte du rétrovirus du Sida en 1983, l'industrie pharmaceutique s'est mobilisée pour développer des médicaments sûrs et efficaces contre l'infection à VIH.



Source : Pr Daniel Vittecoq. Unité des Maladies infectieuses. Paul Brousse, Villejuif.

Et, aujourd'hui, les médecins disposent de 25 antirétroviraux capables de ralentir la réplication du virus. Le cycle viral du VIH comprend 5 étapes principales qui sont autant de failles dans le mode de réplication du virus ouvrant ainsi aux chercheurs l'opportunité d'intervenir.

• Etape 1 - L'entrée

Le VIH pénètre dans une cellule particulière du système immunitaire le lymphocyte T4. Il choisit de se fixer à ce lymphocyte spécifique (ainsi baptisé car porteur du récepteur CD4), parce qu'il est reconnu par une de ses protéines (la protéine gp41). Deux co-récepteurs, le CCR-5 et le CXCR-4, sont aussi déterminants dans le tropisme du virus à se fixer au lymphocyte T4.

1. Rapport du groupe d'experts 2008 sur la prise en charge médicale des patients infectés par le VIH sous la direction du professeur Patrick YENI. www.sante.gouv.fr

2. En épidémiologie, l'incidence est exprimée en nombre de nouveaux cas par personne-temps. La population à l'étude doit être à risque, c'est-à-dire que ses membres doivent pouvoir contracter la maladie. La notion de personne-temps désigne la durée totale de suivi des individus à risque dans la population étudiée. Par exemple, si 100 personnes à risque ont été étudiées pendant 2 ans, la durée totale de suivi est de 200 personnes-années. Dans le même temps, s'il y a eu 5 nouveaux cas de maladie, le taux d'incidence sera de 5 cas par 200 personnes-années, ou plus simplement de 2,5 cas par 100 personnes-années (ou encore 0,025 cas par personne-année).

• Etape 2 - La libération

Le VIH libère son ARN viral dans le cytoplasme de la cellule. Rappelons que le VIH est un rétrovirus et qu'à ce titre, il est le seul organisme vivant capable de fabriquer de l'ADN à partir d'ARN grâce à une enzyme qui lui est spécifique, la transcriptase inverse, qui réalise cette étape de rétrotranscription.

Une fois dans le cytoplasme du lymphocyte T4, l'ARN du VIH est donc rétrotranscrit en ADN,

• Etape 3 - L'intégration

L'ADN pénètre dans le noyau de la cellule hôte et s'intègre à son génome.

• Etape 4 - L'expression

La transcription de l'ADN en ARN commence. L'ARN produit sert à :

1. Synthétiser des protéines virales :
 - des protéines d'enveloppe, notamment des gp120 qui migrent, puis s'intègrent dans la membrane de la cellule;
 - des protéines de la capsid qui s'attachent à la face interne de la membrane cellulaire ;
2. Constituer le matériel génétique des nouveaux virus en construction.

• Etape 5 - L'assemblage

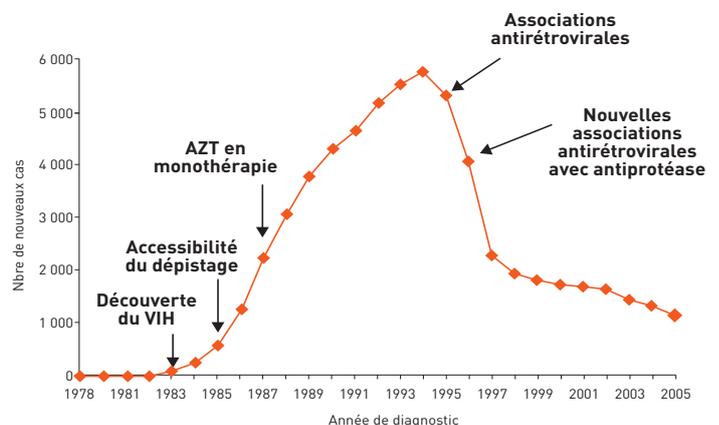
Tous ces éléments se rapprochent les uns des autres. L'ARN s'encapside. Le processus de maturation, piloté par la protéase virale, va durer jusqu'à l'assemblage définitif de la capsid. Le nouveau virion "bourgeonne" et finit par se détacher de la cellule en emportant un fragment de membrane cellulaire avec ses gp-120 incorporées.

A quatre des étapes clés du cycle viral correspondent des classes thérapeutiques de médicaments, mises spécialement au point pour :

1. Empêcher la pénétration du virus : ce sont **les inhibiteurs d'entrée avec les antagonistes du récepteur CCR5 et les inhibiteurs de fusion** ;
2. Empêcher la rétrotranscription ; ce sont **les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ou les inhibiteurs non nucléosidiques et non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** ;
3. Interdire au matériel génétique de s'intégrer dans le génome de la cellule hôte : ce sont **les inhibiteurs de l'intégrase** ;
4. Prévenir l'assemblage : ce sont **les inhibiteurs de protéase (IP)**.

Au total, six classes thérapeutiques sont maintenant à la disposition des patients contaminés par l'infection à VIH et ces six classes thérapeutiques ont vu le jour en moins de 20 ans.

L'AZT, premier antirétroviral administré aux malades du SIDA, n'a été utilisé en monothérapie qu'en 1987. C'est véritablement l'introduction au milieu des années 1990 de traitements fondés sur l'association de molécules appartenant aux trois classes d'antirétroviraux disponibles, les INTI, les INNTI et les inhibiteurs de la protéase, qui a considérablement modifié et amélioré la prise en charge thérapeutique des personnes atteintes par le VIH, ainsi qu'en témoigne le graphique ci-contre :



Source : InVS, cas de sida, données au 31/12/2005.

Le traitement par un seul antirétroviral n'apparaissait pas, en effet, suffisamment efficace pour contrôler la maladie en raison du développement rapide de résistances au traitement par monothérapie.

Des études cliniques ont montré qu'une efficacité durable et majeure ne pouvait être obtenue que par l'association d'au moins trois antirétroviraux.

Les combinaisons les plus courantes associent actuellement 2 INTI + 1 INNTI ou encore 2 INTI + 1 IP avec des résultats très encourageants puisque :

- grâce aux trithérapies, l'espérance de vie des patients infectés³ a augmenté de 13 ans, avec une baisse de la mortalité de près de 40 % ;
- 80 %⁴ des patients pris en charge en France bénéficient d'une trithérapie et les trois quarts d'entre eux ont une charge virale indétectable dans le sang.



Le progrès thérapeutique continue : deux nouvelles classes thérapeutiques contre l'infection à VIH en 2008

Les médicaments de deux nouvelles classes thérapeutiques, les antagonistes du récepteur CCR5 et les inhibiteurs de l'intégrase, ont été mis sur le marché en 2008. Ces nouvelles classes thérapeutiques sont issues de l'exploration des mécanismes d'entrée du virus dans la cellule et d'intégration de son matériel génétique dans le génome de la cellule hôte, le lymphocyte T4.

L'entrée du virus qui comporte trois étapes

- La première est l'attachement du virus, elle correspond à l'interaction de la protéine gp120 – située à la surface de l'enveloppe virale – avec les récepteurs CD-4 à la surface des lymphocytes T4,
- la deuxième implique l'association de la gp120 avec un récepteur le CCR-5 ou le CXCR-4,
- la troisième et dernière étape est la fusion membranaire de la cellule et l'enveloppe virale ; elle implique l'intervention de la gp41, protéine du virus.

La molécule de cette nouvelle classe thérapeutique, les antagonistes du récepteur CCR-5, s'attaque donc à l'une des voies d'entrée du virus dans la cellule, bloquant l'association protéine gp120 et récepteur CCR-5.

L'intégration du matériel génétique du virus dans le génome de la cellule hôte

Le médicament de cette nouvelle classe thérapeutique bloque l'enzyme qui assure l'intégration de l'ADN viral issu de l'ARN viral sous l'effet de la transcriptase inverse, dans l'ADN humain.



3. *The Lancet*. 21 juillet 2008. Professeur Robert Hogg. Centre de recherche sur le sida de Vancouver.
4. Rapport YENI. Ibid.cité.

Cerné de tous les côtés, que reste-t-il de la capacité de nuisance du VIH ?

La recherche d'antirétroviraux contre l'infection à VIH a représenté et représente toujours une part extrêmement active de la recherche des entreprises du médicament. Ainsi que le montre le tableau suivant, chaque année ou presque depuis 1992 a vu la mise à disposition d'un nouvel antirétroviral pour les patients infectés.

Il n'en reste pas moins qu'aujourd'hui, l'épidémie est loin d'être résolue : malgré les progrès réalisés dans le dépistage de la maladie, 17 % des patients⁵ ne sont diagnostiqués qu'à un stade avancé de leur maladie.

Et si les 6 classes de médicaments disponibles ont permis de "chroniciser" la maladie, on ne guérit pas de l'infection à VIH. La recherche se poursuit et particulièrement en France, le pays des derniers prix Nobel de Médecine, Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, récompensés pour leurs travaux sur l'identification du VIH. Des chercheurs français viennent ainsi d'identifier trois régions du génome impliquées dans la réplication du virus et dans la constitution du réservoir viral.

Ainsi que l'a souligné le Pr Jean-François Delfraissy, Président de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) : "la France est en très bonne position dans l'étude génomique des maladies infectieuses, grâce au travail des chercheurs, aux récentes possibilités d'analyse et aux grandes cohortes soigneusement suivies".

De quoi résoudre l'énigme des "HIV controllers", des séropositifs, qui par leur système immunitaire particulièrement développé, semble-t-il, maîtrisent sans thérapie, leur charge virale en-dessous de la limite des 50 copies par litre, soit une charge virale indétectable. Et avoir une charge virale indétectable diminue fortement le risque de développer le sida et de devenir résistant aux traitements.

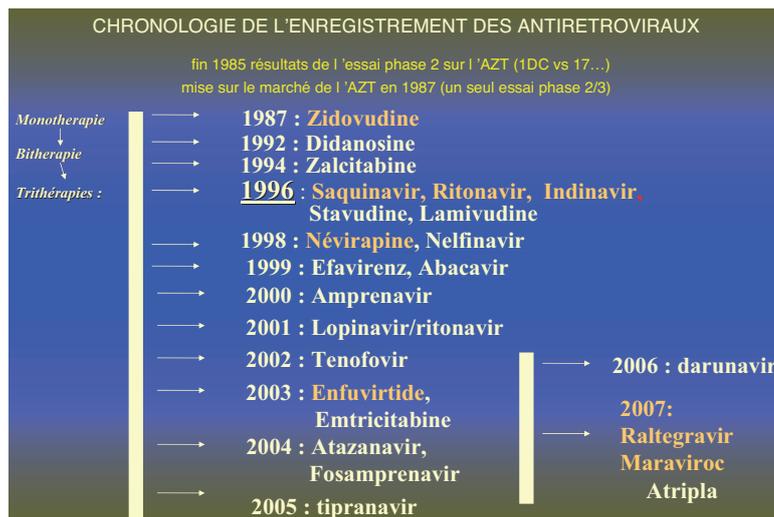
L'intégrase ou la troisième enzyme

La réplication du virus dépend de trois enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Ces enzymes virales sont les cibles des antirétroviraux, et deux classes d'antirétroviraux, les INTI et les IP, ont été utilisées avec succès en trithérapies dès le milieu des années 90.

L'intégrase est l'enzyme qui permet l'insertion du génome viral dans le génome hôte. Ce processus d'intégration permet à la cellule de copier le virus à des milliers d'exemplaires.

L'intégrase est donc une enzyme cruciale dans la réplication du virus, d'autant plus qu'elle ne possède pas d'équivalent cellulaire chez l'homme. L'inhibiteur d'intégrase ne peut donc pas interférer avec un autre processus cellulaire.

L'utilisation d'inhibiteurs de cette enzyme est de plus un moyen de lutter contre l'émergence de souches virales résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et de la protéase utilisés actuellement.



Source : Pr Daniel Vittecoq. Unité des Maladies infectieuses. Paul Brousse, Villejuif.

5. Le Quotidien du médecin. 4 décembre 2008. Bilan 2007 de l'infection à VIH en France ; InVS

CANCER. La France, bien placée dans la lutte contre ce fléau

Entretien avec le Dr Jean-Pierre Armand, Directeur Général, Institut Claudius Regaud à Toulouse

Le cancer, “une épidémie” mondiale

Selon le rapport du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)¹, ce sont 12 millions de nouveaux cas de cancer qui ont été diagnostiqués dans le monde en 2008, tandis que 7 millions de personnes en sont mortes

et que 25 millions de personnes vivaient avec cette maladie, jusqu'à cinq ans après son diagnostic. Et, la poursuite de la croissance et du vieillissement de la population mondiale viendra encore alourdir le fardeau du cancer, puisque les experts du CIRC prévoient qu'à l'horizon 2030, ce seront plus de 26 millions de cas qui seront diagnostiqués chaque année dans le monde.



Selon le Dr Peter Boyle, directeur du CIRC : *“C'est sur les pays à ressources faibles et moyennes que l'impact du fardeau mondial du cancer se fera sentir le plus fortement. Nombre de ces pays ont un budget de santé très limité et sont encore affectés par un fardeau élevé de maladies transmissibles. Les modalités de traitement du cancer sont hors d'atteinte pour des pans entiers de leur population et les thérapies qui pourraient sauver des vies font souvent défaut”.*

Face au poids croissant du cancer dans le monde, les chances de survie des patients s'avèrent très contrastées et semblent dépendre pour une bonne part de l'organisation et du niveau de ressources consacrées au système de santé national.

Dans le monde, les taux de survie après cancer diffèrent largement selon les pays et les types de cancers

C'est ce que vient de démontrer l'étude CONCORD², publiée le 17 juillet dernier dans “The Lancet Oncology”. Cette étude a comparé dans 31 pays, le pourcentage de patients toujours en vie cinq ans après la découverte de leur cancer : 1,9 million d'adultes (de 15 à 99 ans) ont ainsi été suivis à partir des données recueillies auprès de 101 registres du cancer. L'analyse a porté sur les cancers les plus fréquents : sein, prostate, côlon, rectum, diagnostiqués entre 1990 et 1994, avec un suivi des malades jusqu'à la fin de l'année 1999. Les données ont été ajustées afin de tenir compte de la différence des taux de mortalité dans la population générale selon les pays, et des âges.

L'étude permet ainsi de dresser une cartographie inédite de la maladie et de sa prise en charge et apporte pour la première fois la preuve des variations importantes des taux de survie d'un pays à l'autre et selon les cancers.

1. Centre International de Recherche sur le Cancer. World Cancer Report 2008.

2. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), Michel P. Coleman & al., Lancet Oncology 2008; 9:730-756

L'étude CONCORD a été publiée le 17 juillet 2008. Elle a été dirigée par le Pr Michel Coleman, du London school of hygiene and tropical medicine, epidemiology unit (service d'épidémiologie de l'Ecole d'hygiène et de médecine tropicale de Londres).

De manière globale, il apparaît que les meilleurs taux de survie à 5 ans, tous cancers confondus, se trouvent en Amérique du Nord, en Australie, au Japon et en Europe occidentale. A contrario, les taux de survie les plus faibles ont été relevés en Algérie, au Brésil et en Europe de l'Est.

La France possède le meilleur taux de survie à 5 ans pour les cancers colorectaux chez la femme (61,5 %), devant les Etats-Unis (60 %) et le Canada (58,9 %). Chez l'homme, toujours pour le cancer colorectal, la France arrive au 4^e rang mondial avec un taux de survie à 5 ans de 55,6 % précédée par le Japon (61,1 %), les Etats-Unis (58,6 %) et l'Australie (56,7 %).

En ce qui concerne le cancer de la prostate, la France ne se place qu'à la 6^e position mondiale et la 3^e en Europe. Rang à peu près identique pour le cancer du sein, où la France prend la 7^e place mondiale du classement et la 3^e européenne. Pour ces deux pathologies, les écarts entre pays du peloton de tête restent cependant très faibles :

- pour le cancer du sein, les Etats-Unis occupent la première place avec un taux de survie de 83,7 %, suivis du Canada (82,5 %), de la Suède (82 %)... et de la France (79,8 %) ; en revanche, le taux de survie au Brésil est de 60 % ;
- pour le cancer de la prostate, les Etats-Unis, avec 92 % de survivants, arrivent en première position mondiale devant l'Autriche (86,1 %), le Canada (85,1 %)... et la France (73,7 %).



La France occupe ainsi la première place pour le cancer colorectal chez la femme (61,5 %), la 4^e chez l'homme pour ce même cancer (55,6 %), la 6^e pour le cancer de la prostate (73,7 %) et la 7^e pour le cancer du sein (79,8 %).

De bons résultats que l'on peut attribuer en grande partie à l'organisation du système de santé français et aux moyens qui ont été mis en œuvre pour permettre aux patients d'accéder sans discrimination aux traitements les plus innovants.

A noter que l'étude concernant les années 1990/1999, ces bons résultats doivent être imputés aux moyens déployés durant cette période et non aux moyens mis en œuvre ultérieurement, comme les campagnes de dépistage du cancer du sein notamment.

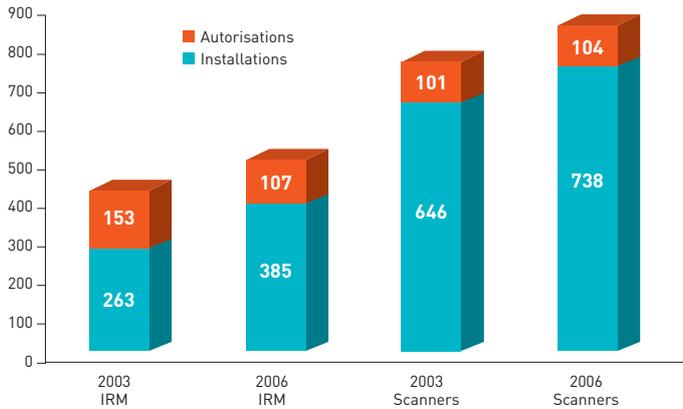
Les patients français ont pu accéder aux traitements les plus innovants contre le cancer

L'organisation du système de santé français fondé sur la solidarité a permis aux patients de bénéficier des progrès thérapeutiques successifs, enregistrés dans le domaine du cancer : premières chimiothérapies, chimiothérapies adjuvantes, anticorps monoclonaux, molécules antiangiogénèse... Un mouvement qui s'est encore accentué, depuis les années 2000, avec la mise en œuvre du Plan Cancer [2003-2007].

Le Plan Cancer a en effet encore facilité l'accès des patients à l'innovation en améliorant l'organisation des soins :

- il a instauré l'égalité d'accès aux médicaments innovants et coûteux (T2A),
- il a structuré les réseaux de cancérologie, les unités d'onco-gériatrie,
- il a établi des protocoles temporaires de traitement,

IRM-Scanners : évolution des installations et autorisations entre le début et la fin du Plan Cancer



Sources : DHOS, Institut National du Cancer.

- il a renforcé la radiothérapie, l'utilisation des scanners, IRM... avec des résultats probants : selon une étude récente du Karolinska Institute³ publiée en 2007, la France est le pays où la rapidité d'accès des patients aux traitements innovants anti-cancéreux est la plus grande.

Il reste difficile d'évaluer précisément ce qui ressort de l'innovation thérapeutique proprement dite de ce qui ressort de l'organisation du système de soins. Cependant, qu'il s'agisse de médicaments anticancéreux ou de médicaments dits "de support", la contribution pharmaceutique à la prise en charge de patients atteints de cancer est indiscutable, voire décisive dans bien des cas.

L'importance du médicament dans la lutte contre le cancer et l'amélioration de la survie des malades

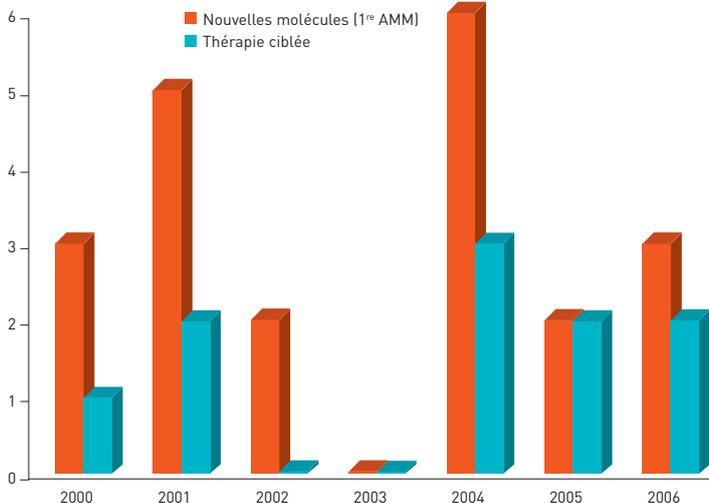
Ces dernières années ont vu apparaître des molécules qui ont révolutionné le traitement de cancers, jusque-là résistants aux traitements disponibles.

Tout a changé depuis le temps où l'on cherchait à travers les protocoles, à appliquer le même traitement à tout le monde, en fonction de la localisation anatomique des tumeurs. Ces traitements agissaient en bloquant la multiplication des cellules cancéreuses, mais ils s'attaquaient aussi à des cellules saines en renouvellement.

Aujourd'hui, grâce à la compréhension de la biologie des tumeurs, un changement conceptuel radical s'est opéré : des traitements sur mesure, adaptés aux caractéristiques moléculaires des tumeurs, se développent : ce sont

les thérapies moléculaires ciblées, qui représentent une grande part des molécules nouvellement mises sur le marché, ainsi que le montre le schéma suivant extrait du dernier rapport de l'InCA.

Evolution du nombre de molécules mises sur le marché (2000-2006)



Sources : DHOS, Institut National du Cancer.

Ces molécules ont une action plus sélective sur les processus moléculaires impliqués dans la transformation cancéreuse. Elles agissent notamment sur les signaux de la différenciation, de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Ces signaux peuvent être situés à l'intérieur des cellules tumorales ou à leur surface (récepteurs). D'autres molécules ciblent les cellules responsables de la fabrication des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur, on parle alors de thérapeutiques anti-angiogéniques, c'est-à-dire anti-vasculaires, comme par exemple, les anti-VEGF.

Une meilleure connaissance de la boîte à outils de la signalétique cellulaire permet d'identifier les récepteurs qui peuvent constituer des cibles thérapeutiques. De nombreuses molécules susceptibles d'agir sur ces récepteurs sont en cours d'évaluation.

Ces thérapeutiques, dirigées plus spécifiquement contre les cellules tumorales, qui peuvent aussi être de petites molécules de type médicament traditionnel, permettent d'améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements. Des tumeurs jusque là inopérables ou réfractaires à la chimiothérapie ont vu leur pronostic s'améliorer de façon spectaculaire.

Le couplage radiothérapie et médicament a permis aussi de prolonger les taux de survie au cancer, notamment dans le cas du cancer du rectum avec l'association concomitante d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie ou encore dans le cas des cancers ORL avec l'association de la radiothérapie et d'un anticorps monoclonal ciblé.

Tous ces progrès thérapeutiques ont permis de prolonger la survie des patients, de chroniciser certains cancers (cancer du rein notamment) et de contenir le plus longtemps possible la survenue de métastases. On est dans une logique de "containment" pour gagner toujours plus de survie en utilisant par toutes les voies possibles, les avancées de la recherche.

Et la recherche en oncologie menée par les entreprises du médicament est extrêmement active : chaque année, ainsi que le montre le bilan des avancées thérapeutiques réalisé par les Entreprises du Médicament, sont mises sur le marché français de nouvelles molécules anticancéreuses : ainsi en 2007, 22 avancées thérapeutiques sur les 51 enregistrées se situaient dans le domaine du cancer, en 2006, 16 sur 58 au total, en 2005, 10 sur 48.

Malgré de nombreux progrès dans sa prévention, son diagnostic et son traitement, le cancer reste une préoccupation majeure de santé publique en France. Il est en effet responsable de 150 000 décès par an dans notre pays et reste la première cause de mortalité prématurée : entre 50 et 64 ans, la moitié des décès est due à un cancer. On ne peut donc que se féliciter de l'annonce d'un second Plan Cancer, qui devrait encore améliorer les stratégies de lutte contre cette pathologie, la survie des patients et asseoir la France dans sa position de "grand pays du traitement du cancer".

La recherche des entreprises du médicament en France et dans le monde

1. Dans le monde :

- 750 molécules en phases de développement clinique (I, II et III)
[Ref : PhRMA avril 2008 http://innovation.org/documents/PhRMA_NM_Cancer0828Pg1.pdf]
- Le cancer est la première aire thérapeutique d'application des biomédicaments : sur 633 biomédicaments en développement clinique, 254 ciblent des cancers
[Ref : PhRMA sept 2008 <http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>]

2. En France :

- 6 entreprises ont des centres de recherche spécialisés dans le cancer
- Dans l'enquête Leem/AEC Partners 2008, sur l'attractivité de la France en recherche clinique, l'onco-hématologie représente 39 % de l'ensemble des études de phases II et III, soit 156 études, 814 centres et 5 087 patients.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES. Déclin de la mortalité

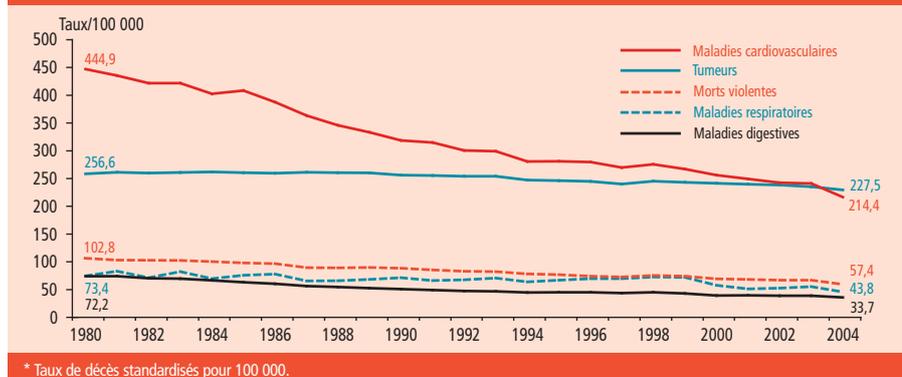
par le Pr Alain Castaigne, Directeur médical et scientifique, AstraZeneca

Le phénomène

Dans les pays de l'Ouest de l'Europe et notamment en France (ainsi que le montre le schéma ci-dessous), en Amérique du Nord et en Australie, on a observé une diminution rapide de la morbi-mortalité coronaire au cours des 30 dernières années. Ce déclin explique en grande partie l'allongement de l'espérance de vie dans ces pays.

En revanche, une tendance opposée est observée en Europe de l'Est et en Russie ; elle est accompagnée d'un raccourcissement de l'espérance de vie chez les hommes.

Figure 2 Evolution des taux* de décès par grande catégorie de causes de décès, 1980-2004, France métropolitaine, deux sexes / Figure 2 Trends in death rates by main category of causes of death, 1980-2004, Metropolitan France, both sexes



Source : InVS. BEH 18 septembre 2007.

Dans des pays comme la Chine, l'Inde, les pays du Maghreb, l'accès à une alimentation plus riche en lipides (pour certaines couches de la population) et l'accès plus libre au tabac, a entraîné une augmentation rapide de la morbi-mortalité de cause coronaire ; mais dans le même temps et dans les mêmes pays, d'autres causes de mortalité ont régressé ce qui explique que, dans ces pays, l'espérance de vie augmente.

Ces tendances sont analysées périodiquement par les experts de l'OMS¹.

En terme d'investissement et de Santé Publique, il peut être intéressant d'étudier les causes de la diminution de la mortalité coronaire dans des pays comparables au notre. Il est également important de se demander si on est arrivé à un point bas, à partir duquel la mortalité coronaire pourrait remonter sous l'influence de l'arrivée d'autres facteurs de risque.

La grande discussion est de savoir ce qui revient aux méthodes préventives avant le premier accident coronaire et ce qui revient à une amélioration du traitement de la phase aiguë des accidents coronaires ou cérébraux et enfin de déterminer la place de la prévention secondaire. Cette question est rendue difficile par l'occurrence quasi simultanée de nombreux progrès médicaux.

Les faits chiffrés

La méthode, la plus souvent employée est une modélisation de l'effet des différentes thérapeutiques. Toutes les modélisations sont critiquables, mais elles valent

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT and Murray CJL Global and regional burden of disease and risk factors, 2001 : systematic analysis of population health data Lancet 2006 ; 367:1747-57

mieux que la simple addition des effets observés dans des essais thérapeutiques qui ont évalué dans des conditions optimales (qu'on ne saurait extrapoler à la "vraie vie"), les effets de diverses thérapeutiques. Une méta analyse des données concernant les effets de la cessation du tabac chez les coronariens fait apparaître une réduction de mortalité de 36 %². De même l'étude HPS permet d'évaluer que les coronariens qui suivent assidûment un traitement par la Simvastatine 40mg ont une diminution de mortalité de près de 20 %³. L'addition simple de ces deux mesures ne peut pas être faite à l'échelle des populations car ce n'est pas 100 % des coronariens qui arrêtent de fumer et la prescription suivie de statine ne concerne qu'une partie des coronariens.



La méthode, la plus utilisée dans la littérature, est dénommée méthode IMPACT. L'une des premières publications utilisant cette technique a concerné les Anglais et les Gallois⁴. Entre 1981 et 2000, la mortalité cardiovasculaire ajustée sur l'âge a diminué de 62 % chez les hommes et de 45 % chez les femmes. Cela représente, à âge donné, 70 000 décès en moins en 2000 par rapport à 1981. Le modèle utilisé permet d'attribuer 58 % de cette réduction de mortalité aux thérapeutiques préventives du premier accident. Le phénomène majeur est celui de la réduction du tabagisme qui explique à lui seul 48 % des décès évités ; la part attribuable au traitement de l'HTA et des dyslipidémies n'est que de 10 et 10 % respectivement. Le total de ces trois mesures préventives fait plus que 58 %, mais une part du bénéfice a été perdue par l'augmentation simultanée du diabète et de l'excès pondéral. Dans cette étude, 42 % de la réduction de mortalité est attribuée au traitement des patients ayant eu leur premier accident, avec 14 % pour les méthodes de prévention secondaire, 13 % pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et 8 % pour le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.



La même étude, conduite avec les mêmes méthodes aux USA⁵, entre 1980 et 2000, a montré un nombre de décès évités de près de 350 000, mais les explications sont sensiblement différentes. Dans ce pays, 50 % de la réduction de mortalité est attribuée au traitement des facteurs de risque de l'athérosclérose et 50 % au traitement des malades ayant eu un premier accident. Les grandes différences avec l'étude précédente sont, que près d'un quart de la réduction de mortalité est attribuée au traitement de la phase aiguë des accidents coronaires ; dans ce pays et pendant cette période, la diminution du tabagisme n'explique que 12 % de la réduction de mortalité alors que le traitement de l'HTA explique 20 % et celui des dyslipidémies 24 % de cette diminution de mortalité.

Ces différences apparentes entre les deux études montrent la différence entre les deux états sanitaires pendant les périodes considérées. Aux Etats-Unis,

2. Critchley JA, Capewell S Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease : A Systematic Review. JAMA ; 2003; 290: 86-97

3. Heart Protection Study collaborative group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals : a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22

4. Unal B, Critchley JA and Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. Circulation 2004 ; 109: 1101-7

5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007; 356: 2388-98.

la diminution du tabagisme a débuté bien avant 1980, la prescription d'antihypertenseurs et de statines a été rapidement importante et l'équipement en unités de soins intensifs pour coronariens est très supérieur à celui du Royaume-Uni.

Les auteurs de cette deuxième étude ont repris les différentes études faites avec le même modèle sur ce sujet. Cette analyse montre, que plus on avance dans le temps et plus l'impact du traitement des coronariens et des insuffisants cardiaques est important pour expliquer la diminution de mortalité. Inversement, plus un facteur de risque a une prévalence élevée dans un pays donné et plus le bénéfice en terme de réduction de mortalité est expliqué par l'action sur ce facteur de risque.



L'interprétation

Malgré toutes les réserves méthodologiques, la diminution et l'ampleur de cette diminution de la mortalité cardiovasculaire est indiscutable.

De façon non surprenante, divers progrès ont concouru à ce phénomène.

Le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde est une belle illustration d'un défi de santé publique bien relevé par la médecine : la démonstration de l'efficacité des thrombolytiques et des dilatations coronaires ayant été faite, se posait la question de la dissémination de ce progrès. Dans un pays comme la France,

ce sont plus de 50 % des infarctus du myocarde qui bénéficient d'une thérapeutique de revascularisation ; cette proportion est également observée aux Etats-Unis. L'autre progrès thérapeutique d'envergure a été celui permis par les traitements qui ralentissent la progression de l'insuffisance cardiaque ; les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêtabloquants, le candesartan, la spironolactone ont permis d'offrir une palette de produits utiles aux insuffisants cardiaques et de faire passer la mortalité à 5 ans de 50 à 25 %.

Mais le plus grand progrès accompli l'a été dans le domaine de la prévention. La lutte contre le tabagisme est le seul exemple dans lequel des moyens législatifs coercitifs ont été employés avec succès. En Ecosse où une législation interdisant le tabagisme dans les lieux publics a été mise en place en mars 2006, on a observé une diminution des admissions pour syndrome coronaire aigu de 17 % d'une année sur l'autre ; pendant le même temps, en Angleterre où la loi n'a pas été adoptée, la diminution n'a été que de 4 %. Le point le plus intéressant est qu'un tiers des hospitalisations évitées l'ont été chez des fumeurs et deux tiers chez des non-fumeurs⁶. C'est probablement l'une des plus convaincantes démonstrations des dangers du tabagisme passif.

La lutte contre l'hypertension artérielle et l'abaissement du LDL-cholestérol par les statines ont été les deux autres grands progrès de ces 20 dernières années ; une dispute conceptuelle existe entre ceux qui pensent que plus tôt on commence le traitement et mieux cela vaut. On pourrait imaginer qu'une diminution généralisée à l'échelle d'un pays du LDL-cholestérol pourrait avoir une influence sur le développement de l'athérosclérose, mais ceci reste à démontrer. De même, l'absence d'un seuil de pression artérielle à partir duquel

6. Pell JP, Haw S, Cobbe S et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for Acute Coronary Syndrome . *N Engl J Med* 2008 ; 359: 482-91

l'abaissement de la pression artérielle perdrait son utilité, est difficile à appliquer en pratique. A défaut d'avoir une population ayant 110/70mmHg de pression artérielle et 1g/l de LDL-cholestérol moyen, on ne peut que constater que le mouvement vers ces objectifs a été bénéfique aux sujets les plus à risque, comme les diabétiques ou les coronariens par exemple.

En pratique, la vraie question d'aujourd'hui est de savoir si cette diminution de mortalité a atteint son point le plus bas malgré les efforts continus faits par le système de soin. En effet, la prévalence de la surcharge pondérale et du diabète augmente en France comme dans de nombreux pays. Les experts américains ont calculé que la prévalence de l'obésité dans leur pays va amener à une diminution de l'espérance de vie à terme⁷. De même, les diabétiques ont bénéficié de la décroissance de la mortalité de cause coronaire au cours des 20 dernières années mais gardent une mortalité double de celle des non-diabétiques⁸. Ces deux phénomènes conjoints pourraient avoir pour conséquence une stabilisation, voire une remontée de la mortalité de cause coronaire du fait du diabète et de la mortalité toute cause, du fait des multiples complications liées à l'obésité.

L'autre question est celle de la diffusion des cardiopathies liées à l'athérosclérose et à l'hypertension artérielle à l'échelle de la planète. En 2001 les experts de l'OMS ont dénombré 2 millions de décès de cause coronaire et cérébrale dans les pays à haut niveau de revenu et 10 millions dans les pays à plus bas niveau de revenu. Le calcul fait par l'OMS des ratios coût/efficacité de mesures médicamenteuses incluant des antihypertenseurs et des statines à faible coût, montre que des mesures préventives simples seraient coût/efficace dans la plupart des pays du monde.



Conclusion



La diminution de la mortalité cardiovasculaire au cours des trente dernières années a été un phénomène épidémiologique considérable.

Ce phénomène a été permis par une série de progrès thérapeutiques et par leur diffusion de plus en plus large à l'échelle des pays ayant les plus hauts niveaux de revenus.

La diffusion de l'athérosclérose vers l'ensemble des pays qui atteignent un niveau de suffisance alimentaire pose des questions de santé publique probablement plus aisées à résoudre que celles liées aux maladies infectieuses telles que le paludisme ou l'infection à VIH.

7. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st Century. *N Engl J Med* 2005 ; 352:1138-46

8. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease with diabetes mellitus : cohort study. *BMJ* 2008; 337: 99-102

Comment l'innovation apportée par le médicament est-elle notée par la Commission de la Transparence ?

ASMR* (Amélioration du Service Médical Rendu) et progrès thérapeutique

La Commission de la Transparence est chargée de quantifier le progrès thérapeutique résultant de l'utilisation d'un médicament au travers de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

La Commission attribue au médicament évalué l'un des cinq niveaux d'ASMR :

- I : Progrès thérapeutique majeur
- II : Progrès important
- III : Progrès modéré
- IV : Progrès minime
- V : Absence de progrès

Les médicaments qui n'apportent pas de progrès (ASMR V) ne peuvent être admis au remboursement que s'ils induisent des économies pour l'assurance maladie. Une ASMR peut être attribuée à un médicament dans une indication restreinte de l'AMM ou pour une population particulière de patients chez lesquels le progrès a été déterminé et qui sont les plus susceptibles d'en bénéficier. L'ASMR participe à la valorisation économique du progrès thérapeutique puisqu'elle est prise en compte par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) chargé de fixer les prix des médicaments.

L'ASMR est à différencier du SMR (Service Médical Rendu)**

Le SMR prend en compte :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- l'intérêt pour la santé publique du médicament.

Le SMR est qualifié de majeur ou important, modéré, faible, insuffisant pour justifier le remboursement.

Comment les avancées thérapeutiques ont-elles été sélectionnées par le Leem ?

Les avancées thérapeutiques ont toutes été publiées sur le site de la HAS entre le 18 janvier 2008 et le 17 janvier 2009. Seules les ASMR I à IV ont été sélectionnées. La comptabilisation des ASMR a été faite par indication et non pas par produit.

* Source : lettre HAS. N° 2. mai/juin 2006. www.has-sante.fr

** Source : Règlement Intérieur de la Commission de la Transparence du 22 juin 2005 modifié les 20 juillet et 19 octobre 2005, les 18 janvier, 29 mars, 10 mai, 19 juillet 4 octobre 2006 et le 2 juillet 2008 www.has-sante.fr. Code de la Sécurité Sociale – Article R.163-10 et suivants.

Pour consulter ou télécharger
cette publication, rendez-vous sur

www.leem.org

ou

www.le-medicament-parlons-en.com

Pour consulter la vidéo de l'événement,
rendez-vous sur

www.leem-media.com



les entreprises
du médicament

Leem - Les Entreprises du Médicament
88, rue de la Faisanderie - 75782 Paris Cedex 16
Tél. 01 45 03 88 88 - Fax 01 45 04 47 71
www.leem.org - www.le-medicament-parlons-en.com