

---

# Matinée d'étude Cancer

## Actes

---

## Édito



L'heure est à l'ambition en oncologie, avec deux actions à visée 2030 annoncées en février 2021. D'une part, le plan cancer européen (*Europe's beating cancer plan*) de la Commission européenne et, d'autre part, la stratégie décennale de lutte contre les cancers. Cette dernière, présentée par la Présidence de la république, se décline sur une période de 10 ans (2021-2030), traduisant ainsi une volonté d'engagement sur la durée et dispose d'un financement beaucoup plus élevé que précédemment, de 1,74 Md€ sur 5 ans. Des enjeux de recherche aux enjeux de société, elle définit 4 priorités — améliorer la prévention, limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous— avec pour chacune d'elles des objectifs chiffrés et concrets. Parmi eux, la réduction de 60 000 cas par an du nombre de cancers évitables à l'horizon 2040 ou encore la réalisation d'1 million de dépistages supplémentaires d'ici 2025.

## Pour une co-construction en oncologie

Les entreprises du médicament estiment que si la stratégie offre une vision de long-terme en phase avec la temporalité de la recherche exploratoire, elle devra toutefois être complétée par une déclinaison en axes prioritaires à piloter sur des temporalités plus courtes. Ce découpage devrait assurer une mise en œuvre, un suivi et une évaluation dynamique des actions prioritaires ainsi que l'intégration de nouveaux sujets. Le Leem souhaite participer à la mise en œuvre opérationnelle des priorités de la stratégie en proposant des plans d'actions sur des phases de 18 mois. Il est essentiel que ces derniers s'articulent avec le plan européen de lutte contre les cancers pour permettre à la France d'affirmer son leadership européen en matière de lutte contre le cancer via le partage de l'expérience acquise par ses Plans antérieurs.

La Matinée d'étude Cancer a pour objectif de réunir les différentes parties prenantes afin de proposer une déclinaison et d'en discuter. Le Leem y présentera ses travaux préliminaires et espère ainsi contribuer à la création d'une véritable dynamique de travail collective.

**Christian Deleuze**

(Sanofi Genzyme, Président de la commission Recherche & Innovation du Leem)

# Sommaire

**Introduction** **5**  
*« Soigner tôt, soigner vite, soigner mieux, soigner équitablement »*

## 1. Médecine de précision : équité d'accès aux tests moléculaires

Benchmark européen : modèles d'accès aux tests moléculaires **7**

■ **Table ronde** **9**

## 2. Parcours de soins : réduction des points de rupture

Étude « Ruptures dans le parcours de soins et difficultés rencontrées en oncologie » **17**

■ **Table ronde** **18**

## 3. Recherche clinique : évolution des phases précoces

Travaux partagés **23**

■ **Table ronde** **24**

## 4. Accès et évaluation : prise en compte des spécificités de l'oncologie

Key note : la prise en charge des médicaments en Europe **31**

■ **Table ronde** **34**

**Conclusion & perspectives de travail** **39**



**SOIGNER TÔT,  
SOIGNER VITE,  
SOIGNER MIEUX,  
SOIGNER  
ÉQUITABLEMENT**



#### COMITÉ CANCER

**BARUE Vanessa** (TAKEDA)  
**BEDIN Arnaud** (BOEHRINGER INGELHEIM)  
**BENAROCHE Sandrine** (PFIZER)  
**BENDAHDANE Belguendouz** (ROCHE)  
**BIZALION Margaux** (EUSA PHARMA)  
**BORDON-PALLIER Florence** (SANOFI)  
**BOUDIAF Lamia** (NOVARTIS)  
**CAMARA Aissata** (BRISTOL-MYERS SQUIBB)  
**DAUBECH Gabriel** (ASTRAZENECA)  
**DE OLIVEIRA Laurence** (IPSEN)  
**DECKER Quentin** (MSD)  
**DECROIX GUILLOUX Laëtitia** (JANSSEN-CILAG)  
**DESJARDINS Patricia** (INCYTE BIOSCIENCES)  
**FIQUET Béatrice** (AMGEN)

**GALAUP PACI Ariane** (LEEM)  
**JACQUOT Philippe** (TAKEDA)  
**KRULIK Jérôme** (PFIZER)  
**LECUYER Aurélie** (DAIICHI SANKYO)  
**MARGAROT Marion** (BRISTOL-MYERS SQUIBB)  
**NICOLAS Marie-Pierre** (BAYER)  
**PAGNIEZ Astrid** (NOVARTIS)  
**ROLLY Nicolas** (PIERRE FABRE)  
**ROUSSEL Claire** (ABBVIE)  
**SANA Claudine** (MERCK)  
**TESSIER Christophe** (GLAXO SMITH KLINE)  
**VIGIER Dana** (ASTRAZENECA)  
**WENCKER Ingrid** (NORGINE)

# Introduction

---

PAR DANA VIGIER, ASTRAZENECA, PRÉSIDENTE DU COMITÉ CANCER DU LEEM



Je tiens à remercier le comité Cancer du Leem qui regroupe une vingtaine d'entreprises du médicament impliquées dans l'oncologie et qui a réuni aujourd'hui de nombreux acteurs de l'oncologie en France. La vraie question c'est pourquoi? Parce que nous voulons tous la même chose : nous voulons soigner plus tôt (dépister plus et mieux), soigner plus vite (avec un accès plus rapide pour les patients), soigner mieux, de façon plus précise et personnalisée, soigner plus équitablement. Cette opportunité historique de la stratégie décennale impose que nous puissions avoir une concertation avec l'ensemble des acteurs car les défis restent nombreux.

Pour proposer des actions concrètes de la stratégie décennale pouvant être mises en œuvre rapidement et s'entourer des «voix qui comptent» dès le départ, le comité, après sollicitation des experts et des parties prenantes, a identifié **quatre sujets prioritaires** pour les entreprises du médicament :

- ▶ **Médecine de précision** : équité d'accès aux actes innovants
- ▶ **Parcours de soins** : réduction des points de rupture
- ▶ **Recherche clinique** : évolution des phases précoces
- ▶ **Accès et évaluation** : prise en compte des spécificités de l'oncologie

Des groupes de travail ont été formés pour chaque sujet prioritaire et ont avancé en 5 étapes.

1. Enquête auprès du comité Cancer sur les enjeux prioritaires.
2. Bibliographie (rapports, textes réglementaires, études, articles...) : description du « TO ».
3. Benchmark international (filiales EU, EFPIA...) et sélection de modèles inspirants.
4. Entretiens d'experts et recueil des attentes des parties prenantes (questionnaires, grille d'entretien, analyse des réseaux sociaux...).
5. Propositions d'actions concrètes avec les parties prenantes : co-construction de solutions.

Lors de cette Matinée d'étude Cancer, les groupes de travail présentent les résultats de leurs travaux et discutent des propositions et actions à venir avec différentes parties prenantes, autour de quatre tables rondes. Le présent document de synthèse rend compte des échanges et permet de partager les conclusions et les prochaines étapes.



# 01

## Médecine de précision : équité d'accès aux tests moléculaires



# Benchmark européen : modèles d'accès aux tests moléculaires

PAR LAMIA BOUDIAF (NOVARTIS, COMITÉ CANCER DU LEEM)



La médecine de précision a transformé la prise en charge de certains types de cancers, non plus définis par un organe mais par des caractéristiques génétiques. Elle transforme donc le parcours du patient et pose un certain nombre de défis au système de soins.

Cette prise en charge personnalisée dépend d'un ou plusieurs tests visant à mieux connaître la séquence génomique de la tumeur, de poser des diagnostics, de prédire ou surveiller la progression de la maladie, et d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre à des traitements ciblés.

En pratique, la mise en place d'une thérapie ciblée dépend de la possibilité d'avoir accès à un ou plusieurs tests qui permettent de mieux connaître les caractéristiques de la tumeur. La France a été à la pointe de la médecine de précision en mettant en place 28 plateformes de biologie moléculaire dans lesquelles elle a investi massivement. Ces plateformes ont été soutenues et structurées par l'INCa et la DGOS. Cependant, les méca-

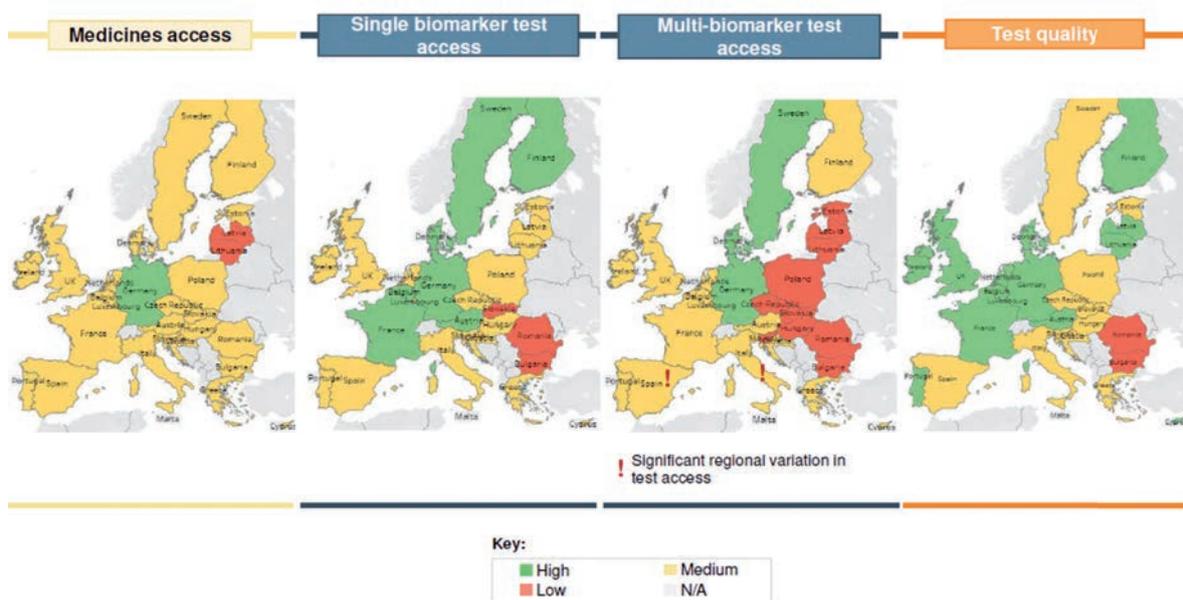
nismes d'accès et de remboursement sont complexes et posent la question de l'égalité d'accès sur le territoire pour les patients atteints de cancers.

Le groupe de travail du comité Cancer a réalisé un benchmark européen via un questionnaire soumis aux filiales de plusieurs entreprises du médicament membres du comité Cancer, basées dans les principaux pays européens compétiteurs de la France en matière d'oncologie. L'objectif du benchmark — qui compare les modalités de prise en charge des tests moléculaires, la sélection des tests financés, l'articulation avec une molécule dans une indication, le cas des tests innovants — est d'identifier les forces et les difficultés du modèle français actuel, et de définir les axes d'amélioration possibles.

En complément du questionnaire, plusieurs entretiens ont été conduits avec des responsables de plateforme moléculaire. Enfin, l'analyse de plusieurs publications et rapports a permis de compléter cette étude<sup>(1)</sup>.

(1) « Évaluation du 3<sup>e</sup> plan Cancer 2014-2019 » de l'IGAS-IGéSR ; contribution d'Unicancer à la stratégie décennale Cancer ; « *Unlocking the potential of precise medicine in Europe* » de l'EFPIA ; « *Inequity in access to personalized medicine in France* » SK Nzale et al. Plos One, 2020)

## État des lieux de l'accès aux tests moléculaires au sein de l'UE



Note: Medicines access scores derived from the total number of reimbursed precision medicines per country; both single biomarker and multi-biomarker test access scores are composite scores of lab access, time for which given test has been available, test availability, percentage public reimbursement of testing, and order rates; Test quality is a combined score of EQA participation, ISO accreditation, and turnaround time (for both single biomarker and multi-biomarker tests)  
Source: ION Path / EFPIA Lab manager survey (2020); L.E.K. research and analysis

## LES PISTES DE RÉFLEXION DU LEEM

### QUESTIONS

- Comment adapter le financement de tous les tests moléculaires (utilisés en routine et innovants) à l'évolution des besoins et garantir l'égalité d'accès des patients à travers le territoire ?
- Comment dynamiser le flux des tests pris en charge (NABM, liste complémentaire, RIHN) en écoulant le « stock » et modifiant les modalités d'inscription ?

- ➔ **Inscription automatique au régime général** dans l'indication liée au remboursement d'une thérapie ciblée (médicament associé à un acte).
- ➔ **Horizon scanning** : anticiper le besoin. Cela donne la possibilité aux laboratoires (médicament et non médicament) de porter à la connaissance des autorités de santé le besoin de prise en charge d'un nouveau test.
- ➔ **Partage de données** : réorganiser le recueil des données par une mutualisation et la collaboration des interlocuteurs (public/privé), et abandonner le recueil seul de données par les centres hospitaliers (actuellement en vigueur dans le cadre du RIHN).

# Table ronde

## LES INTERVENANTS



**Michel Lauzzana**  
(Député Lot-et-Garonne et co-président du groupe d'étude Cancer à l'Assemblée nationale)



**Jean-Louis Merlin**  
(Institut de cancérologie de Lorraine)



**Sophie Le Ricousse**  
(INCa)



**Cédric Carbonneil**  
(HAS)



**Lamia Boudiaf**  
(Novartis, Comité Cancer du Leem)



### Michel Lauzzana

Les connaissances augmentent très vite en cancérologie à tous les niveaux. Par exemple, le récent séquençage génomique sert au diagnostic certes, mais également à la surveillance, à la prédiction de réponse aux traitements... En France, nous ne partons pas de rien car, grâce à l'INCa, nous avons 28 plateformes aptes à réaliser du séquençage. Mais le financement bloque notamment car nous sommes sur une enveloppe, le RIHN, bloquée depuis 2015 et pas du tout adaptée à l'évolution. En pratique, les tests ne sont pas pris en charge de la même façon entre les hôpitaux.

**Il y a urgence à augmenter l'enveloppe RIHN**, d'autant plus que le séquençage sera de plus en plus large. Mais ce n'est que la première réponse. **La médecine de précision va demander une adaptation de nos structures** qui sont lourdes et chronophages (il faut 4, voire 5 ans, pour intégrer la nomenclature habituelle). Il faut

envisager d'autres mécanismes beaucoup plus rapides pour s'adapter à cette explosion de connaissances, à la fois sur les médicaments et sur la génomique.



### Jean-Louis Merlin

Comme l'a expliqué Michel Lauzzana, une partie de la tarification des tests moléculaires est liée à une enveloppe contrainte depuis 2015. La prise en charge n'est pas la même si l'acte est facturé à une structure extérieure ou si l'acte est réalisé en interne. Si l'acte est réalisé à l'extérieur, il sera payé par l'hôpital mais cet hôpital lui-même ne sera couvert par la DGOS qu'à hauteur d'environ 50 %.

**Il y a une perte financière pour chaque acte de biologie moléculaire réalisé.**

Par exemple, un séquençage standard est facturé autour de 900 euros lorsqu'il est réalisé pour un établissement extérieur à celui qui héberge la plateforme.



Cet établissement ne sera couvert qu'à hauteur de 450 euros. À chaque fois, une plateforme comme la mienne doit jongler entre ce qui est fait pour un établissement extérieur et les actes faits en interne, pour trouver un équilibre.

Il s'agit d'une prestation de services que nous avons l'habitude de faire lors de la création des plateformes et nous avons un monopole d'exercice dans cette activité. La situation s'est complexifiée récemment avec l'ouverture de l'activité de biologie moléculaire diagnostique à des plateformes privées. Pour la plateforme de Lorraine, nous pouvons estimer une perte de 15 à 20% d'activité pour l'extérieur, ce qui rend difficile le maintien de l'équilibre financier de la plateforme. Cela se traduit aussi par des capacités d'innovation qui vont être amoindries, de développement des nouveaux actes... C'est une situation qui est difficile à gérer. Les actes de biologie moléculaire diagnostique remontent à 2009 avec les premières AMM des thérapies ciblées. Nous sommes en 2021 et le système n'est toujours pas performant. Nous étions très en avance, et cela avait été souligné par des grandes revues scientifiques, mais nous prenons maintenant du retard par un système financier compliqué.

Un autre point important est que, selon l'instruction de la DGOS sur laquelle on se base encore actuellement, les remboursements ne peuvent être faits qu'à des établissements de santé. Un praticien libéral non rattaché à un hôpital ne peut pas prescrire un acte de biologie moléculaire car la plateforme ne pourra pas le facturer. On ne peut pas non plus demander au patient de payer ces actes... **Au final, ce système entraîne la pratique de méthodes de contournement.** Par exemple, nous recevons des prescriptions de médecins libéraux sous couvert de praticiens rattachés à un hôpital. Cela pousse à contourner les normes de qualité et les systèmes réglementaires — ce qui a été souligné dans le benchmarking.

« Il y a urgence  
à augmenter  
l'enveloppe RIHN »

## Est-ce qu'il y a des pertes de chance à cause de système ?



**Jean-Louis Merlin**

**Le choix thérapeutique est parfois guidé par des impacts financiers plutôt que par un impact médical.** Par exemple, dans un cancer colorectal en situation métastatique première ligne, un test moléculaire est nécessaire pour prescrire une thérapie ciblée. Il existe une autre option thérapeutique qui ne nécessite pas le test moléculaire, dont l'efficacité thérapeutique est proche, légèrement moindre qu'avec la thérapie ciblée. Ne pas réaliser de test moléculaire fait gagner de l'argent et c'est ainsi que la première ligne standard est choisie au lieu d'utiliser une thérapie personnalisée.



**Sophie Le Ricousse**

L'institut est très sensible à ces problématiques et nous avons inscrit dans le cadre de la stratégie décennale plusieurs actions pour que les patients aient accès à l'innovation diagnostique et thérapeutique. Vous avez tous fait état des 28 plateformes de génétique moléculaire mais les problématiques existent également dans le cadre du dispositif d'oncogénétique national, qui a pour mission d'identifier des personnes avec des prédispositions héréditaires au cancer. Dans le cadre de ce dispositif, les patients bénéficient de consultations dédiées au cours desquelles il est possible de prescrire des tests pour identifier une mutation génétique. Concernant les problématiques de remboursement, l'INCa n'est pas le plus légitime et n'est pas celui qui a les meilleurs vecteurs pour agir. Nous souhaitons **travailler avec la DGOS sur la refonte de l'enveloppe du RIHN l'année prochaine** en identifiant des éléments quantifiés et objectivés, comme par exemple, le coût exact des tests. Car effectivement les cotations élaborées par la DGOS se basent sur des critères qui

sont aujourd'hui critiqués. **Connaître le coût exact des tests nous permettra d'avoir des demandes objectivées auprès de la DGOS.** Mais nous n'aurons pas d'actions sur les modalités de remboursement car cela relève plutôt de la HAS.

L'équité d'accès est une problématique très importante pour nous et nous travaillons sur la bonne prescription des tests. Comme vous avez pu l'expliquer, ce système est parfois dérégulé et cela entraîne des dérives. L'INCa rédige et publie régulièrement des recommandations et, à la fin de cette année, nous devrions pouvoir publier des recommandations pour les tests dits MMR (Mismatch Repair). Il y a également un autre levier sur lequel nous travaillons. Aujourd'hui, les médicaments peuvent être prescrits selon le type de mutations chez les patients atteints de cancer. Donc nous allons rédiger des **recommandations sur le parcours de la génétique oncologique pour des patients qui seraient éligibles à des traitements et pour lesquels il faut faire la recherche de mutations somatiques ou constitutionnelles.**

Nous sommes en lien avec les différentes agences, dont l'Agence de la biomédecine car il va y avoir un nouveau plan (analyse, séquence...), y compris au niveau européen avec des projets d'harmonisation des tests et des techniques utilisés.

Nous allons réaliser un état des lieux du dispositif d'oncogénétique l'année prochaine, notamment pour en évaluer l'efficacité et proposer des optimisations.

Outre les problématiques financières des tests, il y a également les problèmes d'accès aux technologies, car les plateformes doivent être en capacité de réaliser tous les nouveaux tests. Cela fait partie de nos missions à l'INCa, par exemple l'année dernière 1,5 million d'euros a été utilisé pour permettre à toutes les plateformes d'utiliser la technique de séquençage de l'ARN qu'on appelle le RNA seq.



### Cédric Carbonneil

Je voudrais apporter plusieurs précisions. Pour les patients, l'accès à n'importe quelle technologie de santé passe par un remboursement de la CNAM, après une évaluation au niveau de la HAS. Cette prise en charge permet réellement de faire bénéficier aux patients, quelle que soit leur localisation, des différentes technologies de santé, à l'hôpital ou en ville.

**Aujourd'hui, il est important d'avoir un accès de proximité.** Les plateformes INCa, en ce qui concerne la génétique, ont été une avancée majeure et le sont toujours puisqu'elles permettent encore le développement de tests, ainsi que leur diffusion hospitalière. Mais il faut également prendre en considération ce qu'il se passe en ville. Une fois qu'un test est développé et bien connu, il peut être diffusé en ville pour permettre aux patients qui ont besoin d'un examen de suivi de ne pas avoir à se rendre à l'hôpital. Ils peuvent alors réaliser leur examen dans leur laboratoire de proximité si celui-ci est correctement équipé et que le personnel est formé, il n'est pas question de descendre en qualité et d'avoir deux niveaux.

Pour parvenir à des modalités de remboursement, la HAS doit procéder à des évaluations et cela nécessite de colliger un certain nombre de données cliniques. Compte tenu des attentes et du fait qu'il s'agit de technologies innovantes en génétique, **il existe quatre moyens d'arriver plus rapidement à un remboursement de tests** et particulièrement de tests dits «compagnon». Le RIHN n'en est qu'un seul. Il y a également le forfait Innovation mais aussi la procédure combinée de demande d'évaluation de test diagnostic lorsque les industriels du médicament déposent un dossier à la Commission de la Transparence. Enfin, beaucoup plus récemment, pour le séquençage très haut débit, nous avons mis un système en place via le plan de France Médecine Génomique par les pré-indications. Ce sont quatre dispositifs complémentaires,



ouverts aux académiques (principalement le RIHN) ou aux industriels (forfait innovation plutôt pour les fabricants des tests).

Je voudrais insister sur l'un deux : **le dépôt concomitant lorsqu'un industriel développe un médicament qui a, dans son AMM, un biomarqueur.** Pour nous, c'est assez basique: pour un médicament qui a obtenu une AMM, qui demande un remboursement et qui a la mention d'un biomarqueur, il y a un test compagnon associé. Nous avons prévu, dans le cadre du dépôt de dossier de la Transparence (qui est désormais dématérialisé) une annexe dédiée à ce test compagnon. Cette annexe a été demandée en 2014 et nous l'avons optimisée en 2018 pour arriver à un document qui a été consensuellement accepté par le Leem et par le SIDIV, les professionnels, la HAS et la CNAM qui est en aval. L'objectif était de l'utiliser et de colliger les éléments dont nous avons besoin à la HAS pour évaluer le test en même temps que le médicament. Dans le cadre du CSIS 2016, nous avons convenu que le développement test médicament devait être en parallèle très anticipé par les deux industriels (médicaments + tests biologiques in vitro). Ces discussions d'échanges entre industriels du médicament et du DMDIV ne sont pas nouvelles. Elles datent de 2011 avec les



solutions multi-technologiques qui avaient conduit à la création de l'ARIIS pour le dialogue entre les industries. Aujourd'hui, notre constat est que malheureusement, ce dispositif de 2018 est peu connu, peu utilisé. Nous recevons des premières demandes seulement depuis fin 2020.

Nous faisons face à deux catégories d'industriels pharmaceutiques. Certains «jouent le jeu», soit parce qu'ils sont eux-mêmes producteurs de tests et ont plus de facilités pour remplir l'annexe, soit parce qu'ils avaient déjà des collaborations avec des industriels et remplissent correctement les annexes (s'il y a plusieurs tests, ce sont plusieurs techniques, donc il est possible de remplir plusieurs annexes pour le remboursement). Mais d'autres industriels n'ont pas anticipé cela et tentent aujourd'hui de contourner le problème. À la HAS, nous ouvrons la porte aux industriels et sommes très clairs. Ils disposent d'un outil que nous avons conçu ensemble, il faut qu'ils l'utilisent. S'ils ont des difficultés, nous pouvons échanger. C'est quelque chose qui est extrêmement rapide.

Le remboursement du test se fera en même temps que celui du médicament. Parallèlement, la Commission de la Transparence se prononcera sur le médicament et le collègue

de la HAS sur le test. Ensuite, l'un partira au CEPS et l'autre à la CNAM. Si les ASMR sont élevées, ce que nous espérons pour les médicaments associés à ces tests, nous avons des délais de tarification maximaux de 180 jours.

### Êtes-vous d'accord pour augmenter l'enveloppe du RIHN ?

Oui, mais attention, le RIHN n'est pas une finalité, ce n'est pas un remboursement. C'est une modalité transitoire et dérogatoire qui, normalement, doit permettre de colliger des données manquantes pour que la HAS réalise les évaluations.

Le problème, c'est que le dispositif ne date que de 2015, c'est encore récent et nous commençons seulement à avoir les premiers cas. Pour le moment, deux actes sont passés au RIHN et nous sont parvenus : un a été accepté, l'autre refusé. Et la majorité des professionnels de santé n'a pas réalisé les études. Ils ont considéré - à tort - qu'il s'agissait d'une modalité de remboursement sans contrepartie, **sauf que le RIHN est dimensionné pour être transitoire.**

### Est-ce que les industriels du médicament et ceux du diagnostic in vitro ne jouent pas le jeu en ne collaborant pas en amont ?



#### **Lamia Boudiaf**

J'entends deux choses. Il faut que l'on optimise ces modalités. Si nous n'avons pas assez communiqué autour, comment peut-on faire une meilleure communication ? Comment pouvons-nous optimiser ce système ? En particulier pour les laboratoires qui ne développent pas leur propre diagnostic, comment ne pas s'enfermer à un seul type de diagnostic ? Comment ne pas ralentir l'évaluation et le remboursement de la thérapie ciblée avec ce système ? Je pense qu'il va falloir que l'on co-construise

ensemble et que l'on communique ensemble autour de ce système.

Le deuxième point, c'est que ces modalités sont applicables pour de nouveaux tests, pour de nouvelles thérapies. Que fait-on des autres tests en attente depuis des années ?



### Jean-Louis Merlin

Effectivement, les premiers tests moléculaires remontent à 2009. Leur efficacité et leur impact thérapeutique au bénéfice des patients sont largement démontrés, par des dizaines et des dizaines de publications médicales. **La pratique d'un test BRCA dans les cancers de l'ovaire pour prescrire un inhibiteur de PARP permet de gagner 30% de survie.**

L'impact est net et il est à l'origine de l'AMM du médicament, bien que le test n'ait pas été déposé en même temps.

Je ne connais aucun test actuellement associé à une AMM de médicament en France. Cela se fait aux États-Unis où les tests compagnons sont réglementés et, lorsqu'un test compagnon est associé à un médicament, les laboratoires ont l'obligation d'utiliser celui de la marque déposée dans le dossier. Faut-il aller vers ce système ? Je ne sais pas.

« L'évaluation  
d'un traitement  
ne pourra plus  
être la même »



## Faut-il se diriger vers une obligation ?



### Cédric Carbonneil

Normalement, l'AMM peut mentionner le biomarqueur, mais pas le test pour ne pas être captif d'un système, notamment si la technologie et les tests évoluent. Très récemment, nous avons eu le cas de figure avec l'INCa pour un test qui nous permettait d'évaluer la toxicité au 5-FU. Son AMM prévoyait une analyse génomique alors que l'analyse phénotypique se révélait la plus performante. Cela a été complexe et long, avec l'aide de l'ANSM, de faire modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament au niveau européen et introduire l'analyse phénotypique. Par prudence, l'AMM ne mentionne que le biomarqueur au niveau européen, ce qui permet ensuite d'avoir une offre évoluant beaucoup plus rapidement.



### Sophie Le Ricousse

Effectivement, on ne spécifie que la mutation recherchée sans demander une technique en particulier. En cascade, quid de la validation de la technique qui doit être utilisée ? Comment et sur quels critères ? Les laboratoires ont la liberté d'utiliser la technique et le test qu'ils souhaitent.



### Jean-Louis Merlin

Effectivement, mais tous les laboratoires de biologie sur le territoire français doivent être accrédités pour leur activité. Le Comité Français d'Accréditation, le COFRAC, veille au grain. Le souci est que cette activité de diagnostic moléculaire est partagée entre la biologie et l'anatomopathologie qui n'est pas soumise à l'accréditation, les tests RIHN n'étant pas accrédités eux-mêmes. Ceux de la liste complémentaire\* l'étant, cela ouvre la porte



à des dérives par rapport aux critères d'accréditation et aux critères de qualité.



### Michel Lauzzana

Je ne suis pas un grand spécialiste, mais la trajectoire est préoccupante. Les actes en interne sont remboursés à 50%, mais il y a quelques années, c'était à hauteur de 70%. Nous sommes sur une pente problématique. La HAS défend très bien son point de vue et fait comme elle peut, avec des processus d'évaluation assez anciens, qui ont été pensés à une époque où l'approche de la cancérologie était différente. L'évaluation sera de plus en plus compliquée avec les nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous nous dirigeons vers des pathologies qui peuvent être chroniques avec des traitements au long cours, et l'évaluation du traitement ne peut plus être exactement la même. **Certes, il est nécessaire de donner aux médecins un accès très large aux tests, mais il faut également changer leur mode d'évaluation.**

Il a fallu mettre quatre processus différents pour essayer de combler un peu le manque. Pour les actes de biologie, il faut combien d'années pour entrer dans le remboursement normal ? Ce n'est plus adapté à la recherche actuelle en cancérologie. **C'est le vrai défi de la médecine du futur.** Nous sommes vraiment dans un virage très important. ■

\* Stock d'actes en attente d'évaluation et dont le financement a vocation à basculer dans le droit commun (ville ou hôpital) en cas d'évaluation positive par la HAS.

# 02

## Parcours de soins : réduction des points de rupture



# Étude « Ruptures dans le parcours de soins et difficultés rencontrées en oncologie »

PAR **PATRICIA DESJARDINS** (INCYTE, COMITÉ CANCER DU LEEM)

L'optimisation des parcours de soins reste un enjeu majeur au fil des décennies et encore plus avec cette stratégie décennale. Notre groupe de travail a souhaité se concentrer sur les points de rupture de ce parcours. D'une part, pour les identifier et, d'autre part, afin d'apporter des solutions concrètes pour y remédier. Nous avons associé les patients, les aidants et les professionnels de santé de proximité.

Pour identifier des points de rupture présents au cours des quatre étapes que sont le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi, nous avons utilisé deux approches :

- ▶ une approche qualitative avec des entretiens auprès d'associations de patients, d'aidants et de professionnels de santé ;
- ▶ une approche quantitative avec l'analyse des réseaux sociaux. Celle-ci, menée par la société Kap Code, a été réalisée en analysant sur une période de deux ans (2018-2020) environ 60 000 messages de patients et plus de 10 000 messages d'aidants et de professionnels de santé.

Au niveau du dépistage, **l'errance et le retard au diagnostic**, le plus souvent liés à la méconnaissance des symptômes d'alerte, ont été identifiés comme des points de rupture, notamment pour les cancers les plus rares.

Concernant le diagnostic, le point de rupture identifié est vraiment **le moment de l'annonce**, notamment avec une coordination à améliorer entre les différents intervenants (médecin traitant et aidants) pour apporter le soutien maximal aux patients et à leurs familles. Les personnes de proximité n'ont pas obligatoirement l'information pour pouvoir accompagner les patients et les familles.

Sur le traitement, le point de rupture identifié est **la gestion des effets secondaires** avec un manque d'information et de formation, en particulier concernant les nombreux traitements innovants.

Enfin, pour le suivi, **la coordination territoriale** est un point majeur avec l'articulation ville-hôpital, et les inégalités territoriales.

## LES PISTES DE RÉFLEXION DU LEEM

### QUESTIONS

- Quelles solutions concrètes pourraient contribuer à résoudre ces problématiques ?
- Quelle solution pourrait être sélectionnée pour la mise en place de pilotes ?
- Quel serait le cadre le plus adapté à leur évaluation et suivi : expérimentation dans le cadre de l'article 51, mesures de la stratégie décennale Cancer ? Living lab de l'INCa

### ÉTUDE KAPCODE

Rétrospective  
(2018 - 2020)

**59 833** patients  
et **8 565** aidants

**3 218** professionnels  
de santé

# Table ronde

## LES INTERVENANTS



**Amarantha Bourgeois**  
(association JADE, aidants)



**Laure Guéroult-Accolas**  
(association patients en réseau)



**Florence Herry**  
(association Libhéros, professionnels de santé)



**Julie Gaillot**  
(ministère des Solidarités et de la Santé)



### Laure Guéroult-Accolas

Nous accompagnons des patients et leurs proches concernés par des cancers du sein, du poumon, colorectaux et gynécologiques, quel que soit leur lieu de vie et avec des réseaux sociaux privés et indépendants. 70% de nos utilisateurs vivent plutôt à la campagne ou dans des petites villes. La première chose à rappeler au début du parcours, c'est que lorsque l'on va dans un centre spécialisé à l'hôpital ou dans un centre anticancéreux, on va confirmer un diagnostic de cancer. Le parcours du diagnostic est un peu en amont de cette confirmation et c'est là que c'est compliqué. Nous allons voir un premier médecin, un radiologue et nous avons les premières images, mais nous ne savons pas encore si c'est un cancer. En tant que « patient », il y a une angoisse qui monte et c'est très compliqué, donc **il est très intéressant de réfléchir à l'accompagnement du parcours en amont du diagnostic officiel de**

**l'oncologue ou du chirurgien**, au regard des résultats qui vont être apportés.

Ensuite, dans le vécu des personnes, c'est un choc de tomber malade, c'est une rupture dans le parcours de vie. Nous pouvons souligner les grands progrès qui ont été faits dans l'annonce du cancer une fois que le patient est pris en charge, avec l'infirmière d'annonce. Mais le besoin consiste à **mieux sensibiliser le grand public aux signes d'alerte qui ne sont pas forcément spécifiques**, car il y a une méconnaissance. Il faut aussi souligner l'intérêt des dépistages qui sont gratuits, c'est une chance dans notre pays. **Il y a d'ailleurs dans la stratégie décennale l'idée d'en ouvrir un nouveau sur les cancers du poumon.** 65% des personnes sont diagnostiquées au stade métastatique et c'est juste dramatique... Pour faire mieux, il faut que les personnes s'alertent plus tôt, consultent plus tôt.

Avec le réseau Cancer colorectal, nous avons réalisé une enquête sur le dépistage du cancer colorectal. Seules 28% des personnes dans la classe d'âge où il est proposé ont fait le pas de ce dépistage. Le premier frein qui est ressorti, c'est tout simplement qu'il faut aller chez le médecin généraliste chercher le kit. Une suggestion serait que le kit soit disponible auprès des pharmaciens qui pourront donner les informations, pour qu'il n'y ait pas à prendre un rendez-vous.

Nous sommes aussi très attentifs à l'après-cancer. Cela a été souligné dans les études VICAN 2 et VICAN 5, **il est très compliqué de se remettre d'un parcours de traitement de cancer**, de reprendre le cours de sa vie, et il faut accompagner cela.

Enfin, avec l'innovation thérapeutique, il y a eu de grands progrès sur les maladies métastatiques, l'espérance de vie avec un cancer a augmenté. Il y a un enjeu d'annonce de la maladie métastatique. Nous avons travaillé avec le collectif 13-10 sur l'annonce du cancer du sein métastatique. Les besoins de la personne, la façon dont on va se représenter cette maladie et ses traitements sont complètement différents et il faut accompagner cela. Par exemple, un accompagnement professionnel ou social doit être mis en place pour éviter une précarisation majeure liée au cancer. En outre, il y a un enjeu de coordination. En effet, il y a beaucoup de thérapies orales que le patient récupère à la pharmacie d'officine. Ce sont des thérapies très pointues et, pour reprendre l'exemple du cancer du sein, il peut y avoir plein de possibilités différentes avec des traitements très particuliers et il est compliqué pour le professionnel de proximité de bien accompagner. **Il y a un réel enjeu de circulation de l'expertise** pour que les soignants de ville soient informés sur les traitements, les effets secondaires, le suivi hygiéno-diététique...

Pour finir, nous sommes engagés dans l'article 51 sur cette innovation d'organisation

avec l'évaluation de l'accompagnement des thérapies orales. Ce qui est intéressant dans ce projet, c'est qu'il sera possible d'adapter le niveau de suivi. Qui est cette personne malade ? Dans quelle situation est-elle ? Est-ce qu'elle est très âgée et vulnérable avec des comorbidités ? Est-ce qu'elle est plus jeune ? Nous adapterons le suivi et les données seront partagées par tous les acteurs. En revanche, c'est très long, le dossier a mis 32 mois pour être construit, il a été validé par le comité technique d'innovation en santé (CTIS) et nous attendons depuis trois semaines la signature...



#### Amarantha Bourgeois

Il y a environ 11 millions d'aidants en France aujourd'hui, dont de nombreux enfants et adolescents.

Tout au long du parcours du malade, ils seront présents et l'accompagneront. Dans certaines situations, ils remplaceront même le professionnel d'aide à domicile qui ne fonctionne pas 24h/24 et 7j/7. Ils seront amenés à apporter une aide pluri-dimensionnelle qui va du soutien moral à l'aide à la mobilité, et parfois aux gestes de soins, qui relèvent de l'intimité de la personne malade.

Dans les salles d'attente, **il y a souvent de jeunes adolescents ou des enfants qui accompagnent un parent au cours d'une consultation ou d'une chimiothérapie.**

Ils sont présents et fortement impliqués auprès de leurs parents, mais n'ont pas toujours les moyens de comprendre ce qui se passe. Une maman en cours de traitement pour un cancer, qui vit peut-être seule avec un ou plusieurs enfants, va avoir de grandes difficultés à mettre des mots sur sa maladie. Notre association tire une sonnette d'alarme car il y a un véritable enjeu de santé publique pour ces jeunes. Nous connaissons bien les risques auxquels ils sont confrontés grâce à des études en cours portées par l'Université de Paris et notamment le laboratoire de psychopathologie et processus de santé avec lequel nous travaillons. Il s'agit de



risques de troubles psycho-médicosociaux, d'isolement social, de décrochage scolaire ou de difficultés liées à l'absentéisme, au retard et aux troubles de la concentration. Et, comme pour tous les aidants, des risques sur la santé psychique et physique lorsque l'on aide un patient à se déplacer (troubles du squelette, lombalgies...).



#### Florence Herry

J'ai fondé Libhéros pour faciliter l'organisation des soins à domicile car, en exerçant à l'hôpital Saint-Louis en immunohématologie et à l'Institut Curie en cancérologie, j'ai pu voir un parcours hospitalo-centré et une partie du parcours à domicile. La problématique actuelle n'est pas forcément l'implication des professionnels de santé, car chaque professionnel libéral (pharmacien, médecin, infirmier, kiné...), souhaite s'intégrer dans la prise en charge, mais **la formation est très faible**. Aujourd'hui, pour devenir infirmier, il y a trois ans d'études et vous exercez plusieurs années à l'hôpital avant de vous installer en libéral. Mais si vous n'avez pas eu de formation en oncologie, que vous n'avez jamais fait de soins de suivi ou de soins techniques en oncologie, **il est extrêmement complexe de suivre un patient avec de**

**nouvelles thérapies**, c'est clairement très complexe. Il y a un diplôme universitaire et des formations privées, les instituts de cancer mettent aussi en place des formations très adaptées. **Mais un infirmier libéral n'a pas le temps d'aller chercher cette information, il faut lui apporter.**

Un autre point très intéressant bien en amont du diagnostic, c'est d'utiliser ces professionnels de santé pour **détecter chez leurs propres patients des premiers symptômes** d'une pathologie qui se développerait. Les clés ne leurs sont pas forcément données aujourd'hui pour le faire.

« Il faut  
co-construire  
avec les acteurs  
de terrain  
des solutions  
innovantes »

Chez Libhéros, nous avons le réseau et les outils digitaux, mais nous travaillons avec des acteurs tiers pour chaque pathologie. Par exemple, sur l'évaluation, nous travaillons avec un laboratoire pharmaceutique pour créer un parcours afin d'identifier les risques. L'objectif est qu'in fine, ces actes réalisés à domicile soient inclus dans une nomenclature et dans le droit commun, comme dans l'article 51. **L'évaluation des professionnels de santé et la coordination ne sont pas des actes cotables aujourd'hui** et l'infirmier ne peut pas être rémunéré pour cela.

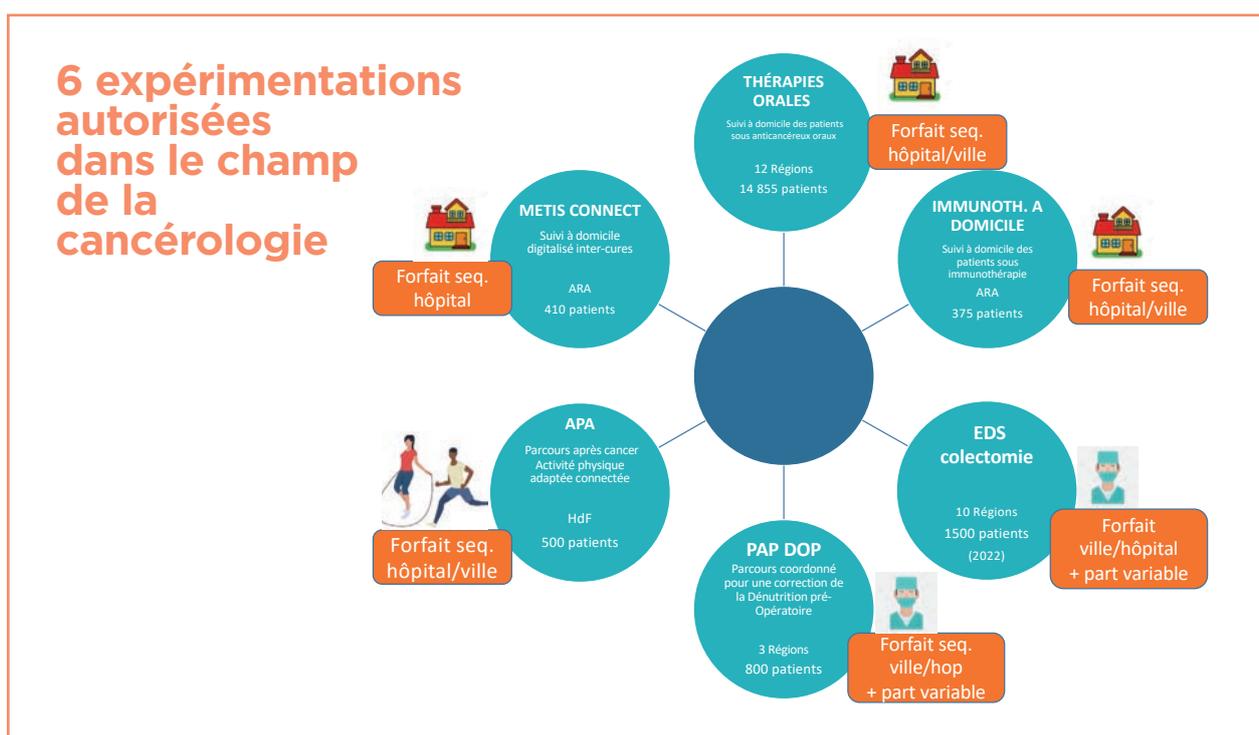


### Julie Gaillot

L'article 51 est un dispositif créé par la loi de finance de la Sécurité sociale 2018. C'est un outil de transformation du système de santé qui repose sur **le soutien d'innovations organisationnelles qui partent du terrain. Il s'agit de co-construire avec les acteurs du terrain des solutions innovantes** pour réfléchir à l'évolution du droit commun. **L'article 51 incite la coopération des acteurs, la coordination, la performance et l'amélioration de la qualité des prises en charge, qu'elles soient sanitaires, sociales et médico-sociales.**

Les premières expérimentations ont été autorisées fin 2018 et aujourd'hui il y a 90 projets dans le champ de la cancérologie, mais aussi plus largement dans les maladies chroniques, l'accès aux soins des personnes âgées, les enfants protégés, la santé mentale... **Six expérimentations aujourd'hui autorisées dans le cadre de ce dispositif et qui touchent les parcours de cancérologie.**

Le temps d'instruction pour un dossier est estimé à un an. Ce n'est pas juste l'analyse du projet mais vraiment **un dialogue entre l'équipe d'appui du dispositif et les porteurs de projets**, pour que l'expérimentation voit le jour dans les meilleures conditions possibles. Il existe des critères de recevabilité des projets, notamment le fait de déroger au Code de la Santé publique et au Code de la Sécurité sociale en termes de **rémunération des acteurs**. À partir du moment où le projet présente l'une de ces deux dérogations, il peut être instruit et nous pouvons accompagner les acteurs pour avoir l'émergence d'une expérimentation. Mais il est vrai que c'est plus positionné dans le parcours de soins et le suivi post-diagnostic. Pour les phases plus en amont, il n'est pas impossible d'imaginer des dérogations aux différents codes mais c'est plus compliqué. ■



# 03

## Recherche clinique : évolution des phases précoces



# Travaux partagés

PAR **STANISLAS CVIKLINSKI**  
(ROCHE, COMITÉ RECHERCHE CLINIQUE DU LEEM)

## AXE 1 : AMÉLIORER L'EXISTANT

Les centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP2) contribuent à la place prépondérante de la France pour la recherche clinique sur les cancers (deuxième place après l'Espagne sur le plan européen). Ils sont hébergés au sein d'établissements de santé qui prennent en charge de manière massive les cancers.

Les CLIP2, l'INCa et le Leem ont travaillé ensemble pour optimiser les interactions entre les centres, les promoteurs et leurs représentants (les CROs), et rédigé des recommandations partagées.

## AXE 2 : ANTICIPER LE FUTUR

## LES PISTES DE RÉFLEXION DU LEEM

### QUESTIONS

- Comment valoriser le modèle des CLIP2 à l'international ?
- Quelles sont les prochaines étapes à mettre en place pour faire de la France un leader en matière de nouvelles phases précoces ?
- Quelle serait l'articulation avec la feuille de route de la stratégie décennale Cancer ?



## POUR ÊTRE LEADER

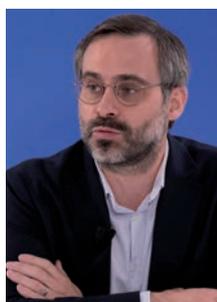
- ▶ Être pionnier en développant des essais précoces de première ligne thérapeutique par localisation de cancer.
- ▶ Établir un cadre pour travailler et caractériser l'éligibilité des patients.
- ▶ Développer et mettre à disposition les tests moléculaires pour accompagner les essais.
- ▶ Identifier les molécules et mettre en place de grands programmes de recherche.

# Table ronde

## LES INTERVENANTS



**Benoit You**  
(Hospices Civils  
Lyon)



**Antoine  
Hommais**  
(INCa)



**Frédérique  
Nowak**  
(plan France  
Médecine  
Génomique  
2025)



**Stanislas  
Cviklinski**  
(Roche, Comité  
recherche  
clinique  
du Leem)



### Antoine Hommais

L'INCa a reconnu l'intérêt des phases précoces depuis une dizaine d'années, puisque les CLIP2 ont été initiés dans le cadre du deuxième plan Cancer. Nous assurons aujourd'hui un financement de ces structures et nous voyons l'intérêt de la labellisation des CLIP2. Pour les établissements, c'est une vraie reconnaissance de l'activité, leur permettant d'avoir plus de sollicitations des laboratoires et promoteurs.

**La reconnaissance nationale de cette activité et de l'intérêt des phases précoces permet aux unités labellisées une meilleure reconnaissance de la part de leur établissement.** Quasiment tous les CLIP2 qui ont été labellisés ont eu une augmentation de leur périmètre au sein de leur établissement et du personnel supplémentaire pour mener leurs essais.

Il y a 16 centres labellisés sur l'ensemble du territoire. La troisième labellisation est en

cours. La première labellisation a été faite seulement sur des sites uniques. La seconde a corrigé un défaut de la première en labellisant des CLIP2 multisites avec des CLIP2 pédiatriques.



### Benoît You

Pour compléter ce que disait Antoine Hommais, la labellisation des CLIP2 a été un élément extrêmement important du développement de notre centre d'essais de phases précoces aux Hospices civils de Lyon. Nous avons obtenu le premier label en 2010 et nous avons été reconduits en 2015 et en 2020. Cette labellisation nous a conduits à orienter plus spécifiquement la recherche clinique sur les phases précoces avec la définition de procédures spécifiques, et à former des ARC spécifiquement sur les phases précoces. Cela a permis aussi d'accompagner la réorganisation nécessaire au sein de l'établissement.

Nous avons augmenté la taille des équipes. Et nous avons encore besoin d'embaucher régulièrement des personnels formés (infirmières de recherche, TEC...). Cela nous a permis aussi de développer nous-mêmes, et de ne pas être seulement les réceptacles d'essais proposés par l'industrie. Notre activité a été multipliée par trois, à peu près, entre 2010 et 2020 et nous sommes passés de 140 à 380 inclusions en essais cliniques de phases précoces.

Les recommandations partagées sont le résultat d'environ cinq ans de négociations et de discussions. La charge de travail de nos équipes de recherche augmentait, avec des exigences de plus en plus importantes et il était **nécessaire de rééquilibrer un petit peu les relations entre les équipes investigatrices et les promoteurs et d'éviter une forme de surenchère bureaucratique**. Cela a été mené par les équipes des centres CLIP2 pour arriver à une version validée par nos partenaires du Leem.

Je souhaite attirer la vigilance de nos partenaires du Leem, mais aussi des décideurs politiques, sur la loi Cumul entrée en application en octobre et qui vise à réguler l'organisation et les réunions qui ont lieu entre les médecins hospitaliers, hospitalo-universitaires, et l'industrie pharmaceutique, dans l'idée de mieux contrôler les intérêts financiers qui sont derrière.

On peut comprendre l'objectif mais la loi peut avoir des conséquences extrêmement délétères à moyen et long terme. Depuis octobre, tout médecin qui doit avoir une réunion avec un industriel du médicament doit faire une demande d'autorisation et de signature par sa hiérarchie (hospitalière et universitaire pour ceux qui sont hospitalo-universitaires). La loi nous dit que, quand on fait la demande, l'autorisation doit être obtenue dans le mois qui suit, sachant que le partenaire qui organise la réunion devra aussi la déclarer au Conseil de l'Ordre. Il y a un certain nombre de semaines à respecter

avant le début de la réunion. La conséquence de la lourdeur bureaucratique met aujourd'hui en péril ces réunions. À titre personnel, il y a trois réunions auxquelles je n'ai pas pu participer parce que je n'avais pas eu les autorisations à temps. **Nous sommes en train d'étanchéifier les relations entre les médecins et l'industrie**, en rendant impossibles les réunions entre eux. Mais il ne peut pas y avoir de développement de médicaments et de recherche clinique si les médecins n'ont pas de relations avec l'industrie pharmaceutique.

« Il y a vraiment un sens à considérer que les essais cliniques font partie intégrante d'une prise en charge en soins courants »



### Frédérique Nowak

Je vais vous présenter un dispositif qui peut paraître annexe, puisque l'on parle de séquençage à très haut débit, mais qui est en articulation complète avec la recherche clinique, et en particulier les phases précoces. Le plan France Médecine Génomique 2025 a été lancé en 2016 avec l'objectif d'**intégrer la médecine génomique (séquençage à très haut débit) dans le parcours de soins des patients**. En cancérologie, c'est le séquençage complet à la fois de la tumeur du patient et de son génome. C'est un plan à visée de soins, avec des infrastructures dédiées. On a aujourd'hui deux plateformes de séquençage qui réalisent ces analyses, et une infrastructure en cours de mise en place autour de l'analyse des données et de leur réutilisation pour la recherche. Pour le moment, ce plan concerne les patients atteints de maladies rares et les patients atteints d'un cancer. L'ambition à terme, est de le proposer à d'autres maladies.

« Ces recommandations sont une chance »

Dans le domaine du cancer, le séquençage permet de caractériser très finement la tumeur du patient afin de lui proposer un traitement adapté. L'utilité est d'avoir accès à un traitement, dans le cadre d'une AMM, mais cela donne aussi la possibilité de mener des études cliniques avec des molécules très innovantes adaptées aux caractéristiques des tumeurs des patients. Depuis quasiment un an maintenant, les premiers patients sont rentrés et il y a **une réelle opportunité à coupler l'utilité clinique du plan France Médecine Génomique 2025 avec toute l'organisation des CLIP2**.

### Faut-il des phases précoces partout ?



### Antoine Hommais

Il y a la place pour les 16 CLIP2 car il y a de plus en plus d'essais de phases précoces, et les centres qui étaient les plus leaders ne vont pas pouvoir tout absorber. Un vrai travail en réseau doit être réalisé maintenant pour augmenter l'attractivité de la France et faire reconnaître le label CLIP2. Tous les essais de phase 1 devraient pouvoir être faits dans l'ensemble des CLIP2.



### Benoît You

Je suis d'accord, il ne faut pas limiter les essais de phases précoces aux gros centres parce qu'il faut une couverture du territoire national. Il faut être attentif à ce que les équipes soient correctement formées et aptes à les réaliser et c'est vraiment l'objectif du label INCa de s'assurer que les services ont les compétences et les nécessités techniques pour mener des phases précoces.

Il faut quand même avoir en tête que, souvent, les différents centres n'ont pas les mêmes essais cliniques. On s'adresse de plus en plus à des petites populations de patients avec des anomalies moléculaires rares, présentes chez moins de 1% des patients. Et pour rentabiliser l'ouverture d'un essai clinique, il faut au moins 5 patients.

**Il faut une organisation au niveau national qui permette de couvrir le territoire, avec un système d'adressage de patients.**

Des solutions sont en voie de réflexion à l'INCa. Il me semble qu'il faut des solutions dématérialisées, un peu automatisées, qui permettraient aux cliniciens, en fonction des caractéristiques du patient, de savoir si un essai est possible dans une ville ou une autre. Ensuite, il faut que le patient puisse avoir accès aux déplacements. Ainsi, la France sera plus attractive avec la capacité de mettre en place des essais pour des anomalies rares. Par exemple, dans le cas des tumeurs trophoblastiques, une maladie rare qui touche des femmes jeunes à l'occasion d'une grossesse, il existe un centre de référence labellisé par l'INCa localisé à Lyon. Ce centre a constitué un réseau d'autres centres capables de faire des essais cliniques de phases précoces pour lui. Cela a permis de réaliser en deux ans le premier essai clinique d'immunothérapie de phase 2 dans ces tumeurs et de publier les résultats dans le *Journal of Clinical Oncology*. La France s'est positionnée en leader dans le domaine.

C'est en phase de réflexion. Il existe des initiatives locales avec des CLIP2 qui se sont mis en réseau au niveau régional pour pouvoir s'adresser des patients quand il n'y a plus d'alternative thérapeutique dans un centre alors qu'un essai est ouvert dans un autre. Nous voulons mettre en place un réseau d'adressage à l'échelle nationale.

Le schéma serait le suivant : d'abord un centre hospitalier adresse un patient vers un CLIP2 parce qu'il n'a plus d'alternative thérapeutique à lui proposer. Ensuite, si le CLIP2 n'en a plus également, il pourra voir au sein de l'ensemble du réseau si le patient peut être inclus dans un essai d'un autre centre. Cela nécessite tout de même un travail d'harmonisation au niveau des fiches de screening et un outil pour mettre en commun l'ensemble.

**Des essais précoces pour des «stades précoces» : est-ce un enjeu fondamental ?**



### Benoît You

C'est un des points que souhaitait soulever Fabrice André (Gustave Roussy), et qui, en effet, est fondamental. Il est vrai que nous avons eu l'habitude de considérer les essais de phase 1 comme réservés aux patients sans option thérapeutique. Mais ce n'est pas un modèle efficace pour plusieurs raisons.

D'abord, plus on va tester tard les médicaments, plus la maladie aura été remodelée par les multiples lignes de chimiothérapie et il sera compliqué d'en évaluer correctement l'efficacité et les effets indésirables. **Il y a vraiment un sens à considérer que les essais cliniques font partie intégrante d'une prise en charge en soins courants.** C'est une révolution qui s'installe progressivement dans la recherche clinique en oncologie.

Ensuite, nous avons des thérapeutiques beaucoup plus efficaces qu'auparavant. C'est une chance de pouvoir proposer aux patients, quasiment dès le diagnostic du cancer, la possibilité d'un traitement ciblé, adapté et personnalisé.

Evidemment, lorsqu'il existe des soins standard qui guérissent, il ne faut pas les remettre en question. Mais un petit peu plus loin dans la prise en charge du patient, il est possible de considérer de repousser un petit peu les soins standard pour voir si l'on peut améliorer encore les choses avec un essai clinique. Il faut que nos structures hospitalières s'adaptent pour que la recherche fasse partie du soin courant.

Il nous arrive très régulièrement d'évaluer maintenant des essais de phases précoces dès le début du diagnostic ou de la prise en charge, par exemple, d'une maladie métastatique. Il n'y a pas de perte de chance car si cela ne fonctionne pas, on revient au traitement standard. En revanche, **c'est l'opportunité d'avoir accès à un médicament vraiment innovant qui peut changer l'histoire d'une maladie.**

### Comment mieux gérer la charge administrative ?



#### **Antoine Hommais**

Grâce aux recommandations partagées qui vont être diffusées très prochainement. À l'INCa, nous réfléchissons aussi à limiter les demandes. Nous avons besoin de métriques et de données d'activité pour les CLIP2 mais nous essayons de standardiser les éléments pour que le travail soit le plus simple possible.



#### **Stanislas Cviklinski**

Du point de vue industriel, nous avons la même réflexion et sommes attentifs à la minimisation des données, en se contentant de recueillir les données qui font sens, celles relatives à l'efficacité du traitement et celles qui renvoient des signaux spécifiques aux risques liés à l'administration du traitement. Cela permet de réduire la charge de recueil de ces données et de complétion des cahiers d'observation des recherches. Ce n'est pas toujours évident, en tant que représentant d'un sponsor industriel international, de convaincre la maison mère. Les recommandations partagées des CLIP2 et du Leem, associés à l'INCa, et leur



traduction sont pour les laboratoires internationaux non basés en France un vrai vecteur de communication pour réduire le *burden* administratif.

### **Et l'attractivité de la France ?**



#### **Benoît You**

Dans les essais de phase 1, l'escalade de doses est aujourd'hui quand même très souvent réservée aux centres américains. La France, ce sera surtout pour l'extension de cohortes sur des cohortes particulières. C'est dommage parce que c'est vrai que

dans la phase précoce, l'escalade de doses nous intéresse beaucoup.

Malgré tout, la France reste très attractive car nous avons des process de qualité et que nous respectons bien les critères d'inclusion.

Ces recommandations partagées sont une chance car nous allons nous recentrer sur l'essentiel.



#### **Stanislas Cviklinski**

La notion d'officiers de liaison entre l'entreprise et les centres est intéressante, cela rejoint l'un des enjeux de l'attractivité de notre territoire qui est la valorisation des savoir-faire présents. Assurer un relais efficace de chaque promoteur industriel avec ces différents CLIP2 pourrait être gérable.

Dans tous les cas, assurer une coordination au travers des entreprises du médicament est un sujet sur lequel nous sommes très volontaires pour accompagner les réflexions sur les recommandations partagées mais également celles qui seront à définir plus tard sur l'évolution des phases précoces, notamment pour ne pas les réserver qu'aux patients sans alternative thérapeutique. ■



# 04

## Accès et évaluation : prise en compte des spécificités en oncologie



# Key note : la prise en charge des médicaments en Europe

PAR ISABELLE BORGET, ÉCONOMISTE DE LA SANTÉ (UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY, GUSTAVE ROUSSY)

L'oncologie est une aire thérapeutique dynamique et innovante. Par exemple, dans le mélanome métastatique, ces 10 dernières années ont vu la mise sur le marché de pas moins de 8 nouvelles molécules, aussi bien des thérapies ciblées que des immunothérapies, utilisées seules ou en association. Ainsi, la prise en charge des patients a changé et s'est associée à une amélioration très significative du pronostic. Les patients atteints de mélanome métastatique ne vivaient que quelques mois il y a une dizaine d'années, et maintenant, ils survivent plusieurs années. C'est également le cas dans de nombreux cancers. **Avec l'amélioration du pronostic des cancers, il y a aussi eu une augmentation très significative des dépenses d'oncologie.**

Pour reprendre l'exemple du mélanome avancé, nous avons réalisé à Gustave Roussy trois études sur le coût de la prise en charge du mélanome avancé au cours du temps. En 2004, le coût moyen par patient s'élevait à 1 500 euros. En 2012, au moment de l'arrivée

des immunothérapies, c'était environ 100 000 euros par patient. Et en 2018, avec les associations de traitement, nous avoisinons les 270 000 euros par patient. Finalement, le coût de prise en charge a été multiplié par 165 en l'espace de 15 ans.

Le coût moyen par patient a évolué avec des traitements de plus en plus innovants, des populations restreintes pour lesquelles le besoin médical non couvert était important, un allongement des durées de traitement et des associations de thérapies. L'évolution des dépenses en oncologie frôle ainsi actuellement les 5 à 10%, ce qui est bien supérieur à l'ONDAM.

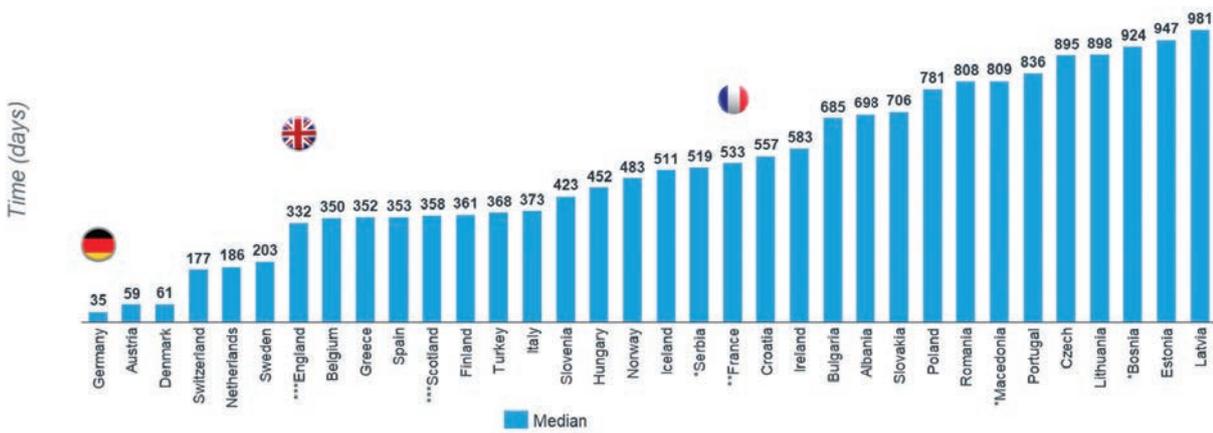
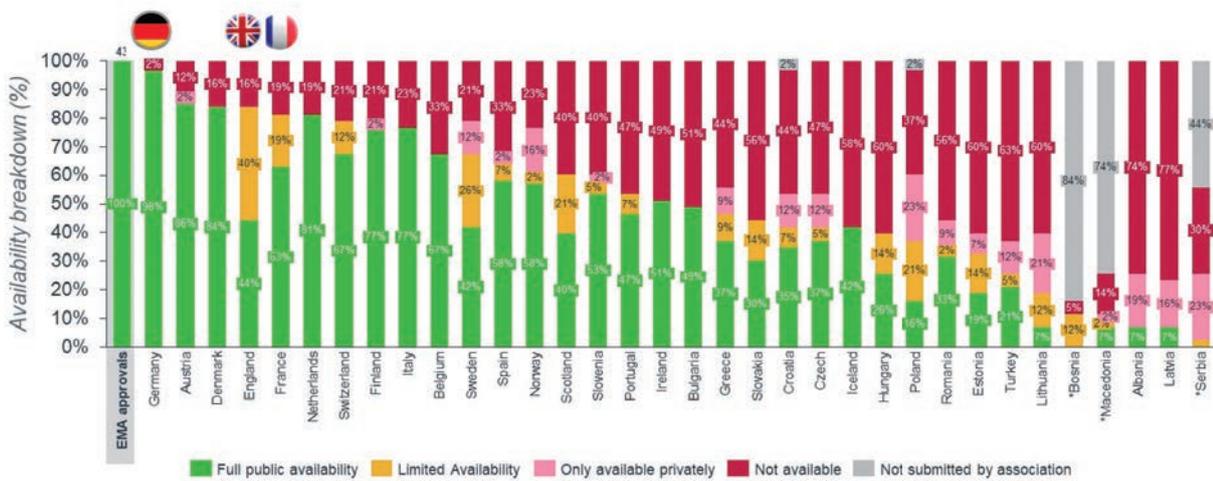
**Les questions qui se posent aujourd'hui sont celles de la soutenabilité financière pour les systèmes de santé de ces innovations et de la poursuite de l'égalité d'accès à ces molécules.**

Pour comprendre cela, il faut revenir sur le cycle de vie du médicament et les étapes de sa mise sur le marché.



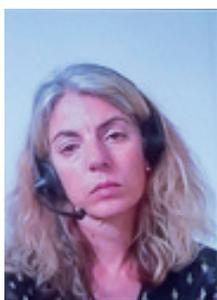
## Les problématiques de l'accès au marché : des problématiques communes... mais des accès très hétérogènes en nombre de médicaments et délai



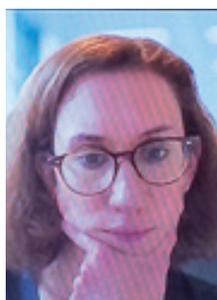


# Table ronde

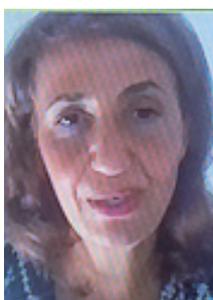
## LES INTERVENANTS



**Isabelle Borget**  
(Université  
Paris-Saclay,  
Gustave Roussy)



**Lise Alter**  
(HAS)



**Sandrine Bénaroché**  
(Pfizer,  
VP comité  
Cancer)



**Jean-Pierre Delord**  
(oncopôle  
de Toulouse)

### Le point de vue du clinicien



#### **Jean-Pierre Delord**

Les études de phase précoce représentent à peu près 40% de la recherche clinique dans notre établissement et c'est un combat permanent.

Il faut commencer par dire que le regard de la société sur l'accès à la recherche clinique a radicalement changé en vingt ans.

Pourquoi ? Parce que les taux de réponse en phase 1 que nous publions à la fin des années 90 et ceux début des années 2000 — à peu près 3% des patients bénéficiaient de l'accès à ces programmes de recherche — ont été complètement transformés par les progrès gigantesques de la recherche fondamentale et de la recherche translationnelle. Cela a été intégré par le corps médical et par les patients comme le fait que cette recherche clinique participe à la prise en charge. Ensuite, les décideurs ont besoin de confiance.

En France, la qualité des centres et de la production des données est reconnue de tous, mais nous avons une mauvaise réputation qui a atteint un point culminant en 2016-2017 avec les difficultés fonctionnelles de l'ANSM, la réforme des CPP et la convention unique qui étaient une stratégie incompréhensible. Ensuite, la publication des critères de la transparence en France n'est plus du tout adaptée à la cancérologie. Nous imposent de randomiser 450 personnes pour une maladie qui touche 90 personnes par an en France est impossible alors que, par ailleurs, nos équipes qui font de la méthodologie ont inventé les schémas adaptatifs. Ils peuvent fournir des données, des données de risques, des données de vie réelle, des corrélations entre la probabilité de répondre et la probabilité de survivre. Nous avons développé des marqueurs de substitution. Or, ceux qui vont investir dans la recherche clinique en France doivent avoir confiance en notre capacité à produire des règles simples, intelligibles par tous, et qui, à défaut d'être des promesses

immédiates, soient au moins des engagements sur les règles qui seront suivies pour considérer finalement l'accès au marché.

**Nous pouvons parfaitement imaginer des accès au marché qui se fondent sur des niveaux de preuve modifiés ou adaptés en fonction de la population** et qui seront ensuite réévalués régulièrement. C'est probablement cela qu'il faut travailler ensemble.

## Le point de vue de l'industriel



### **Sandrine Bénaroché**

Le rythme des innovations est extrêmement soutenu dans le domaine de l'oncologie : développement des biomarqueurs, immunothérapie, génomique tumorale. Il s'y rajoute des données provenant d'essais précoces, avec de nouvelles approches méthodologiques, **des essais basket, des essais adaptatifs et des études avec des bras contrôles externes**. L'innovation en oncologie est donc vraiment spécifique. Elle ouvre de véritables opportunités pour procurer de nouvelles chances de survie aux patients, à condition de répondre aux défis que pose l'accès précoce, large et équitable. Cette thématique de l'accès à l'innovation est prise en compte dans la stratégie décennale qui prévoit de mieux anticiper l'arrivée des thérapies innovantes en faisant évoluer les modèles d'évaluation.

Avec le groupe de travail « Accès & évaluation » du Comité Cancer du Leem, nous avons identifié des éléments qui n'étaient plus adaptés à l'évaluation des innovations thérapeutiques en oncologie, après avoir conduit une série d'interviews d'experts et d'associations de patients. Nous avons basé notre réflexion sur deux catégories qui illustrent — de manière caricaturale — la diversité des situations : les tumeurs rares, agnostiques (les tumeurs

à faible prévalence) et les cancers plus fréquents dits *big killers*.

Nous nous sommes accordés sur **trois objectifs** :

### **1. Permettre à la doctrine d'évaluation de s'adapter aux thérapies innovantes actuelles.**

Si nous prenons l'exemple du développement clinique de traitements contre les tumeurs présentant des anomalies génomiques avec une incidence rare, la rareté de la population ne permet pas de conduire des études randomisées, notamment face à l'absence de bras comparateur. Pour les tumeurs agnostiques, avec une approche en lien avec le ciblage moléculaire sans précision de l'origine de la tumeur, nous ne pouvons pas nous appuyer sur l'histoire naturelle de la maladie.

De l'autre côté, sur les big killers, la survie globale qui est considérée comme le principal critère d'évaluation doit bien sûr le rester mais il faut prendre en compte le contexte et le type de cancer. Comme cela a été souligné par les associations de patients, même si le delta de survie est modeste, il peut représenter une alternative en cas d'impasse thérapeutique. C'est extrêmement important, notamment pour les patients en fin de vie et leur famille, surtout si la qualité de vie est améliorée.

Cela rejoint aussi la question centrale de la reconnaissance de la valeur des données en vie réelle pour compléter les essais cliniques.

### **2. Faire en sorte que ce système d'évaluation soit plus agile, plus flexible.**

Il existe deux points de vigilance : le lien direct entre un accès fluide à l'innovation et l'attractivité d'un pays pour la recherche, et le point de rupture dans le continuum de la recherche jusqu'à l'accès final au traitement.

### **3. Garantir pour les patients, notamment ceux qui sont en impasse thérapeutique, l'accès à ces innovations.**

Cela rejoint la problématique des difficultés

d'accès à la liste en sus et des critères d'éligibilité à cette liste pour les médicaments hospitaliers, avec évidemment le fait que cela génère des inégalités. Ces trois objectifs mettent en avant les défis auxquels nous faisons face en termes d'accès aux innovations en cancérologie. Il nous paraît complètement indispensable de se mettre autour de la table pour trouver des solutions pour une meilleure prise en compte de ces spécificités dans l'évaluation.

## Le point de vue des pouvoirs publics



### Lise Alter

La HAS adapte de façon continue l'évaluation. Cela a commencé avec le plan médicaments innovants lancé en 2020 avec la possibilité de mettre en place des évaluations conditionnelles (SMR conditionnels et ASMR conditionnelles), notamment sur la base de demandes de données en vie réelle. Il est déjà arrivé que les données en vie réelle aient permis de remonter le niveau d'ASMR d'un médicament de 4 à 3. **Les évaluations conditionnelles existent déjà et il est possible de capitaliser dessus.** Ensuite, les innovations de pointe nécessitent des compétences extrêmement précises. Dans ce contexte, la HAS s'est également adaptée avec un recours à l'expertise externe qui a doublé entre 2019 et 2020. Et de nouveaux oncologues ont été intégrés à la commission de transparence. Je voudrais souligner l'importance que **la HAS accorde aux données en vie réelle**, que ce soit pour les conditions d'utilisation des produits ou pour les données d'efficacité et de tolérance. Outre le fait que la commission de transparence demande aujourd'hui des études post-inscription, la HAS a quasiment finalisé un guide pratique sur l'utilisation des données en vie réelle. Les cliniciens et les industriels pourront le consulter pour connaître les attentes de la Haute Autorité de Santé, l'intérêt d'une

étude en vie réelle et la façon de la faire dans les meilleures conditions. Nous y insistons sur l'intégration de la perspective des patients et des usagers dans l'évaluation, notamment le recours aux PROMS (*patient-reported outcomes measures*), fondamentales dans des contextes de données immatures en particulier.

Concernant l'adaptation des méthodes d'évaluation, peut-être ne le savez-vous pas encore ou peut-être ne l'avons-nous pas suffisamment communiqué, la commission de transparence a fait évoluer sa doctrine, notamment sur les essais basket, et un papier sera publié dans le *Lancet* très prochainement. Nous avons bien conscience que ces essais ont tout leur intérêt, et ils ont l'avantage d'évaluer simultanément plusieurs cancers dans un seul essai clinique.

En revanche, il faut prévoir a priori dans le protocole la caractérisation de l'hétérogénéité des sous-groupes par exemple. Nous essayons de donner des clefs pratiques pour concilier une évaluation de qualité qui permette aussi in fine au patient de s'y retrouver avec une évolution du contexte et de l'innovation.

Enfin, nous lancerons avec l'ANSM et l'appui du ministère de la Santé à partir du 1<sup>er</sup> juillet, la réforme des accès précoces qui fait le lien avec les dispositifs d'ATU et qui unifie et simplifie les systèmes d'accès dérogatoire.

« Nous avons l'objectif commun de l'attractivité de la France, en ne générant pas de pertes de chance pour le patient »

## Et pour la suite ?



### Jean-Pierre Delord

Depuis 2017, les efforts faits pour se caler sur les timings européens vont absolument dans le bon sens. Ce qui, de temps en temps, est probablement une maladresse, c'est d'opérer des changements qui n'ont pas été bien intégrés avec ceux qui connaissent le système de l'intérieur et ses enjeux. Par exemple, la convention unique et la réforme des CPP en même temps fin 2016 nous ont mis dans une situation catastrophique. J'entends qu'un papier sera publié dans le *Lancet* mais pourquoi signaler l'année dernière dans la presse généraliste qui se diffusera forcément, non seulement dans toute la France, mais en Europe et dans le monde entier une doctrine qui exclut totalement la possibilité d'évaluer selon les critères que vous venez de nous signaler ? Les évaluations que publie le Leem chaque année montrent que nous sommes encore victimes d'une mauvaise réputation.



### Sandrine Bénaroché

Beaucoup de choses vont dans le bon sens. Les ATU constituent très clairement un système extrêmement attractif, et les simplifier est une très bonne nouvelle. La démarche sur l'accès précoce a été collaborative entre la HAS et le Leem et cela fait donc partie des éléments que nous prônons pour améliorer la fluidité, la rapidité et faire en sorte que les doctrines, les philosophies ou les concepts collent avec les réalités. La publication dans le *Lancet* sur les études basket est effectivement une bonne nouvelle. Mais cette doctrine reste sur des exigences extrêmement élevées et il faut, du point de vue de nos laboratoires, se mettre aussi dans le contexte international par exemple si ces essais sont multinationaux. Avoir une publication aidera à convaincre nos maisons-mères. Néanmoins, en termes de compétitivité, il faut être vigilant.

Les choses vont dans le bon sens mais il reste encore beaucoup de questions. Vous avez abordé l'accès précoce, les données en vie réelle... mais pas la conditionnalité. Pouvons-nous envisager une ASMR conditionnelle pour ne pas bloquer l'étape suivante ? Nous n'avons pas parlé non plus de la liste en sus...

**Cette discussion met bien en avant la nécessité de collaborer tous ensemble, car nous avons l'objectif commun de l'attractivité de la France, en ne générant pas des pertes de chance pour les patients.**



### Lise Alter

**Nous travaillerons vraiment ensemble, la concertation et les travaux menés collectivement ont été extrêmement fructueux dans la mise en place de la réforme de l'accès précoce.** Cela fait deux ans que nous y travaillons avec le ministère, le Leem et France Biotech. Nous n'avons pas eu le temps d'aborder suffisamment les SMR et les ASMR conditionnels. Ce n'est pas fréquent mais nous donnons des SMR conditionnels. Par exemple, pour un produit qui a permis un gain de survie des patients, l'ASMR est passée de 4 à 3 au bout d'un an. Nous jouons le jeu au niveau de la commission dès lors que les moyens sont mis par les laboratoires pour monter des études post-inscription de qualité. ■





# Conclusion et perspectives de travail

PAR THOMAS BOREL, DIRECTEUR, DIRECTION RECHERCHE,  
INNOVATION SANTÉ PUBLIQUE ET ENGAGEMENT SOCIÉTAL (LEEM)

Nous avons assisté à une matinée d'échanges extrêmement riche, sans langue de bois. C'est toujours un challenge que de se réunir et de pouvoir échanger aussi ouvertement sur tous ces sujets.

Je commencerai par remercier les intervenants car c'est relativement peu commun d'avoir à la fois autour de la table l'INCa, le ministère de la Santé, la HAS et la représentation parlementaire ainsi que les entreprises, les associations de patients et les professionnels de santé. Je reprends deux enjeux pleinement partagés par les uns et les autres, qui ont été le fil conducteur de cette journée : **l'accès à l'innovation pour tous les patients sur le territoire français de façon équitable et la compétitivité de la France pour les entreprises, quelle que soit leur taille et leur dynamique. Il s'agit vraiment du fil conducteur qui nous a amenés à construire cette matinée d'échanges qui, je l'espère, aura été utile.**

J'insiste également sur deux constats qui ont été partagés.

Tout d'abord, l'oncologie est sur une dynamique d'innovations extraordinaires avec de l'innovation thérapeutique (thérapies ciblées, orales, médecine de précision), de l'innovation diagnostique (tests, séquençage) et de l'innovation organisationnelle (article 51, dispositifs d'accès précoce, approches de remboursement conditionnel, coordination ville-hôpital). Le rôle des professionnels de santé, des aidants devient complètement différent. Le médicament est le véritable vecteur de cette innovation et nous pourrions presque considérer l'oncologie comme le

traceur d'innovations qui s'appliqueront à d'autres domaines du système de soins. Il serait extrêmement utile d'anticiper les innovations à venir pour construire les dispositifs innovants permettant de faciliter l'accès à tous sur le territoire français.

Ensuite, il y a le sujet de la temporalité. L'innovation va parfois très vite. Certains développements sont raccourcis parce que les promesses thérapeutiques sont déjà là et, parfois, il est compliqué de coller cette temporalité de l'innovation avec la capacité du système de soins français à la recevoir. Ce sont des enjeux de délais d'accès au marché ou d'accès à la recherche clinique pour les patients. Cette temporalité doit être plus synchrone et c'était vraiment l'enjeu de cette matinée, de mettre toutes les perspectives en regard et de continuer sur un modèle de co-construction.

Les prochaines étapes se trouvent effectivement dans ce modèle de co-construction, dans le cadre proposé par la stratégie nationale qui impulse un modèle d'interaction des différents acteurs. Dans un horizon très proche, le nouveau conseil stratégique des industries de santé, sous l'impulsion du Premier ministre et du président de la République, définira un certain nombre d'orientations prioritaires. Pour nous, les prochaines étapes consistent à continuer, la main dans la main, avec l'INCa, la HAS, les professionnels de santé et les associations de patients à donner plus de matière à ces actions qui convergent pour toutes et tous.

Encore une fois, merci à toutes et à tous pour cette belle matinée.

## LISTE DES ACRONYMES

### **AMM**

Autorisation de Mise sur le Marché

### **ANSM**

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

### **ARC**

Attaché de Recherche Clinique

### **ARIIS**

Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé

### **ASMR**

Amélioration du Service Médical Rendu

### **ATU**

Autorisation Temporaire d'Utilisation

### **CEPS**

Comité Economique des Produits de Santé

### **CLIP**

Centre labellisé de phase précoce

### **CLIP2**

Centre labellisé INCa de phase précoce

### **CNAM**

Caisse nationale d'Assurance Maladie

### **CPP**

Comité de Protection des Personnes

### **CRO**

Société de recherche contractuelle

### **CSIS**

Conseil Stratégique des Industries de Santé

### **CSIS**

Conseil Stratégique des Industries de Santé

### **DGOS**

Direction Générale de l'Offre de Soins

### **DMDIV**

Dispositif de Diagnostic Médical In Vitro

### **EFPIA**

Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques

### **HAS**

Haute Autorité de Santé

### **INCa**

Institut National du Cancer

### **NABM**

Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

### **RIHN**

Référentiel des actes innovants hors nomenclature

### **SIDIV**

Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro

### **TEC**

Technicien d'Etude Clinique

# leem

[www.leem.org](http://www.leem.org)

### Retrouvez-nous

 [facebook.com/lemedicamentetmoi](https://facebook.com/lemedicamentetmoi)

 [@LeemFrance](https://twitter.com/LeemFrance)

 [Leem](https://in.leem)

 [lemedicamentetmoi](https://lemedicamentetmoi)

58 Boulevard Gouvion Saint Cyr

Paris 17<sup>e</sup>