

PLAN CANCER III 2014-2018

Contribution du Leem

- Introduction	<i>p.2</i>
- Axe : Recherche	<i>p.6</i>
- Axe : Prévention et Dépistage	<i>p.12</i>
- Axe : Prise en charge et Parcours de soins	<i>p.13</i>
- Axe : Inégalités sociales et territoriales	<i>p.15</i>
- Résumé des propositions	<i>p.18</i>

INTRODUCTION

Le Leem

Le Leem est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament présentes en France.

Avec leurs 102 000 salariés, ces 270 entreprises adhérentes ont pour mission de découvrir, de développer et de fabriquer des médicaments et des vaccins contre les maladies.

Innovation thérapeutique, sécurité du médicament, attractivité industrielle et scientifique, efficacité économique et pratiques responsables constituent les axes majeurs de l'activité du Leem et de son engagement.

L'industrie du médicament en France représente un secteur stratégique et un investisseur majeur.

ECONOMIE

25,3 milliards d'euros d'exportations réalisées en 2012.

6,6% : En 2012, les exportations de produits pharmaceutiques ont représentés 6,6% des exportations totales de la France, derrière l'aéronautique/aérospatial.

4,8 milliards d'euros investis en France dans la R&D en 2009 soit 11,3% du chiffres d'affaires.

SOCIAL

Le secteur compte un effectif de : **101 926 personnes en 2011** soit une baisse de 1,9% de l'emploi par rapport à 2010.

L'emploi global est de : **293 702 personnes** s'il on prend en compte l'ensemble de la chaîne du médicament.

Plus de 21 500 personnes sont employées dans les centres de R&D, soit 18,1% du total des chercheurs européens dans le domaine.

9 000 personnes environ, travaillent dans les PME de biotechnologie santé.

Le cancer, un fardeau mondial et la place de la France dans la lutte contre le cancer

Le cancer, un fardeau mondial de plus en plus lourd

Le cancer est devenu la première cause de mortalité dans le monde depuis 2010¹. Le nombre de décès lié au cancer dans le monde passera de 7,6 millions en 2008 à 13,2 millions en 2030. Quant à l'incidence mondiale du cancer, elle passera de 12,7 millions de nouveaux cas en 2008 à 22,2 millions en 2030².

Pour ce qui est de l'Europe, l'incidence du cancer est estimée à 3,2 millions de nouveaux cas en 2008 et à 1,2 millions de décès par an. Le vieillissement de la population va faire augmenter cette incidence de 30 à 50% d'ici 2020³.

En France, le cancer est la première cause de mortalité depuis 2004, avec 147 500 décès recensés pour l'année 2011. En dépit d'un taux de mortalité en baisse, l'incidence du cancer est en hausse avec 365 500 nouveaux cas par an en 2011 (+14% vs 2005) (*INCa*⁴ : *Situation du cancer en France en 2011*).

Ce que sont en droit d'attendre les patients atteints de cancer dans un pays classé 5^{ème} puissance économique mondiale

Si des progrès considérables ont été réalisés dans les domaines de la recherche, du diagnostic et du traitement, le cancer n'en reste pas moins un lourd fardeau pour les patients, leur famille et les soignants, et pour la Société de façon plus large.

Mais en ces temps de crise économique et sociale, il est plus que jamais nécessaire de garantir à tous les patients un accès équitable et solidaire aux soins et aux thérapeutiques leur assurant le meilleur contrôle de leur cancer. Si le plan cancer III ne devait poursuivre qu'un seul objectif, ce serait bien celui-là.

Un grand pas a été fait pour les patients, quand le cancer a été déclaré priorité de santé publique en 2003, avec la création de l'INCa. Si de grandes réalisations sont à porter au crédit de l'INCa, au travers des différentes mesures des Plans I et II, des constats récents d'inégalité d'accès à l'innovation nous font penser que la Mesure n°1 du Plan III devrait être de s'assurer que la rationalisation des dépenses de santé qu'imposent les comptes sociaux préserve :

- Les actions de prévention du cancer
- Les programmes de dépistage scientifiquement validés
- Les technologies permettant de détecter un cancer à un stade plus précoce (IRM...)
- L'accès aux thérapeutiques et aux traitements qui améliorent la qualité de vie des patients.

¹ WHO : *World health statistics 2007 & American Cancer Society : Global facts and figures 2011*

² Bray et al. *Lancet Oncology* 2012

³ Wilking et al. *Cancer and Economics*, 2011

⁴ INCa: Institut National du Cancer

Des économies en trompe-l'œil

Allouer les ressources nécessaires à la prise en charge du cancer, est de nature à générer à terme des économies, car il est prouvé que les coûts indirects liés au cancer sont bien supérieurs aux coûts directs : les coûts indirects du cancer en France en 2004 ont représenté 17,7 milliards € contre 11,9 pour les coûts directs. Ces coûts indirects sont largement dominés par la perte de productivité liée aux décès prématurés (16,9 Mds €). Les coûts directs du cancer en France sont même inférieurs à certaines maladies chroniques comme l'hémophilie, la néphropathie, ou encore le traitement du VIH, alors que le cancer est la 1^{ère} cause de mortalité⁵.

Si un débat se développe actuellement, outre-Atlantique, sur le coût des nouveaux antinéoplasiques, force est de constater qu'en France, le coût des anti-cancéreux hors GHS en 2010 a représenté 1060 millions € soit à peine plus de 1% des dépenses de l'Assurance Maladie⁶.

Valoriser l'innovation incrémentale en oncologie

Le progrès médical et l'innovation thérapeutique sont une nécessité en cancérologie, et un véritable enjeu pour les malades et les soignants : en situation métastatique, la survie du patient dépend :

- De l'accès aux nouveaux médicaments en sus des traitements standards (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie)
- De l'accès rapide aux médicaments innovants
- D'un égal accès aux programmes de recherche clinique, souvent le seul moyen de recevoir une thérapie innovante.

Plus que dans tout autre domaine, l'innovation en oncologie est par essence incrémentale. Pour accéder au marché, une nouvelle molécule en oncologie va suivre un processus de développement long, complexe et coûteux, qui démarre toujours en situation métastatique, le plus souvent en 2^{ème} voire 3^{ème} ligne métastatique.

C'est ainsi que le trastuzumab enregistré aux USA en 1998 dans les cancers du sein métastatiques HER2+ faisait apparaître un ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) de 85 700\$. Approuvé en 2006 en situation adjuvante, l'ICER pour ces stades précoces a chuté à 26 400\$. Au total, toutes populations confondues (métastatiques + adjuvantes) l'ICER du trastuzumab ressort à 35 600\$ contre 85 700\$ au moment de son lancement⁷.

La vraie valeur ajoutée d'une innovation thérapeutique en oncologie ne peut être jugée que sur le cycle de vie de la molécule et non sur la seule indication qui lui est imposée pour accéder au marché.

En dépit de ce schéma de développement contraint et imposé, il n'en reste pas moins que cette stratégie de petits pas a permis de porter la survie globale dans le cancer colorectal métastatique de 4-6 mois dans les années 80, à plus de 25 mois dans les années 2010 : Des progrès sensibles ont également été enregistrés dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant, ainsi que dans le cancer du poumon métastatique.

⁵ D. Khayat ; Cancer ; May 2012 & Comparator Report on patient access to cancer drugs in Europe : Nils Wilking, Feb 2009

⁶ INCa : situation de la chimiothérapie des cancers en 2011

⁷ Garisson LP. Et al ; Value Health, 2009

Pour optimiser l'accès à l'innovation, il faudrait :

- Définir la notion de « besoin médical » pour l'évaluation des stratégies thérapeutiques
- Garantir la rapidité d'accès des patients aux thérapies innovantes en fondant les décisions d'accès au remboursement sur le besoin médical
- S'accorder sur des modalités de l'évaluation continue de la valeur intégrant une dimension médico-économique afin de confirmer et d'approfondir la valeur créée pour la collectivité
- Assurer la transparence, la lisibilité et la prédictibilité des conditions d'accès au marché pour les industriels, pour garantir la pérennité des investissements en Recherche et en Développement en France.

Troisième plan cancer

Dès l'annonce du premier Plan Cancer, les industriels se sont mobilisés et plusieurs contributions, centrées sur la recherche, ont été réalisées.

Les 2 plans cancers ont eu un impact extrêmement positif pour la notoriété et le développement de la recherche française en onco-hématologie au niveau international.

En conséquence, les entreprises du médicament saluent l'annonce d'un troisième plan et souhaitent contribuer à son élaboration en étant force de proposition dans 4 axes : recherche, prévention et dépistage, prise en charge et parcours de soins, inégalités sociales et territoriales.

Un engagement et des choix politiques clairs sont nécessaires

« Pour continuer cette guerre contre le cancer, il faut que tombent les barrières entre recherche et délivrance des soins, entre recherche académique et recherche clinique, entre secteur public et secteur privé .../... La recherche et l'innovation sont de puissants facteurs de compétitivité. Notre pays présente de nombreux atouts en la matière : l'excellence de notre expertise scientifique, de nos médecins, de nos cliniciens, de notre recherche industrielle »
Jean-Marc Ayrault, RIR13 Novembre 2012

Recherche translationnelle

La médecine stratifiée, individualisée, personnalisée... les qualificatifs employés pour tenter de décrire la médecine du XXI^{ème} siècle, traduisent l'irrésistible montée en puissance de recherches au plus près du patient, de sa maladie, de son profil génétique et de ses interactions avec son environnement.

La médecine « stratifiée », est l'une des applications thérapeutiques de ces nouvelles voies de recherche : en divisant les patients en plusieurs groupes – strates – selon leur profil génétique notamment, elle permet d'administrer le médicament aux seuls patients susceptibles de répondre au traitement. Il est ainsi possible aujourd'hui, en fonction de certains traits génétiques d'une tumeur, de déterminer avec exactitude, pour certains types de cancer, si le patient tirera ou non profit d'une chimiothérapie.

L'apport considérable de la biologie fondamentale dans la compréhension des cancers a révolutionné notre vision de cette maladie : après être passé de l'organe à la cellule, le cancer devient aujourd'hui une maladie des gènes.

Grâce aux progrès récents de la génomique, de la biologie cellulaire et de la biologie du développement, on comprend mieux désormais la cascade de mutations génétiques successives à l'origine d'une tumeur cancéreuse. On appréhende aussi mieux l'incroyable complexité de cette maladie puisque une série d'anomalies génétiques distinctes peut conduire à l'apparition de tumeurs en apparence semblables, mais résultant de mécanismes génétiques différents.

Il nous faut donc adapter notre recherche, nos traitements et nos modes d'intervention pour cibler spécifiquement les anomalies portées par les cellules cancéreuses de chaque malade. C'est la révolution des thérapies ciblées. Entre 2004 et 2010, 31 nouveaux anti-cancéreux ont été mis sur le marché en Europe, recouvrant 49 indications. La moitié de ces nouveaux traitements étaient des thérapies ciblées.

Cette tendance devrait perdurer car les recherches se concentrent dans leur grande majorité sur l'étude des mécanismes d'instabilité génétique à l'origine du cancer, et sur les voies de signalisation moléculaire et cellulaire permettant sa progression dans les tissus.

Elles identifient ainsi des cibles et des biomarqueurs diagnostiques pour la mise au point de traitements, et permettent d'individualiser la thérapie du cancer, en caractérisant chaque type et sous-type de tumeur, en examinant les traits génétiques de chaque patient et en anticipant sa réponse aux traitements.

La première étape de cette nouvelle démarche d'une meilleure compréhension des maladies est l'identification des cibles moléculaires impliquées dans le processus pathologique.

Elle implique un lien fort et précoce entre découverte du médicament et recherche clinique, dans un processus de recherche translationnelle, c'est-à-dire d'allers/retours faisant intervenir les différentes compétences nécessaires à la mise au point du médicament innovant : séquençage, génétique moléculaire, génomique, protéomique ...

Le patient est au centre de ce continuum : la recherche part de données biologiques humaines, sang, échantillons de tissu, cellules de tumeurs pour aboutir au « bon » médicament pour le « bon » patient. Cette recherche se positionne donc sur l'ensemble du cycle du médicament, de la découverte jusqu'au lit du malade.

En partant du malade, dès l'identification du mécanisme moléculaire en jeu, cette nouvelle démarche s'inscrit dans la volonté des industriels :

- de réduire les taux d'échec de leurs molécules dans des phases de recherche clinique pour ajouter un objectif plus proche du patient
- de réduire les études sur des modèles animaux qui se sont avérés trop imprécis, insuffisamment prédictifs et transposables aux modèles humains.

La deuxième étape de cette démarche repose sur l'identification de biomarqueurs, permettant de suivre précisément l'évolution de la maladie ainsi que l'activité thérapeutique et pharmacologique du candidat médicament.

La révolution du modèle de recherche instaure un nouveau mode de fonctionnement et une reconfiguration de l'écosystème de l'industrie du médicament. Le nouvel environnement de l'innovation est désormais constitué de réseaux structurés et internationaux entre entreprises du médicament, partenaires académiques et hospitaliers, sociétés de biotechnologies : des écosystèmes fluides et collaboratifs reliant concepts, talents et capitaux.

Les nœuds de ces réseaux se consolident stratégiquement autour des grands campus universitaires, des centres de recherche, des pôles de compétitivité.

La France doit continuer de jouer un rôle de premier plan dans cette refondation compte tenu du niveau de ses chercheurs, de son soutien affiché à la recherche dans les deux plans cancer précédents, à condition, toutefois, de veiller au développement d'une culture du risque.

En effet, la médecine stratifiée est une réalité scientifique qui ne trouvera d'application que s'il existe un modèle économique viable pour les grands laboratoires pharmaceutiques comme pour les petites entreprises de biotechnologie. Cela présuppose la modernisation du système d'évaluation de l'innovation et une véritable valorisation de ces nouvelles "strates". Faute de quoi le dialogue nécessaire entre le corps médical et l'industrie autour des besoins "stratifiés" des patients ne se fera pas, compte tenu du surcoût de l'individualisation⁸.

Plan cancer II, mesures proposées et résultats obtenus

Les mesures préconisées dans le Plan Cancer II étaient adaptées au développement de cette médecine personnalisée et notamment au travers des actions suivantes :

1.1 – « renforcer la recherche translationnelle par des financements dédiés aux appels à projets et par une politique des sites de recherche pluridisciplinaires labellisés »

1.4 – « Etablir des partenariats de Recherche et Développement entre laboratoires internationaux et acteurs de la recherche en cancérologie fédérés dans l'ITMO cancer »

21.2 – « Développer les plates-formes de génétique moléculaire et l'accès aux tests moléculaires ».

Les résultats sont indiscutables en termes de nombre de partenariats industriels et de notoriété de la France dans le domaine de la recherche contre le cancer. Les facteurs principaux de succès ont été, du point de vue industriel : les plates-formes de biologie moléculaires de l'INCa, mondialement reconnues, la labellisation de centres d'expertise et les Rencontres Internationales de Recherche (RIR).

⁸ INCa : Institut National du Cancer

Propositions du Leem pour le plan cancer III

- Poursuivre le développement des plates-formes de génétique moléculaire qui représentent un avantage majeur pour la France, à condition :
 - D'assurer une répartition homogène sur le territoire
 - D'harmoniser les fonctionnements et de standardiser les méthodes pour l'ensemble des plates-formes
 - De poursuivre les initiatives en matière de contrôle de qualité
 - De focaliser leur mission sur la détection de marqueurs en lien avec les nouveaux produits en développement
 - D'optimiser les conditions d'accès au marché d'un médicament et de son marqueur compagnon en revoyant la procédure d'inscription des biomarqueurs compagnons.
- Développer, harmoniser et faciliter l'accès aux tumorothèques en s'appuyant sur l'infrastructure biobanque
- Assurer un suivi des Rencontres Internationales de Recherche du 13 novembre 2012 et programmer une nouvelle rencontre dans le cadre du plan 2014-2018
 - Les Rencontres Internationales de Recherche (RIR) favorisent et développent les partenariats public-privés. Organisé sur une journée, cet événement s'articule en deux temps forts. La présentation de travaux de pointe par des chercheurs académiques sélectionnés pour l'excellence de leurs travaux, puis des rencontres « face à face » chercheurs-industriels. C'est l'occasion de mettre en avant l'excellence et le haut niveau d'expertise des équipes Françaises de la recherche académique, d'encourager les investissements internationaux et de soutenir la compétitivité de la France sur la scène internationale.
Les 4^{èmes} rencontres internationales de la recherche, le 13 novembre 2012 ont été placées sous le Patronage du Premier ministre avec pour thème « *Cancer : Recherche & Innovations* ». Organisées en partenariat avec l'Institut Thématique Multi-Organismes Cancer (ITMO Cancer) et l'institut National du Cancer (INCa), les RIR ont réuni 28 entreprises de recherche biomédicale et 54 chercheurs académiques. Elles ont généré 220 contacts, dans la seule journée du 13 novembre.
Un bilan complet de ces rencontres sera effectué avec l'INCa, AVIESAN et ARIIS en 2013 et une nouvelle rencontre dédiée au cancer pourrait être planifiée en 2016.
- Augmenter l'efficacité des efforts faits en faveur de la recherche translationnelle :
 - Avec une cartographie reprenant toutes les initiatives : SIRIC, STIC, PAIR, CLIP²... qui sont des structures ou des programmes innovants mais encore insuffisamment connus des industriels
 - Avec un soutien des PME/TPE, notamment pour détecter des projets et soutenir les projets les plus innovants et accélérer la preuve de concept.

Recherche clinique

Les études cliniques permettent un accès précoce des patients à de nouvelles solutions thérapeutiques. Elles participent à l'amélioration de la qualité des soins et de la notoriété des équipes de recherche ainsi qu'au maintien et au développement de l'attractivité de la recherche publique et privée. Elles représentent enfin un investissement industriel important

estimé à 500 millions d'euros en 2010 en France pour la recherche clinique à promotion industrielle à l'hôpital (40% des études étaient réalisées en oncologie)⁹. Dans le cancer, la recherche clinique est particulièrement cruciale en raison du nombre de molécules en développement au niveau mondial et de son intégration forte dans le parcours de soin du patient et des besoins thérapeutiques non couverts.

Les études cliniques, qu'elles soient à promotion académique ou industrielle, sont complémentaires et il est indispensable que ces études soient réalisées sur l'ensemble du territoire français (CLCC, CHU et autres établissements hospitaliers). Un lien doit être fait avec la médecine de ville.

En ce qui concerne les études cliniques à promotion industrielle

Dans le monde

- **981 molécules** sont en phase de développement clinique (I, II, III) contre le cancer. (Source : <http://www.pharma.org/sites/default/files/pdf/phrmamedicinesindevelopmentcancer2012.pdf>)
- Ces molécules sont en cours de développement dans plusieurs catégories de cancer, dans plusieurs indications.
- Parmi les essais cliniques en cours, on observe environ **600 études de phase 0 et phase I, 800 études de phase I/II et phase II et près de 250 études de phase III.**
- Le cancer est toujours la première aire thérapeutique d'application des biomédicaments : sur **907 biomédicaments** en développement clinique **338 ciblent des cancers**, notamment dans le traitement contre les tumeurs solides, la leucémie et les lymphomes. (Source : <http://pharma.org/sites/default/files/pdf/biologics2013.pdf>)

En France

L'enquête 2012¹⁰ menée par le Leem et Publicis Healthcare résume bien la place de la France dans la recherche clinique internationale et donne un éclairage spécifique sur la recherche clinique en cancérologie.

30 entreprises ont participé à l'enquête qui a porté sur 420 études (phases II/III), 79 pays, 32 965 centres et 246 895 patients (inclusions 2010/2011).

La France se maintient dans la moyenne européenne, et reste un pays d'expertise pour les phases précoces. Sa performance en cancérologie, qui représente 29% des études, est un des atouts majeurs de compétitivité de la France.

En ce qui concerne les études à promotion académique

Certaines de ces études peuvent avoir un soutien financier industriel (Investigator sponsored studies, ISS). Ainsi, en 2012, une enquête réalisée par le Leem auprès de 8 laboratoires de recherche a montré que le nombre d'études ISS par entreprise, en France, est très important (40 en moyenne, jusqu'à 150 pour une entreprise), le financement de ces études peut représenter des financements annuels de 500 000 à 12 millions d'euros par laboratoire.

⁹ Réf. de Francis Fagnani «L'investissement industriel en recherche clinique à l'hôpital : une estimation pour la France en 2010 - Thérapie 2012 Mars-Avril ; 67 (2) : 89-96 DOI : 10.2515/thérapie/2012021 »

¹⁰ Réf. de Catherine Lassale et al. «Etats des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : 6^e enquête du Leem » Thérapie 2013 Janvier-Février ; 68 (1) : 1-18 // DOI : 10.2515/thérapie/2013011

Plan cancer II, mesures proposées et résultats obtenus

Le Plan Cancer II a cherché à dynamiser la recherche clinique industrielle grâce aux deux mesures suivantes :

1.3 - « Structurer et stimuler la recherche dans les phases précoces d'essais de nouveaux médicaments anticancéreux »

4.2 - « Augmenter l'inclusion dans les essais cliniques en cancérologie »

Les résultats sont encourageants comme l'ont montré :

- La grande visibilité internationale de centres labélisés INCa de phase précoce (CLIP²) qui ont été fortement soutenus par le Leem, par ARIIS et par le CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé)
- La place très compétitive en matières d'études cliniques de la France dans le domaine de la cancérologie, notamment grâce aux réseaux d'investigateurs et aux groupes coopérateurs dont plusieurs ont été soutenus par le CeNGEPS.

Propositions du Leem pour le plan cancer III

Le Leem propose la poursuite de la dynamisation de la recherche clinique académique mais aussi industrielle et formule les propositions suivantes :

- **Poursuivre le développement des centres labellisés de phase précoce, sans en augmenter le nombre mais en favorisant leur harmonisation et en augmentant leur efficacité.** Il faudrait aussi favoriser les accords pour des recherches académiques impliquant des associations de molécules n'ayant pas l'AMM et issues de différents laboratoires
- **Raccourcir les délais de signatures des contrats en obtenant la signature d'un contrat unique (investigateur, hôpital, promoteur) dans tous les CHU comme ce qui est fait dans les CLCC**
- **Améliorer les études de faisabilité grâce à des mesures concrètes portées par les industriels et les investigateurs**
- **Poursuivre les travaux avec les associations de patients**
A ce titre, le Leem organise le 21 mai 2013 un forum sur « recherche clinique et parcours de soins »
- **Renforcer le soutien aux réseaux d'investigation clinique** déjà reconnus mondialement mais soumis à une très forte compétitivité internationale
- **Créer un lien avec la médecine de ville** et prendre en compte la qualité de vie des patients en conditions naturalistiques.

Suivi des patients dans la vraie vie et recherche épidémiologique

L'évaluation en situation réelle des conditions de prescription et d'utilisation des médicaments anticancéreux ainsi que de leur impact sur les populations traitées et sur l'organisation des soins sont des questions clés auxquelles les études épidémiologiques devraient permettre de répondre.

Plan cancer II, mesures proposées et résultats obtenus

Le plan cancer II abordait peu l'évaluation en vie réelle des nouveaux médicaments, les actions en épidémiologie étant développées surtout dans le cadre des risques environnementaux.

En conséquence les évolutions ont été modestes dans la durée du plan cancer II hormis, dans le cadre du grand emprunt, la construction de cohortes dédiées au cancer : CANTO (cancer du sein), HOPE-EPI (cancer de l'enfant), CRYOSTEM (rejet de greffe dans les cancers du sang), COBLance (cancer de la vessie).

Les difficultés réelles rencontrées avec les études observationnelles post commercialisation doivent être soulignées.

Si les entreprises du médicament sont favorables à ces études, les difficultés afférentes se situent à trois niveaux opérationnels distincts : lors de leur conception, au cours de leur réalisation et dans l'utilisation et la valorisation des résultats.

A l'étape initiale de conception du protocole, les demandes émanant des autorités manquent souvent de précision ; ce manque de lisibilité, ajouté aux problématiques de faisabilité, induit des difficultés de choix méthodologiques majeures.

A l'étape de la réalisation de ces études épidémiologiques, les entreprises sont confrontées à des difficultés de coopération avec les partenaires indispensables que sont les experts académiques, insuffisamment sensibilisés à leur intérêt scientifique et à leur caractère obligatoire, les médecins investigateurs, rarement formés à l'épidémiologie et disposant de peu de temps, et les détenteurs de données de santé, conditionnant l'accès à leurs bases à la mise en place de collaborations complexes. De plus, des contraintes budgétaires et comptables internes aux laboratoires et non négligeables peuvent se présenter en raison notamment de la charge financière conséquente que représentent ces études pour les entreprises (jusqu'à plusieurs millions d'euros), avec parfois une inadéquation entre le coût de l'étude et le chiffre d'affaires attendu du médicament.

Enfin, si l'on s'attache à l'utilisation et la valorisation des résultats, on peut regretter le manque de transparence des règles d'évaluation et d'interprétation par les autorités et le manque de communication autour des résultats des études, tant auprès des professionnels de santé que des autorités sanitaires ainsi qu'au niveau international.

Ces difficultés constituent de véritables freins au développement des études pharmaco-épidémiologiques sur le territoire national.

Propositions du Leem pour le plan cancer III

- Améliorer la communication entre acteurs concernés et autour des résultats obtenus et développer un travail de sensibilisation
- Renforcer la formation des oncologues et des professionnels de santé en épidémiologie
- Développer des principes méthodologiques consensuels et faciliter l'accès aux données de santé
- Valoriser ces études auprès de différents publics ce qui constitue un élément de motivation indispensable pour les investigateurs et les experts, une source d'enrichissement des connaissances, un témoignage de l'investissement de l'industrie dans le suivi des produits commercialisés et un facteur d'attractivité de la France pour les études de pharmaco-épidémiologie.

AXE : PREVENTION ET DEPISTAGE

Le Leem n'avait pas fait de propositions dans le plan cancer II sur l'axe prévention et dépistage.

En termes de prévention, deux points nous semblent néanmoins importants à souligner :

- Le rôle des entreprises du médicament dans la recherche de nouveaux médicaments contre l'addiction
- L'importance relative de la part des cancers d'origine infectieuse
En 2008, deux millions de nouveaux cas de cancer - sur un total de 12,7 millions dans le monde (soit 16,1%) - étaient imputables à des infections. Parmi ces cas de cancers, de nombreux peuvent être considérés comme évitables, en particulier ceux qui sont associés à l'helicobacter pylori, aux virus de l'hépatite B et C et aux papillomavirus, responsables de 1,9 millions de cas par an (essentiellement cancers de l'estomac, du foie et du col utérin).
Ces cancers touchent par ailleurs une population jeune puisqu'environ 30% d'entre eux surviennent chez des personnes de moins de 50 ans¹¹.

Propositions du Leem pour le plan cancer III

- Contribuer à la formation et l'information des patients
- Lutter contre le tabac, prévenir l'obésité, communiquer sur les risques de la consommation excessive d'alcool, prévenir des dangers de la surexposition solaire
- Créer des partenariats innovants de recherche dans la lutte contre l'addiction
- Optimiser l'arsenal préventif et thérapeutique existant (couverture vaccinale pour les vaccins contre les virus de l'hépatite B et les papilloma virus, dépistage et traitement des hépatites et de l'helicobacter pylori)
- Encourager la recherche de nouveaux vaccins, notamment contre l'hépatite C, et le développement de nouvelles thérapeutiques curatives ciblées sur les agents infectieux transmissibles cancérogènes.

¹¹ Réf. de Martel, C., J. Ferlay, et al. (2012). "Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis." The Lancet Oncology 13(6): 607-615

AXE : PRISE EN CHARGE ET PARCOURS DE SOINS

Les solutions thérapeutiques apportées par les entreprises du médicament doivent pouvoir être utilisées de la façon la plus efficace possible et dans les meilleures conditions possibles. Le recul des coûts de l'inefficacité est un réservoir pour le financement de l'innovation.

L'appel à projets « Programme de Recherche Medico-Economique en Cancérologie » lancé par la DGOS¹² et l'INCa témoigne de l'intérêt, partagé par tous les acteurs, d'une recherche d'efficacité optimale en cancérologie, notamment en termes de stratégies de prise en charge et de parcours de soins (axe 2 de l'appel à projets).

Les entreprises du médicament sont favorables à cette approche et considèrent que le suivi des médicaments dans la vie réelle est non seulement inévitable mais, à bien des égards, souhaitable, l'évaluation medico-économique occupant une place légitime dans ce cadre.

Cependant si les industriels partagent la philosophie et les objectifs de cette démarche, la mise en œuvre effective de l'intégration d'une évaluation d'efficacité dans la chaîne de décision administrative à laquelle est soumise le médicament, suscite de très nombreuses interrogations.

Propositions du Leem pour le plan cancer III

Organisation des soins et de la prise en charge

- Développer la mise à disposition d'une information complète et précise pour le patient à toutes les étapes de son cancer
- renforcer et soutenir l'approche personnalisée du cancer avec une organisation mieux coordonnée de la connaissance du polymorphisme des maladies et des individus, le cancer devant continuer à servir de modèle pour les autres pathologies
- Rapprocher les parcours de soins articulés autour de la ville et de l'hôpital de la recherche, ces deux approches étant imbriquées et permettant un accès plus précoce à l'innovation via les essais cliniques. Intégrer ces parcours suppose :
 - De les connaître sur une base individuelle
 - De pouvoir les évaluer en termes d'efficacité (pertinence, qualité, efficacité, coût) individuellement et collectivement ce qui suppose une infrastructure de technologie de l'information maillant efficacement le territoire français entre tous les lieux de soins et de recherche
 - De recueillir des données et de mener des études en vie réelle, ce qui pose des problèmes spécifiques. Mise en place d'un système d'information permettant le recueil de données médicales en ambulatoires chainables avec les données hospitalières et médico-sociales (Cf. Axe Recherche)
 - De développer des études dans les Sciences Humaines et Sociales et prendre en compte les résultats dans les évaluations afin de mieux comprendre et d'articuler l'ensemble des acteurs dans le parcours de soins.
- Développer le monitoring des réponses thérapeutiques qui est aussi important que le dépistage et le traitement car il participe à l'efficacité du parcours de prise en charge et

¹² Direction Générale de l'Offre de Soins

renforce la pratique en équipe ainsi que le développement de l'interaction entre soins et recherche

- Réserver les moyens universitaires et les plates-formes de séquençage à des approches de recherche, avec valorisation de la propriété intellectuelle. Industrialiser beaucoup plus rapidement les techniques passées en routine, permettant une optimisation des coûts (Cf. *Axe Recherche*)
- Assurer une proximité géographique des patients pour les centres d'excellence et les lieux de dépistage et de soins, correctement dispensés sur le territoire. Veiller à la multidisciplinarité des centres d'excellence qui doivent aussi être à même de tenir une base de données de tous les cancers traités et du résultat des prises en charge
- Intégrer dans le parcours de soins et dans la stratégie thérapeutique les soins de support, la prise en charge de la douleur, les soins palliatifs.

Evaluation medico-economique

- Assurer la cohérence d'ensemble du dispositif d'évaluation medico-economique et son articulation avec l'évaluation de la valeur ajoutée thérapeutique. En aucun cas, l'évaluation medico-economique ne doit retarder ou constituer une barrière supplémentaire pour l'accès à l'innovation
- Proposer une démarche d'évaluation medico-economique cohérente avec l'accès précoce à l'innovation en oncologie.
En effet, la diversité des mécanismes d'évaluation medico-economique en Europe est un risque pour le maintien du grand marché européen et affaiblit la compétitivité de l'Europe face à la concurrence internationale. La question de la convergence des approches européennes devient cruciale et la France pourrait être leader dans ce domaine comme elle a su le faire en recherche clinique.
Cette démarche pourrait se fonder sur deux axes :
 - Favoriser et encourager la contribution des professionnels de santé à la production de données en vie réelle
 - Ancrer l'évaluation medico-economique dans la prise en charge des patients dans le parcours de soins.
- Développer une meilleure connaissance des prises en charge des patients dans le parcours de soins.

L'accès à l'innovation doit être égal sur l'ensemble du territoire

Une égalité d'accès aux molécules innovantes doit être promue. Avec la révolution de la médecine personnalisée induite par les thérapies ciblées, un système équitable et solidaire doit assurer au patient :

- Qu'il aura accès au meilleur traitement pour son cancer, quel que soit son lieu de résidence, et où qu'il soit traité
- Que son traitement sera pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie, indépendamment de l'hôpital qui le lui aura prescrit, et quel que soit sa situation financière personnelle
- Qu'un accès précoce aux nouvelles thérapies sera favorisé par des programmes tels que les ATU nominatives et de cohortes
- Qu'un système de contrôle de la qualité de la prescription de ces thérapies innovantes assurera sa pérennité en évitant tout type d'abus.

Une dégradation récente est constatée dans l'accès aux innovations en oncohématologie en France. Cette dégradation est authentifiée par les résultats d'OSCARS¹³, base de données développée par le Leem dans un objectif de suivi des délais administratifs :

- Les délais d'évaluation par la Commission de la Transparence sont supérieurs aux 90 jours attendus notamment en ce qui concerne les premières inscriptions (nouvelles molécules). Sur 7 anticancéreux déposés à la Commission de la Transparence entre septembre 2011 et novembre 2012 les délais médicaux ont été de 125 jours (59 jours à 223 jours)
- Les délais moyens d'inscription sur la liste en sus et d'obtention du tarif de référence s'accroissent et sont passés de 150 jours en 2010-2011 à plus de 300 jours en 2012.

Plan cancer II, mesures proposées et résultats obtenus

Malgré la mesure suivante :

21.1 : « Faciliter l'accès aux traitements par procédures innovantes »

La loi sur le médicament, avec le nouveau régime des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et des RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation), l'évaluation de la valeur ajoutée faite par la Commission de Transparence, les recommandations du conseil de l'hospitalisation pour les produits sur la liste hors GHS ont entraîné un changement en matière d'accès précoce et d'accessibilité au remboursement des nouvelles molécules.

¹³ OSCARS : «Observatoire pour le Suivi et la Coordination des Activités Réglementaires et Scientifiques » est renseigné par l'ensemble des entreprises du médicament afin de suivre les délais administratifs

Propositions du Leem pour le plan cancer III

- **S'assurer de la pérennisation des systèmes de mise à disposition précoce des médicaments innovants :**
 - Eviter les situations de perte de chance pour les patients qui ne bénéficieraient plus d'une ATU nominative et qui ne seraient pas encore éligible pour une ATU de cohorte
 - Assurer une transition adéquate entre le système des PTT (Protocole Temporaire de Traitement) et celui des RTU.
En effet, l'arrêt brutal de certains PTT pourrait conduire à une perte de chance pour les patients.
Par ailleurs, le démembrement des cancers et l'élargissement des palettes de thérapies ciblées disponibles vont conduire de plus en plus souvent à des situations où un rationnel scientifique et médical pour prescrire, sans rationnel suffisant pour aller vers une RTU, existera.
La mise en place d'études cliniques pourra dans certains cas apporter une solution mais d'autres réflexions sont à mener pour permettre aux patients français de bénéficier des avancées scientifiques.
- **Harmoniser les processus de prise en charge afin de lutter contre toute inégalité d'accès au marché pour les innovations en oncologie et éviter toute perte de chance pour les patients.** Ces derniers n'ont plus accès, suite aux nouvelles règles du conseil de l'hospitalisation, aux médicaments se présentant sous forme injectable et reconnus comme apportant un progrès incrémental à l'offre thérapeutique. Il est nécessaire :
 - De mettre en place des règles de procédures d'instruction des données d'inscription/ radiation de médicaments sur la liste en sus répondant aux critères de transparence, de lisibilité et de prévisibilité indispensables
 - De revoir la recommandation n°2010-25 du 18.11.2010 du conseil de l'hospitalisation qui dispose que tous les produits d'ASMR IV et V ont vocation à ne pas être inscrits quand leur comparateur n'est pas inscrit.
Cette mesure conduit à faire une discrimination inacceptable entre médicaments de ville qui ne passent pas par le conseil de l'hospitalisation et ceux de l'hôpital.
- **Accélérer l'accès aux patients de nouveaux médicaments en développant conseils scientifiques et dialogues précoces avec les autorités :**
 - Au niveau de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en améliorant la procédure des accès scientifiques (en termes de délais et d'organisation) et en raccourcissant les délais pour les AMM nationales
 - Au niveau de l'EMA (European Medicines Agency) européen avec un système de fast track aussi compétitif que celui de la FDA
 - Au niveau de la HAS (Haute Autorité de Santé) et du CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) en favorisant le dialogue précoce, avec une réflexion approfondie sur les méthodologies d'évaluation de la valeur ajoutée et sur le partage des risques.
- **Accélérer l'obtention d'extensions d'indications pour de nouveaux produits dans le cadre de traitements ciblés mais aussi de produits plus anciens :**

- Avec une forte mobilisation de l'ANSM pour qu'elle contribue au niveau européen à simplifier les développements d'extension d'indication, ce qui est particulièrement important dans le cadre de tumeurs rares : les partenariats avec les équipes académiques françaises (INCa notamment) devraient être reconnus et retenus dans les études d'enregistrements
- En accélérant l'évaluation post AMM de ces extensions d'indication avec un statut d'indication « présumée innovante » pour favoriser l'accès rapide pour le patient dans la vraie vie, avant la mesure de l'efficacité.

RESUME DES PROPOSITIONS

AXE RECHERCHE

Recherche Translationnelle

- Poursuivre le développement des plates-formes de génétique moléculaire qui représentent un avantage majeur pour la France
- Développer, harmoniser et faciliter l'accès aux tumorothèques en s'appuyant sur l'infrastructure biobanque
- Assurer un suivi des Rencontres Internationales de Recherche du 13 novembre 2012 et programmer une nouvelle rencontre dans le cadre du plan 2014-2018
- Augmenter l'efficacité des efforts faits en faveur de la recherche translationnelle

Recherche Clinique

- Poursuivre le développement des centres labellisés de phase précoce, sans en augmenter le nombre mais en favorisant leur harmonisation et en augmentant leur efficacité
- Raccourcir les délais de signatures des contrats en obtenant la signature d'un contrat unique (investigateur, hôpital, promoteur) dans tous les CHU comme ce qui est fait dans les CLCC
- Améliorer les études de faisabilité grâce à des mesures concrètes portées par les industriels et les investigateurs
- Poursuivre les travaux avec les associations de patients
- Renforcer le soutien aux réseaux d'investigation clinique déjà reconnus
- Créer un lien avec la médecine de ville et prendre en compte la qualité de vie des patients en conditions naturalistiques

Recherche Epidémiologique

- Améliorer la communication entre acteurs concernés et autour des résultats obtenus et développer un travail de sensibilisation
- Renforcer la formation des oncologues et des professionnels de santé en épidémiologie
- Développer des principes méthodologiques consensuels et faciliter l'accès aux données de santé
- Valoriser ces études auprès de différents publics

AXE PREVENTION ET DEPISTAGE

- Contribuer à la formation et l'information des patients
- Lutter contre le tabac, prévenir l'obésité, communiquer sur les risques de la consommation excessive d'alcool, prévenir des dangers de la surexposition solaire
- Créer des partenariats innovants de recherche dans la lutte contre l'addiction
- Optimiser l'arsenal préventif et thérapeutique existant (couverture vaccinale pour les vaccins contre les virus de l'hépatite B et les papilloma virus, dépistage et traitement des hépatites et de l'helicobacter pylori)
- Encourager la recherche de nouveaux vaccins, notamment contre l'hépatite C, et le développement de nouvelles thérapeutiques curatives ciblées sur les agents infectieux transmissibles cancérigènes

AXE PRISE EN CHARGE ET PARCOURS DE SOINS

Organisation des soins et de la prise en charge

- Développer la mise à disposition d'une information complète et précise pour le patient à toutes les étapes de son cancer
- Renforcer et soutenir l'approche personnalisée du cancer avec une organisation mieux coordonnée de la connaissance du polymorphisme des maladies et des individus
- Rapprocher les parcours de soins articulés autour de la ville et de l'hôpital de la recherche, ces deux approches étant imbriquées et permettant un accès plus précoce à l'innovation via les essais cliniques
- Développer le monitoring des réponses thérapeutiques qui est aussi important que le dépistage et le traitement car il participe à l'efficacité du parcours de prise en charge et renforce la pratique en équipe ainsi que le développement de l'interaction entre soins et recherche
- Réserver les moyens universitaires et les plates-formes de séquençage à des approches de recherche, avec valorisation de la propriété intellectuelle. Industrialiser beaucoup plus rapidement les techniques passées en routine, permettant une optimisation des coûts
- Assurer une proximité géographique des patients pour les centres d'excellence et les lieux de dépistage et de soins, correctement dispensés sur le territoire
- Intégrer dans le parcours de soins et dans la stratégie thérapeutique les soins de support, la prise en charge de la douleur, les soins palliatifs

Evaluation medico-economique

- Assurer la cohérence d'ensemble du dispositif d'évaluation medico-economique et son articulation avec l'évaluation de la valeur ajoutée thérapeutique. En aucun cas, l'évaluation medico-economique ne doit retarder ou constituer une barrière supplémentaire pour l'accès à l'innovation

- Proposer une démarche d'évaluation medico-economique cohérente avec l'accès précoce à l'innovation en oncologie
- Développer une meilleure connaissance des prises en charge des patients dans le parcours de soins

AXE INEGALITES SOCIALES ET TERRITORIALES

- S'assurer de la pérennisation des systèmes de mise à disposition précoce des médicaments innovants
- Harmoniser les processus de prise en charge afin de lutter contre toute inégalité d'accès au marché pour les innovations en cancérologie et éviter toute perte de chance pour les patients (procédures d'inscription et de radiation sur la liste en sus)
- Accélérer l'accès aux patients de nouveaux médicaments en développant conseils scientifiques et dialogues précoces avec les autorités
- Accélérer l'obtention d'extensions d'indications pour de nouveaux produits dans le cadre de traitements ciblés mais aussi de produits plus anciens