LIVRE BLANC

LES DÉFIS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EN ONCOLOGIE

Réussir l'intégration de l'innovation en immunothérapie anti-cancéreuse dans la prise en charge du cancer en France

2017

CERCLE DE RÉFLEXION
IMMUNO-ONCOLOGIE

Ce document a été élaboré avec le soutien de MSD France.

PRÉFACE

Pr Jean-Yves Blay, Directeur Général du Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard (Lyon)

L'immunothérapie anti-cancéreuse constitue une véritable innovation thérapeutique de rupture. C'est en effet la première fois qu'est largement démontrée l'efficacité du « déblocage » du système immunitaire. Les traitements par immunothérapie ont permis d'obtenir des rémissions de longues durées et d'envisager la guérison, même si le nombre de patients qui peuvent aujourd'hui en bénéficier est faible.

En entreprenant cette démarche de Livre Blanc, le Cercle de Réflexion en Immuno-Oncologie (CRIO) souhaite mobiliser l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge du cancer pour accélérer l'accès des patients à ces traitements innovants qui bousculent les paradigmes de la cancérologie.

Je voudrais faire un parallèle avec les trithérapies dans le VIH. Elles aussi, à leur arrivée, ont constitué une avancée médicale permettant de prolonger la vie des patients. Les mécanismes de financement ont su s'adapter au regard de la chronicisation de la maladie. Nous savons que l'impact de l'immunothérapie anti-cancéreuse sera bien plus important, compte tenu du nombre de patients à traiter sur le long terme. Il est urgent que nos responsables politiques s'impliquent dans la construction de ce nouveau modèle.

Évaluer les freins à l'accès de ces nouveaux traitements, comprendre leurs conséquences sur l'organisation de la prise en charge et du suivi des patients, appréhender l'information des professionnels de santé, des patients et de leur entourage sont autant de sujets sur lesquels le CRIO s'est interrogé avant d'élaborer les recommandations proposées au sein de cet ouvrage.

Afin que l'ensemble des patients puisse bénéficier de cette avancée scientifique, la France doit raccourcir les délais d'accès des patients aux essais cliniques et accélérer les processus réglementaires pour la mise à disposition des nouveaux traitements.

Et comme c'est souvent le cas en recherche médicale, nous apprenons en marchant. De nombreux essais cliniques en cours nous apportent au fur et à mesure une meilleure compréhension de ces traitements ainsi que l'espoir d'augmenter à terme les chances de guérison.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui ont consacré du temps à ce projet et contribué à enrichir les réflexions du CRIO en apportant leur sens critique et leur expérience clinique.

Jean-Yves Blay

SOMMAIRE

Introduction ..... \ 10
- L'immunothérapie, un changement radical de paradigme en oncologie
- Comprendre l'immunothérapie

Impact de l'immunothérapie sur la prise en charge des patients atteints de cancer ..... \ 22

Les 3 grands défis soulevés par le CRIO ..... \ 23

1. Faire face aux conséquences sur l'organisation des soins à l'hôpital et en ville ..... \ 24
2. Faire évoluer les compétences et les connaissances ..... \ 33
3. Favoriser l'accès des patients aux traitements ..... \ 38

Synthèse des grands défis portés par le CRIO et leurs préconisations ..... \ 53

Conclusion ..... \ 57

Annexes ..... \ 59
Assises régionales : programmes
Glossaire scientifique
Liste des sources et références

LE CERCLE DE RÉFLEXION EN IMMUNO-ONCOLOGIE

LA DÉMARCHE DU CRIO

Du fait du nombre de patients et de cancers concernés et du bénéfice apporté, l'arrivée des immunothérapies anti-cancéreuses catalyse les changements déjà engagés dans les pratiques et les organisations de prise en charge des patients atteints de cancer.
Pour appréhender les problématiques spécifiques liées à l'immuno-oncologie, le CRIO a engagé une concertation multidisciplinaire sur les défis communs à l'ensemble des parties prenantes : professionnels de santé, patients et acteurs institutionnels.

Constitué d'acteurs-clés de la prise en charge du cancer, le CRIO a suivi une démarche collaborative. Ouvert aux contributions extérieures, il a poursuivi un triple objectif :
- Apporter une analyse pragmatique de la situation.
- Mettre en lumière les « bonnes pratiques » déjà existantes.
- Proposer des pistes de recommandations concrètes et pérennes.

L'ensemble de ses réflexions à date est consigné dans le présent Livre Blanc dont la vocation est de guider la bonne intégration des traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse, tant d'un point de vue médical et organisationnel qu'économique et sociétal.

L'AMBITION : SENSIBILISER LES ACTEURS PUBLICS

Le travail coordonné par le CRIO a pour ambition d'interpeller les responsables politiques et les acteurs institutionnels impliqués dans le financement et l'organisation de la prise en charge des patients atteints de cancer.
Une meilleure intégration de cette innovation passe par un accès à tous les patients de manière équitable sans jamais perdre de vue la soutenabilité de notre système de santé.
À l'instar des professionnels de santé, des patients et de leur entourage, la société civile attend une politique de santé ambitieuse capable de se saisir des avancées apportées par les nouveaux traitements afin d'améliorer la prise en charge du cancer.
Cette transformation de l'organisation de la prise en charge des patients mérite d'être évaluée autant sur sa faisabilité que sur sa pertinence économique.

UNE ÉQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE

Immunothérapie, cancérologie, recherche clinique, accompagnement des patients, médico-économie : le CRIO s'appuie sur un panel d'expertises multidisciplinaires et complémentaires.

LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Professeur JEAN-YVES BLAY

Jean-Yves Blay est médecin et chercheur spécialisé dans les sarcomes. Il est Directeur Général du Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard (Lyon), également membre du Comité de Pilotage de la Fondation Synergie Lyon Cancer et Directeur du Lyric (Site Intégré de Recherche en Cancérologie labellisé par l'Institut National du Cancer) et Président du Groupe Sarcome Français (GSF).

Professeur JEAN-FRANÇOIS SEITZ

Jean-François Seitz est chef du service d'hépato-gastroentérologie et oncologie digestive de l'hôpital de la Timone (Marseille), past-president de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) et vice-président de l'association ARCADES (pour le dépistage des cancers dans les BdR).

Docteur AURÉLIEN MARABELLE

Aurélien Marabelle est immunologiste, oncologue et Directeur du programme d'immunothérapie de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif). Il est spécialiste des essais cliniques précoces en immunothérapie anti-cancéreuse et ses travaux de recherche se concentrent sur l'étude des mécanismes d'action des anticorps ciblant les points de contrôles immunitaires.

PASCALE DIELENSEGER

Pascale Dielenseger est cadre infirmier du département des Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif). Elle est aussi Présidente de l'Association Française des Infirmier(e)s de Cancérologie (AFIC) qui regroupe les infirmier(e)s exerçant auprès des personnes atteintes de cancer.

REPRÉSENTANTS D'ASSOCIATIONS DE PATIENTS

DAMIEN DUBOIS

Damien Dubois est journaliste indépendant, conseiller en communication santé. Il a participé à la création de Jeunes Solidarité Cancer, première association pour les adolescents et jeunes adultes concernés par le cancer. Il a créé, avec d'autres acteurs de la cancérologie, AIDER à AIDER, une plateforme Internet dont l'objectif est de faciliter l'activité des associations d'aide aux malades.

RENÉ DUCROUX

René Ducroux est Président d'Atoutcancer (ex Collectif K), qui réunit 19 associations de soutien aux malades du cancer, implantées dans diverses régions de France. Ces associations agissent localement pour accompagner les malades atteints d'un cancer et leur famille, et apporter des informations au grand public.

ACTEURS INSTITUTIONNELS

JULIA BONASTRE

Julia Bonastre est économiste de la santé, responsable de l'unité Étude et Recherche en Économie de la Santé à l'Institut Gustave Roussy. Elle est membre du Collège des Économistes de la Santé et anime le réseau des économistes hospitaliers qui développe des projets de recherche entre les équipes.

LIONEL POURTAU

Lionel Pourtau est chargé de mission chez Cancer Campus et chercheur en sociologie dans le département de recherche en éthique de l'Université Paris Saclay. Précédemment, il a travaillé dans l'Unité de Recherche en Sciences Humaines et Sociales de l'Institut Gustave Roussy. Il a effectué des recherches sur les problèmes psychologiques, sociaux, politiques, économiques et éthiques, posés par le cancer.

LA MÉTHODOLOGIE

Le CRIO a effectué son travail de réflexion en trois étapes :

1/ Un état des lieux des enjeux tels qu'ils sont perçus par les parties prenantes

2/ Une concertation régionale

3/ Des réunions de travail des membres du CRIO

L'état des lieux de l'intégration de l'immunothérapie anti-cancéreuse

Une série d'entretiens menée fin 2016 auprès de différents acteurs a servi de support pour la première réunion de travail du CRIO et a permis de dégager les enjeux majeurs liés à la prise en charge des patients par les immunothérapies anti-cancéreuses.

Ont contribué à l'état des lieux :

- **Guy Bouguet** et **Marie-Christine Béranger**, Président et Vice-Présidente de l'Association France Lymphome Espoir
- **Arielle Brunner**, Conseiller médical - Direction Générale de l'ARS Grand Est
- **Muriel Dahan**, Directrice des Recommandations et du Médicament à l'Institut National du Cancer (INCa) et **Sophie Negellen**, chef du Département Médicament de l'INCa
- **Bernard Delcour**, Vice-Président de l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)
- **David Piney**, Président de la CME du Centre Hospitalier de Lunéville, Membre du Conseil d'Administration FHF

Une concertation régionale

Dans un esprit de démocratie sanitaire, deux assises régionales ont été organisées : à Lyon, le 22 mars 2017 puis le 5 mai 2017 à Paris. Acteurs institutionnels, professionnels de santé et patients représentés par les associations ont pu confronter leurs expériences, débattre et mettre ainsi au jour les premières réflexions du CRIO.

Des réunions de travail

Réunis à trois reprises entre décembre 2016 et juin 2017, les experts du CRIO ont mis en commun leurs expertises. Une fois les enjeux identifiés, des pistes de réflexion et une liste de solutions concrètes ont été proposées.

L'ARTICULATION DU LIVRE BLANC

CERCLE DE RÉFLEXION IMMUNO-ONCOLOGIE

- 8 membres, 3 réunions de travail
- Groupe de travail multidisciplinaire
- Engager les réflexions, initier les débats et faire émerger les enjeux liés à l'arrivée des nouvelles immunothérapies anti-cancéreuses

+

ASSISES RÉGIONALES

- Mobiliser les professionnels de santé locaux, institutionnels, associations de patients et patients
- Ouvrir un débat public sur la place de l'immunothérapie en oncologie

↓

- Rendre publiques et accessibles les réflexions et propositions concrètes formulées dans le cadre des Assises en les associant aux préconisations du CRIO
- Diffuser ces propositions auprès des acteurs institutionnels

ÉDITORIAL

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN CHANGEMENT RADICAL DE PARADIGME EN ONCOLOGIE

Dr Aurélien Marabelle, Directeur du programme d'immunothérapie de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif)

Les immunothérapies anti-cancéreuses constituent un changement radical de paradigme en oncologie pour deux raisons majeures.

La première est de nature scientifique. La cible thérapeutique est désormais le système immunitaire alors que jusqu'à présent les traitements anti-cancéreux ciblaient la cellule cancéreuse. Avec l'immunothérapie, on aide le patient à se défendre lui-même contre le cancer en stimulant son immunité.

La deuxième raison est d'ordre clinique.
En premier lieu, l'immunothérapie fait évoluer de manière sensible les domaines d'expertise du cancérologue. Historiquement centrée sur l'administration et la gestion de la toxicité des chimiothérapies, la prise en charge du patient laisse la place à une prise en charge simplifiée. Les anticorps d'immunothérapie sont faciles à préparer, à administrer et ne nécessitent généralement aucune prémédication du patient. Les effets indésirables sont rares et ne surviennent qu'à distance de l'administration du traitement. Ces effets secondaires, de natures auto-immunes, peuvent cependant être parfois sévères et sont nouveaux en cancérologie, posant de réels défis pour leur identification et leur prise en charge. Le cancérologue voit donc son métier et son expertise transformés.
En deuxième lieu, les traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse procurent un bénéfice en terme de survie globale pour certains cancers là où les thérapies orales ciblées n'amélioraient que la survie sans progression pour ces patients.

Afin de mieux maîtriser l'utilisation des immunothérapies anti-cancéreuses, il convient désormais d'identifier les patients susceptibles de répondre au traitement, d'en bénéficier et donc de rendre accessibles ces thérapeutiques au plus grand nombre.
En France, l'accessibilité de ces traitements porteurs d'une espérance de survie sur le long terme doit être prioritaire. Cela passe d'abord par une simplification du circuit d'administration de ces traitements faciles à manipuler. Favoriser un accès plus rapide à la recherche clinique, en particulier aux essais cliniques internationaux, constituerait par ailleurs une vraie chance pour les patients français.

Aurélien Marabelle

INTRODUCTION

Le cancer, première cause de mortalité en France

Chaque année en France, plus de 1 000 000 de patients sont hospitalisés pour le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'une pathologie cancéreuse.

Au sein de cette population, l'Institut National du Cancer (INCa)[1] estime à 385 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués pour l'année 2015. Parmi ces cas, 211 000 ont été diagnostiqués chez des hommes et 174 000 chez des femmes.

Si, entre 2005 et 2012, le taux d'incidence des cancers a baissé de 1,3 % par an chez l'homme, il a en revanche augmenté de 0,2 % chez la femme.

Les cancers les plus fréquents chez l'adulte sont les cancers de la prostate, du côlon-rectum, du sein et du poumon. Quant à la population pédiatrique, on estime qu'un enfant sur 440 est atteint de cancer avant l'âge de 15 ans.

La mortalité par cancer est estimée à 149 500 décès en 2015 faisant du cancer la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme.

Si le taux de mortalité global baisse depuis 1980, notamment du fait de la diminution de la consommation d'alcool et de tabac chez les hommes, il est important de noter que cette baisse est plus lente chez les femmes (-1,4 % en moyenne entre 2005 et 2012) que chez les hommes (-2,9 % par an en moyenne).

Chez les hommes, le cancer du poumon est toujours le cancer le plus meurtrier devant les cancers colorectaux et les cancers de la prostate. Chez les femmes, c'est le cancer du sein qui cause le plus de décès, puis le cancer du poumon qui a dramatiquement augmenté.

[1] http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-2016-une-edition-100-interactive

COMPRENDRE L'IMMUNOTHÉRAPIE

1/ Comment notre système immunitaire défend notre organisme

Le système immunitaire est le mécanisme de défense naturelle de l'organisme. Il est basé sur la reconnaissance du « soi ». Lorsqu'un corps étranger – bactérie, virus, autre molécule infectieuse – pénètre dans l'organisme, le système immunitaire l'identifie puis l'attaque, l'empêchant ainsi de causer des dommages. Il agit de la même manière vis-à-vis des cellules de l'organisme qui sont endommagées ou mortes.

La réponse immunitaire est un mécanisme complexe à deux niveaux de réponse (Figure 1) :

- La première réponse est qualifiée d'**innée.** Elle fait appel à différents types de cellules circulant dans le sang, les phagocytes*. Les phagocytes peuvent être comparés à des patrouilleurs en période de guerre, chargés de supprimer toutes intrusions non-identifiées. Ces cellules sont appelées cellules « tueuses naturelles » car elles éliminent le corps étranger sans distinction.

- La seconde réponse est qualifiée de **réponse immunitaire adaptative.** Dans ce cas, l'élimination des corps étrangers se fera selon un processus de reconnaissance. Le système immunitaire est capable de garder en mémoire les agresseurs qu'il a rencontrés, afin de réagir plus rapidement et plus efficacement s'ils se présentent à nouveau.

Les cellules impliquées dans cette réponse immunitaire adaptative sont les lymphocytes T et les lymphocytes B. D'une part, les lymphocytes T reconnaissent les cellules ayant un pouvoir pathogène afin de les détruire. D'autre part, les lymphocytes B sont les cellules produisant des anticorps*, dont le rôle est de détecter un organisme étranger puis de le neutraliser en se liant à lui. L'anticorps sécrété est spécifique d'un type d'organisme étranger, appelé alors antigène*.

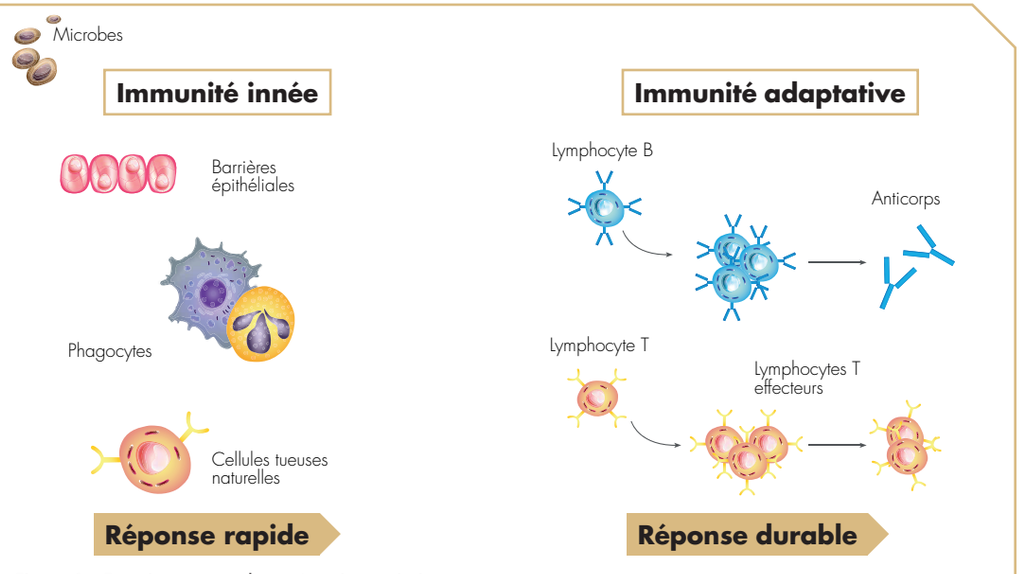

Figure 1 : Fonctionnement du système immunitaire

* Voir glossaire page 58

Lorsque nos défenses naturelles s'emballent, elles attaquent les cellules saines de l'organisme. Pour éviter ces événements néfastes, les cellules immunitaires sont équipées d'interrupteurs : les points de contrôle. Parmi eux, ceux impliqués dans le processus de défense contre le cancer sont principalement les CTLA-4*, PD-1* et LAG-3*. Ces récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires régulent la durée et l'intensité de l'action de ces cellules immunitaires. Cette sécurité dans notre défense a aussi des failles. Les cellules tumorales savent détourner ces points de contrôles pour échapper à la surveillance immunitaire.
Cette découverte fondamentale est à la genèse de la nouvelle génération de traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse.

2/ L'immunothérapie, une avancée majeure dans la prise en charge des cancers

L'immunothérapie repose sur l'utilisation du système immunitaire pour combattre une maladie.

Au cours du XX^{e} siècle, l'immunothérapie appliquée aux cancers a suscité de nombreux espoirs, souvent suivis de désillusions qui ont fait douter non seulement de son efficacité mais aussi de l'existence même d'une immunité anti-tumorale[2].

Ces échecs ont néanmoins permis de faire avancer les connaissances scientifiques et ainsi d'ouvrir la voie à l'émergence d'une nouvelle vague d'immunothérapie à la fin des années 2000 (voir schéma ci-dessous).

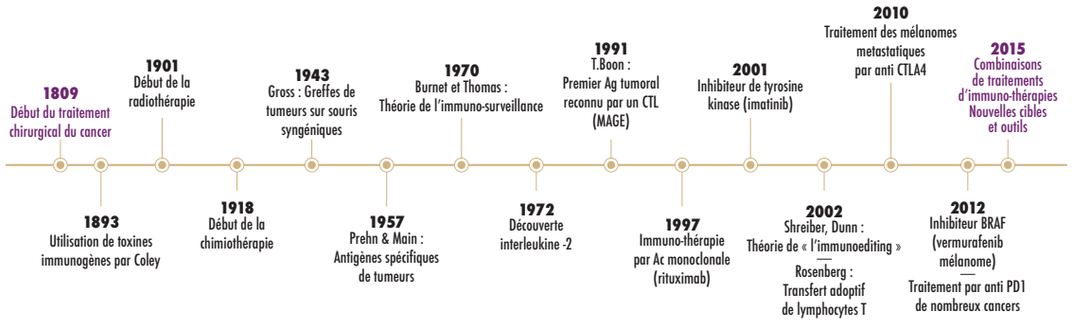

Figure 2 : Williams B. Coley

[2] Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? BullCancer (2016)
* Voir glossaire page 58

Aujourd'hui, l'immunothérapie s'impose comme l'approche la plus prometteuse dans le traitement des cancers.

Au cœur de tous les congrès internationaux traitant du cancer, ces traitements intéressent plus de 50 % des communications scientifiques qui y sont présentées.

Les traitements développés agissent en stimulant le système immunitaire du patient pour que celui-ci identifie et détruise les cellules cancéreuses présentes dans l'organisme.

Les avancées récentes s'expliquent par la découverte du rôle des points de contrôle de l'immunité* qui a constitué une étape déterminante.

Attribuées à partir de 2011 aux États-Unis et à compter de 2013 en Europe, les premières autorisations de mise sur le marché (AMM) ont concerné le traitement du mélanome de stade IV en première ligne de traitement. De nouvelles indications ont suivi dont le cancer du poumon non à petites cellules en première et deuxième lignes, les lymphomes de Hodgkin, les cancers de la vessie, du rein, de la tête et du cou.

Des programmes de développement clinique sont en cours sur plus de 30 indications de cancers annonçant de nouvelles AMM pour les mois et années à venir (Figure 3).

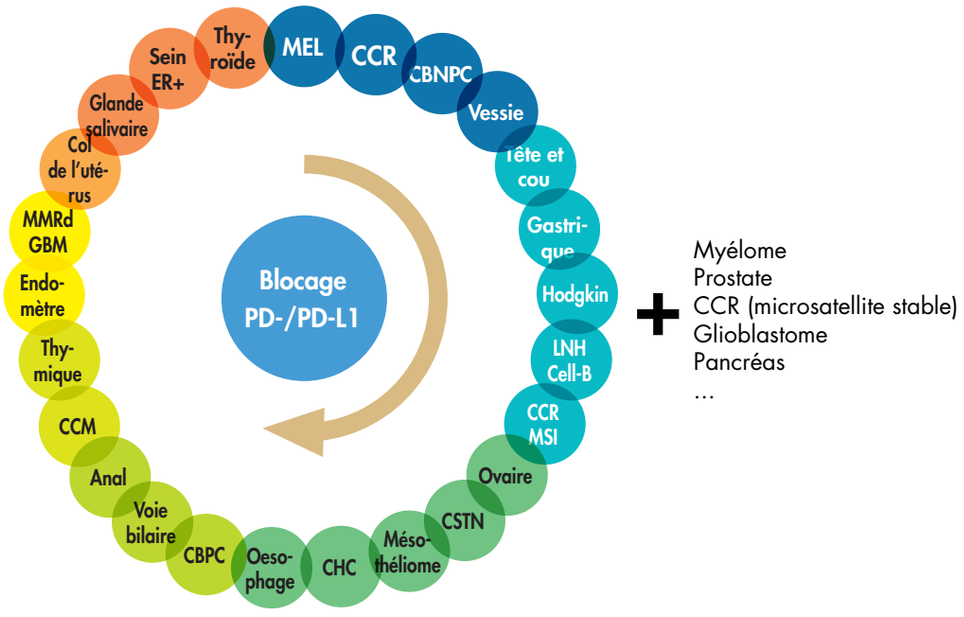

Figure 3 : La diversité des indications (plus de 25 cancers différents). Adapté de Marabelle A. *et al.*, (2016)[3]. Abréviations : CBNPC Cancer bronchique non à petites cellules, CBPC Cancer bronchique à petites cellules, CCM Carcinome à cellules de Merkel, CCR Carcinome des cellules rénales, CCR MSI Cancer colorectal microsatellite instable, CHC Carcinome hépatocellulaire, CSTN Cancer du sein triple négatif, ER Récepteur à l'estrogène, GBM Glioblastome multiforme à déficience du système de réparation des mésappariements bi-allélique, LNH Cell-B Lymphome Non Hodgkinien à Cell B, Mel Mélanome.

* Voir glossaire page 58

[3] Marabelle A. *et al.* Prime time for immune-checkpoint targeted therapy at ASCO 2015. Oncoimmunology (2016)

Dans les années à venir, de larges populations de patients devraient bénéficier des avancées cliniques et d'une amélioration conséquente en termes de survie et de qualité de vie sur le long terme.

3/ Que se passe-t-il quand un cancer se développe ?

Le terme « **cancer** » englobe un groupe de maladies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales. Si les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées, l'évolution de la maladie va mener plus ou moins rapidement au décès de la personne touchée. Notre organisme est doté d'un processus de contrôle continu au cours duquel le système immunitaire le protège du développement de cellules tumorales.

Dans une **première phase dite d'élimination***, également appelée immuno-surveillance, notre système immunitaire est capable de reconnaître les cellules cancéreuses comme « étrangères » et les éliminer.

Au cours d'une **deuxième phase dite d'équilibre***, certaines cellules tumorales vont persister malgré la phase d'élimination, soit du fait de mutations génétiques, soit du fait d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Pendant cette phase, le système immunitaire parvient néanmoins à réguler la population de cellules tumorales.

Dans une **troisième phase, un phénomène d'échappement*** peut survenir lorsque les cellules tumorales, par mutations génétiques successives, échappent à la réponse immunitaire. Les cellules tumorales peuvent en effet exploiter certains points de contrôle immunitaires et désactiver les lymphocytes T (Figure 4). Suite à des mutations, les tumeurs peuvent également perdre leurs antigènes et ainsi rester indécelables par le système immunitaire. Dans cette phase d'échappement les cellules cancéreuses peuvent se développer et former des tumeurs.

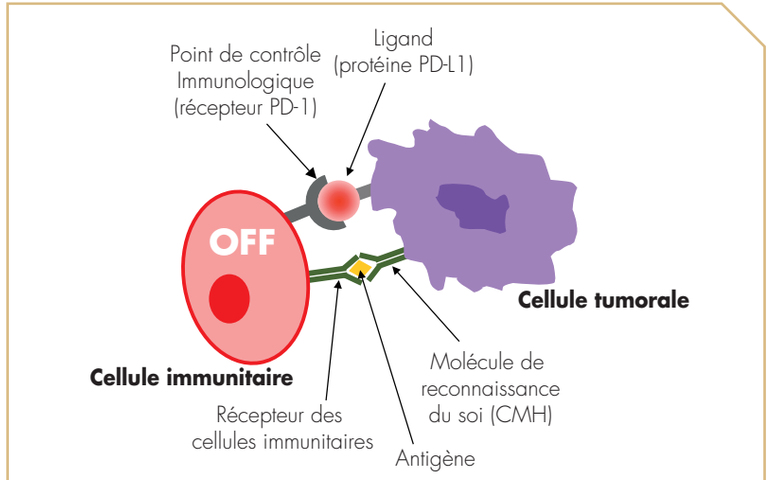

Figure 4 : Désactivation des cellules immunitaires par les cellules tumorales

* Voir glossaire page 58

4/ Comment réactiver notre immunité contre le cancer ?

Les premiers traitements anti-cancéreux ciblaient directement la tumeur.

En inhibant la division des cellules tumorales, la chimiothérapie* empêche leur multiplication rapide. Cependant ces molécules agissent sur toutes les cellules en division qui ne sont pas uniquement des cellules cancéreuses ; elles sont donc potentiellement nocives pour certaines cellules saines.

Les thérapies ciblées*, quant à elles, agissent sur la croissance des tumeurs et sur les métastases, en ciblant plusieurs molécules impliquées dans le développement et la propagation du cancer.

Pour se développer les cellules cancéreuses ont nécessairement besoin d'échapper au système immunitaire.
Cela signifie qu'en stimulant le système immunitaire il est possible de contrecarrer le développement de ces cellules. C'est le principe de l'immunothérapie anti-cancéreuse ou immuno-oncologie (Figure 5).

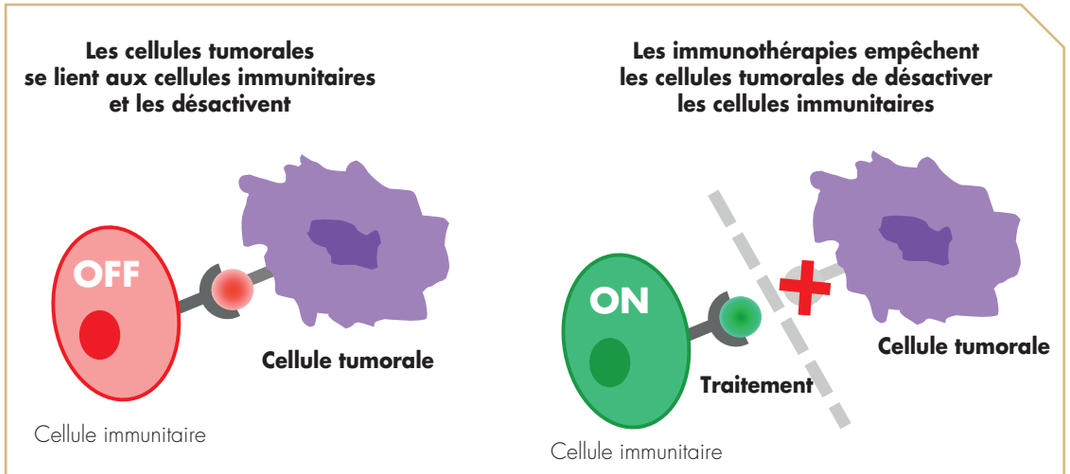

Figure 5 : Comment les immunothérapies anti-cancéreuses fonctionnent ?

L'immunothérapie anti-cancéreuse utilise plusieurs mécanismes d'action ciblant le système immunitaire naturel afin de l'aider à lutter contre la maladie : d'une part en stimulant les propres défenses du patient, d'autre part en cherchant à lever les freins induits par le cancer.

On distingue trois modes d'action en immunothérapie anti-cancéreuse :

- **La vaccination :** c'est le procédé d'immuno-stimulation active spécifique le plus connu. Utilisée à titre préventif, la vaccination antitumorale stimule la fabrication des lymphocytes mémoires autorisant une réponse efficace au moment de l'agression par l'agent identifié. Elle est utilisée quand l'apparition d'un cancer a pour origine une infection virale. Elle est également utilisée à titre curatif : un tel vaccin a été mis sur le marché aux États-Unis pour le traitement de certains cancers de la prostate métastatiques hormonorésistants.

* Voir glossaire page 58

- **La thérapie cellulaire :** il s'agit principalement des greffes. Cette stratégie a grandement évolué depuis la greffe de moëlle osseuse d'un donneur tiers vers celle de lymphocytes T autologues, c'est-à-dire du patient lui-même, qui ont été modifiés génétiquement afin qu'ils soient capables de reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses. Les CAR T cells* (cellules T porteuses d'un récepteur à l'antigène chimérique) utilisées dans le traitement des leucémies entrent dans cette catégorie.

- **L'inhibition des points de contrôle* du système immunitaire :** c'est sur les défis associés à l'arrivée de ces traitements qu'a principalement porté le travail du CRIO. Les inhibiteurs du récepteur PD-1 et de son ligand PD-L1 constituent le plus gros volume des molécules d'immunothérapie aujourd'hui utilisées en pratique clinique. Leur mode d'action est présenté plus en détail dans le paragraphe suivant.

5/ Les inhibiteurs du récepteur PD-1 et de son ligand PD-L1

Les cellules tumorales développent à leur surface des molécules appelées ligand PD-L1. Ces molécules se lient avec des récepteurs appelés PD-1 situés à la surface des cellules immunitaires (Figure 6). En faisant cela, elles désactivent la vigilance des cellules immunitaires et peuvent ainsi se multiplier sans risque de destruction[4]. Les traitements d'immunothérapie visent à empêcher cette interaction en introduisant des anticorps monoclonaux dans l'organisme du patient. Ces anticorps se lient de façon prioritaire soit aux récepteurs PD-1 (anti-PD1) soit aux ligands PD-L1 (anti-PDL1), ce qui ré-active la vigilance des cellules immunitaires.

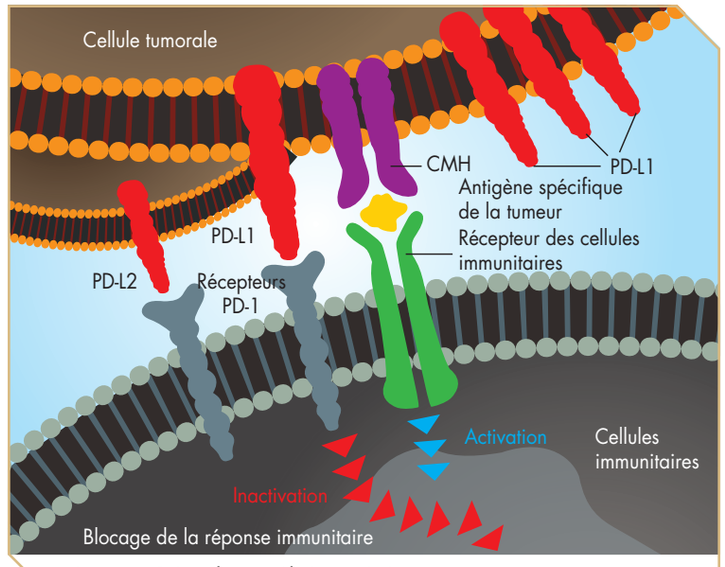

Figure 6 : Points de contrôle immunitaires

* Voir glossaire page 58
[4] Quezada, S. A. and Peggs, K. S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. Br J Cancer (2013)

Deux stratégies sont possibles pour lever le frein immunitaire exercé par la cellule cancéreuse sur la cellule immunitaire (Figure 7) :

- La première cible la cellule immunitaire en masquant les récepteurs PD-1 présents sur la cellule immunitaire : c'est le mode d'action des anticorps anti-PD1.

- La seconde cible la cellule tumorale en masquant le ligand PD-L1 exprimé par cette cellule : c'est le mode d'action des anticorps anti-PDL1.

Ces 2 mécanismes permettent de ne plus freiner l'action anti-tumorale des cellules immunitaires.

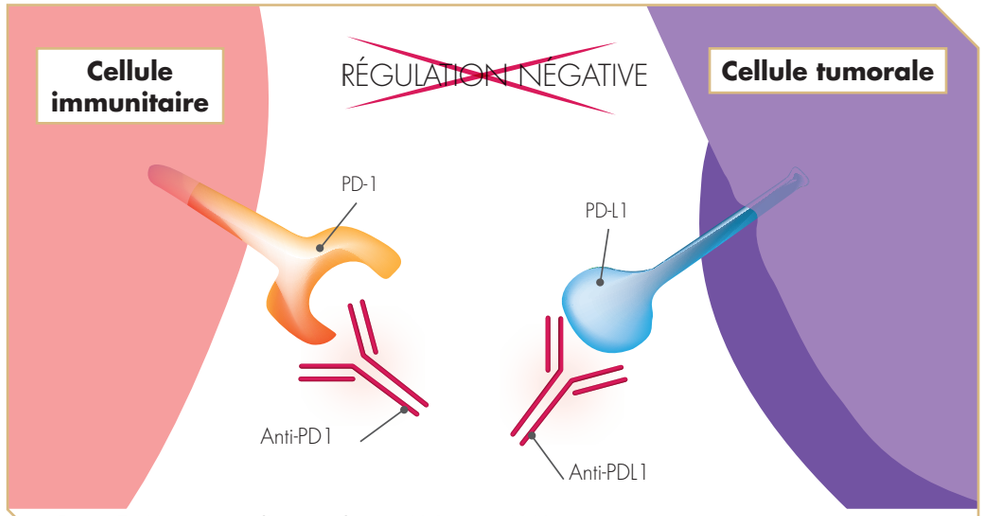

Figure 7 : Mécanismes d'actions des anti-PD1 et anti-PDL1

Les premiers résultats des développements cliniques menés sur les inhibiteurs du récepteur PD-1 nourrissent l'espoir d'une amélioration significative de la durée de survie des patients répondeurs.
À ce jour, la proportion de patients répondeurs aux traitements par les anticorps anti-PD1 est estimée, en moyenne, à 30 %[5]. Les études démontrent que ce taux de réponse varie en fonction du type de tumeur et du taux d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. En effet toutes les cellules d'une même tumeur ne vont pas exprimer PD-L1. Les recherches en cours explorent donc les facteurs susceptibles d'impacter le taux de réponse des patients. L'objectif est de pouvoir mieux prédire ce taux de réponse, notamment en étudiant de près les biomarqueurs exprimés par les tumeurs des patients. Ces travaux de recherche sont essentiels pour identifier les biomarqueurs prometteurs et leurs taux d'expression associés permettant d'assurer une réponse clinique et ainsi valider l'utilisation de tests de biomarqueurs en pratique clinique.

* Voir glossaire page 58
[5] Quezada, S. A. and Peggs, K. S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. Br J Cancer (2013)

Des avancées concrètes ont déjà été réalisées en ce sens, notamment dans le traitement par anti-PD1 du cancer pulmonaire non à petites cellules en première ligne, pour lequel il a été établi que la réponse et la survie **étaient plus importantes** en cas d'expression de PD-L1 par plus de 50 % des cellules tumorales.

Des biomarqueurs pour déterminer les patients répondeurs au traitement

La réponse des patients au traitement d'immunothérapie anti-cancéreuse varie de 10 à 40 % selon les tumeurs et les essais cliniques. Trouver des biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement est donc déterminant. L'expression d'un biomarqueur tumoral, le PD-L1, a été associée à des taux de réponse et de survie globale plus élevés dans la plupart des essais cliniques sous traitement anti-PD-1 ou PD-L1.

Quantifier l'expression de PD-L1 par la tumeur

L'expression de PD-L1 par la tumeur est quantifiée grâce à un test en immunohistochimie (IHC). En routine, après une intervention chirurgicale ou une biopsie, des prélèvements sont effectués au sein de la pièce d'exérèse, pour caractériser la tumeur. Après une étape de sélection des prélèvements, des lames sont effectuées et analysées au microscope par un médecin anatomo-pathologiste. Parmi les examens complémentaires disponibles pour définir les caractéristiques de la tumeur, l'immunohistochimie (IHC) est fréquemment utilisée. En effet, l'IHC est une méthode largement utilisée et validée pour faire le diagnostic de cancers et de nombreux marqueurs sont recherchés en routine. Dans le cadre de la détection de facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie, l'anatomo-pathologiste va pouvoir quantifier sur le prélèvement la présence de PD-L1 au niveau des cellules tumorales et du stroma, en utilisant des anticorps spécifiques et colorables.

Recherche de PD-L1 en pratique

La réalisation du test PD-L1 par les centres d'anatomopathologie publics et privés sera essentielle pour assurer une prise en charge des patients dans les meilleurs délais compte tenu du volume de tests qui ne va cesser de croître avec les indications des immunothérapies anti-cancéreuses. Cependant le test IHC anti-PDL1 mérite d'être uniformisé et validé par tous. Il est nécessaire de déployer des recommandations d'utilisation des anticorps et des différents automates. Le marquage avec l'anticorps anti-PDL1 est un test permettant une orientation vers l'utilisation d'immunothérapie mais il reste insatisfaisant.
Aujourd'hui, le circuit de caractérisation et de profilage génétique des tumeurs est bien organisé via le maillage des 28 plateformes de génétique moléculaire mis en place par l'INCa. En parallèle de ces plateformes, une coopération avec les centres d'anatomopathologie privés qui réalisent de nombreux actes d'IHC permet de fluidifier le circuit. La recherche de PD-L1 et d'autres éventuels marqueurs pourraient éventuellement s'intégrer dans ce circuit.

6/ Les associations d'immunothérapies anti-cancéreuses

D'autres cibles du contrôle immunitaire sont à l'étude. Avec près de 800 essais cliniques dans près de 30 indications[6], les plus gros progrès thérapeutiques proviendraient d'associations d'inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 avec d'autres agents anti-cancéreux (Figure 8).
Les résultats de ces essais permettront d'optimiser les traitements en déterminant quelles associations sont cliniquement efficaces et également d'améliorer la chance de survie des patients.

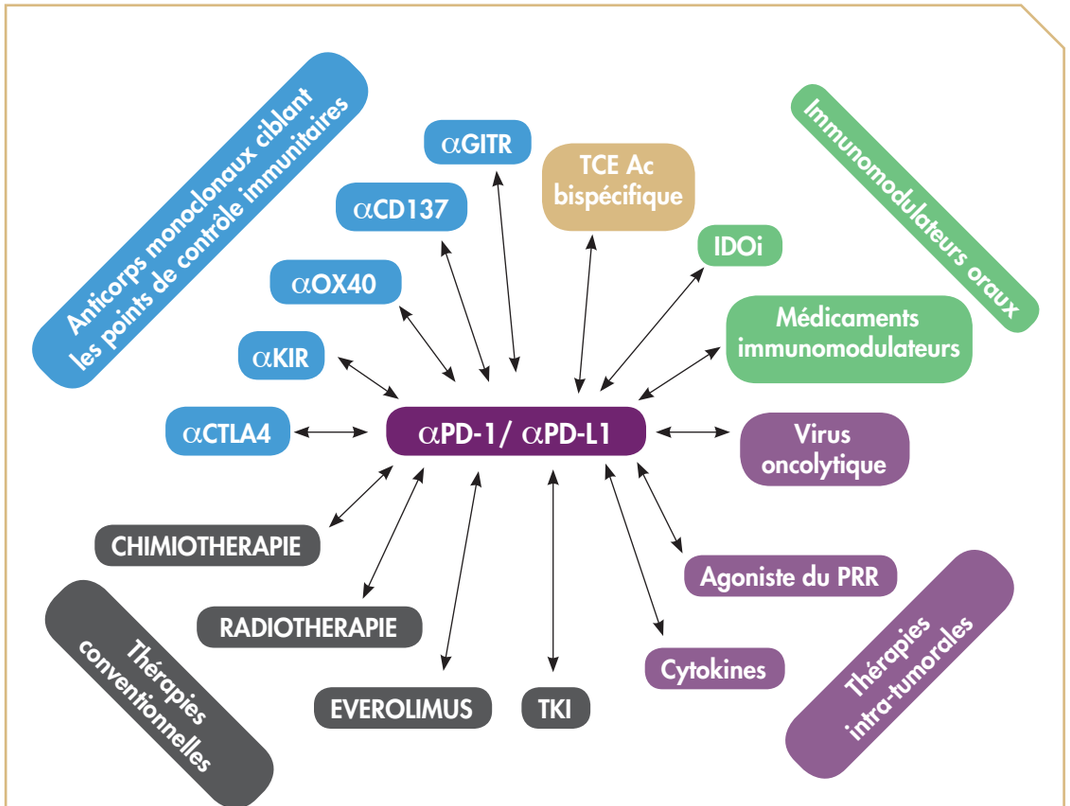

Figure 8 : Associations de traitements anti-cancéreux incluant des anti-PD1 et anti-PDL1.
Abréviations : TCE Trichloroéthyline ; PRR Pattern Recognition Receptor ; IDOi Indoleamine 2,3 doxygénase.

[6] http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/

Conclusion

En quelques années, l'immunothérapie est devenue une des voies les plus prometteuses de traitement des cancers. De nombreux essais cliniques laissent entrevoir des améliorations significatives des durées de survie et constituent un formidable espoir pour les patients, notamment sur des indications ayant jusque-là peu bénéficié d'innovations thérapeutiques.

Le lien entre expression des biomarqueurs et taux de réponse aux traitements constitue un axe de recherche important, visant à définir des stratégies thérapeutiques capables de sélectionner les patients ayant le plus de chance de bénéficier du traitement et d'éviter d'exposer au traitement des patients non répondeurs.

Une meilleure compréhension des effets indésirables observés au fur et à mesure de l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique constitue une autre priorité afin que l'augmentation de la durée de survie des patients s'accompagne d'un maintien de leur qualité de vie.

Les résultats des nombreux essais cliniques en cours sur les monothérapies et les associations de traitements pourraient faire évoluer les modalités de prise en charge des patients sous immunothérapie anti-cancéreuse dans les années à venir.

IMPACT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

LA CANCÉROLOGIE A CONNU UNE ÉVOLUTION PROFONDE CES DERNIÈRES ANNÉES

Les récentes évolutions de la prise en charge des cancers ont entrainé des modifications considérables sur le plan médical, économique et sociétal : traitements plus efficaces, allongement de la durée de vie, progrès dans la qualité de vie, l'accompagnement et le suivi des patients.

Ces progrès découlent notamment des initiatives impulsées par les Plans Cancer successifs depuis 2003.

Selon IMS Health, plus de 200 molécules sont attendues sur le marché entre 2016 et 2020.
La capacité de notre système de soins à s'adapter à l'arrivée massive d'innovations thérapeutiques est le grand défi des années à venir. Car au-delà de leur impact sur l'état de santé des patients, ces traitements nécessitent une refonte des pratiques et des organisations de la plupart des acteurs de la prise en charge.

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN CATALYSEUR DE LA RÉORGANISATION DU CIRCUIT DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

L'immunothérapie anti-cancéreuse est une innovation médicale de rupture reconnue comme telle par l'ensemble des parties prenantes : institutions et autorités de santé, professionnels de santé et patients.

Les inhibiteurs de point de contrôle, chefs de file des immunothérapies anti-cancéreuses, présentent plusieurs spécificités propres à cette nouvelle classe :

- Leur efficacité couvre un spectre large d'une trentaine de tumeurs potentiellement concernées.
- Dans les essais cliniques, les résultats en termes de survie chez les patients répondeurs sont très encourageants, en particulier sur des cancers à pronostics réservés jusque-là (comme le mélanome ou le cancer du poumon).
- La dispensation du traitement d'immunothérapie anti-cancéreuse est facile et rapide puisqu'il s'agit d'une simple injection.
- Le suivi du traitement nécessite des compétences spécialisées, du fait d'éventuels effets indésirables (EI) de nature auto-immune, rares mais potentiellement graves.
- La chronicisation des cancers traités par immunothérapie invite à recentrer le parcours du patient sur son domicile afin d'améliorer sa qualité de vie dans la durée.

- L'accès aux traitements et à leur financement doit être adapté afin que tous les patients puissent en bénéficier de façon équitable, tout en préservant la soutenabilité économique de notre système de santé.

Les immunothérapies anti-cancéreuses obligent à repenser le circuit de prise en charge des patients atteints de cancer, et plus globalement, interrogent notre système de santé.

LES 3 GRANDS DÉFIS PORTÉS PAR LE CRIO

Le CRIO a identifié 3 grands défis portant sur les impacts organisationnels, économiques et sociétaux liés à l'arrivée des immunothérapies anti-cancéreuses.

DÉFI 1 /

Faire face aux conséquences sur l'organisation des soins à l'hôpital et en ville :

- Maîtriser l'augmentation du flux de patients à l'hôpital
- Adapter le suivi des patients sous traitement

DÉFI 2 /

Faire évoluer les compétences et les connaissances :

- Former les professionnels de santé
- Informer les patients et le grand public

DÉFI 3 /

Favoriser l'accès des patients aux traitements :

- Accélérer l'accès aux essais cliniques et aux traitements
- Faire évoluer les mécanismes de financement de l'innovation thérapeutique

Chacun de ces défis fera l'objet d'un chapitre détaillant une synthèse des constats et des préconisations du CRIO ainsi qu'une éventuelle ouverture sur des expériences ou initiatives locales ayant démontré leur impact positif.

DÉFI 1 /
FAIRE FACE AUX CONSÉQUENCES SUR L'ORGANISATION DES SOINS À L'HÔPITAL ET EN VILLE

Une prévalence des cancers en hausse

Le vieillissement de la population contribue à l'augmentation de la prévalence des cas de cancers en France. À cet impact démographique s'ajoute un impact thérapeutique lié à l'amélioration des moyens de diagnostic précoce et à l'arrivée des immunothérapies, dont l'efficacité contribue à l'allongement de la survie globale des patients traités. Dans les années à venir notre système de santé devra donc faire face à une forte hausse de la prévalence de patients sous traitement et suivis après leur traitement.
Cette perspective annonce un choc organisationnel portant sur l'ensemble de la chaîne de prise en charge des patients atteints de cancer.

Une remise en question du modèle organisationnel de prise en charge

Le déploiement des immunothérapies (notamment les anti-PD1 et anti-PDL1) incitera les organisations hospitalières à évoluer rapidement mais il s'agit bien d'impulser une réelle transformation organisationnelle afin de maîtriser :

- l'évolution du flux de patients en hospitalisation de jour (HDJ)
- la gestion d'effets indésirables, rares, mais peu connus, de nature auto-immune
- l'interface avec les professionnels de santé en ville afin d'assurer le diagnostic précoce, le suivi et la surveillance du patient tout au long de sa prise en charge

1/ MAÎTRISER L'AUGMENTATION DU FLUX DE PATIENTS À L'HÔPITAL

LES CONSTATS

Face à ce un flux de patients en constante augmentation, les établissements doivent donc adapter leur organisation, tout en tenant compte de budgets restreints.

La maîtrise d'un flux croissant à capacités constantes passe par la réduction significative des temps de parcours du patient à l'hôpital et des étapes clés de sa prise en charge de son entrée à sa sortie de l'établissement (temps de préparation préalable, administration en intra-veineuse et les temps d'attente sur place entre toutes ces étapes).

La préparation des chimiothérapies se fait aujourd'hui en pharmacie à usage intérieur (PUI) sous hotte à flux laminaire par un technicien spécialisé (Figure 9). Cette préparation est très encadrée du fait des risques connus de ces chimiothérapies (mutagènes, cytogénotoxiques, sur la reproduction). Un décret en février 2001 est venu préciser les règles particulières de prévention des risques professionnels pour le personnel manipulant ces chimiothérapies. Par extension, les nouveaux traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse suivent le même circuit.

Par ailleurs la durée de stabilité démontrée par les industriels pharmaceutiques pour ces immunothérapies anti-cancéreuses n'est que de 24h.

La préparation de ces immunothérapies anti-cancéreuses ne peut donc être réalisée que le matin même de l'administration, sous hotte spéciale, rendant difficile toute anticipation et entrainant un goulet d'étranglement allongeant considérablement ce temps de parcours.

En tant qu'anticorps monoclonaux, il a été démontré que ces immunothérapies présentent une stabilité plus longue. Leur profil de toxicité est incomparable aux chimiothérapies mais leur préparation, réalisée de la même manière que celle des chimiothérapies, constitue un frein pour fluidifier leur administration, ce qui doit faire l'objet de concertation entre les parties prenantes (politiques, administratifs, industriels et médecins).

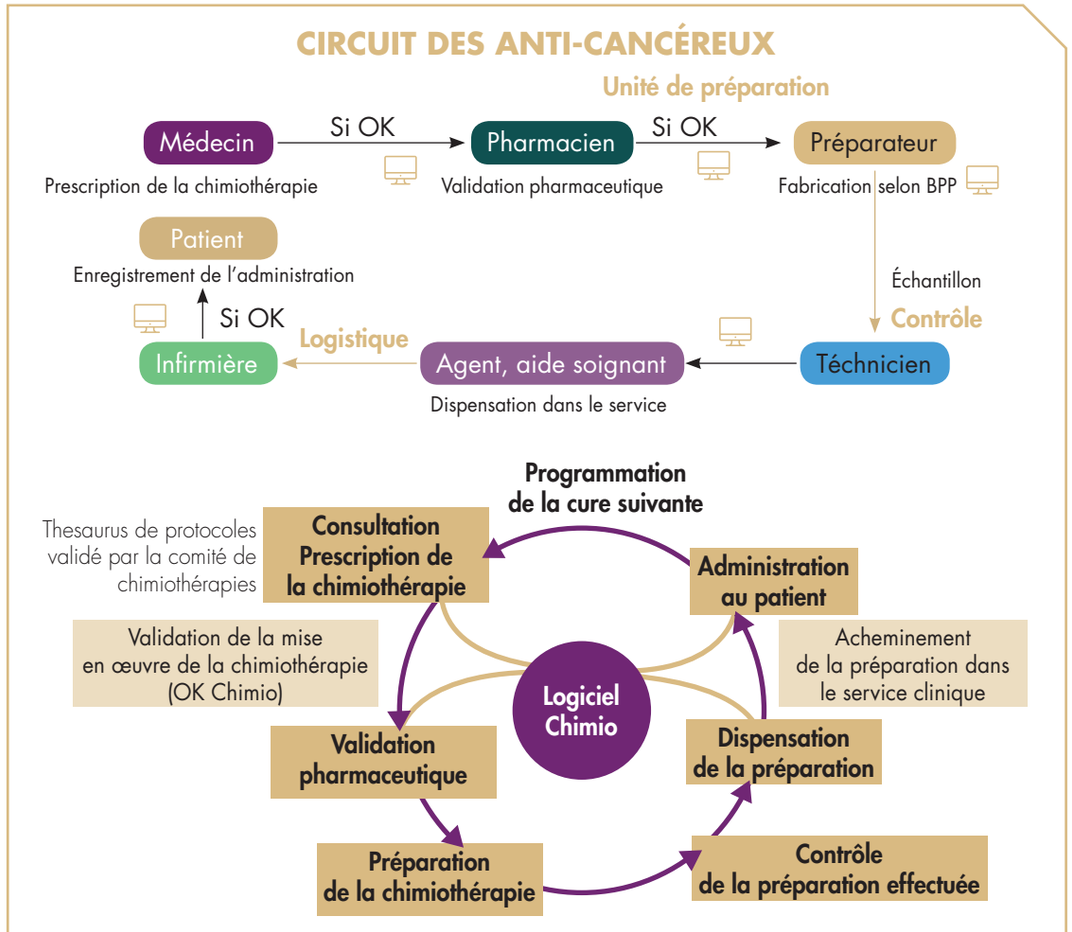

Figure 9 : Circuit des anti-cancéreux. Adapté de http://ifsi.upmc.fr/wp-content/uploads/2014/02/20151023-1123-S509PHARMA07ACJ.pdf

NOS PRÉCONISATIONS

1/ Adapter les moyens et compétences des unités d'hospitalisation de jour (HDJ)

- **Mettre en place des modèles d'études prospectives** sur l'évolution de la file active en fonction de l'arrivée des nouvelles AMM.
- **Mettre en place des méthodes et outils de gestion des flux** pour fluidifier le parcours des patients et améliorer les temps de parcours.
- **Redéployer progressivement les ressources de l'hospitalisation conventionnelle** (en termes de lits et d'effectifs) **vers les unités d'HDJ**, afin d'accompagner la croissance pérenne de leur activité.
- **Établir une coopération entre établissements périphériques et centres experts** pour créer à terme des plateformes de dispensations décentralisées pour les patients stabilisés.
- **Réviser les modalités de remboursement en Hospitalisation à Domicile (HAD)** pour orienter le transfert d'une partie du flux vers la ville.

2/ Simplifier les modalités de préparation et de dispensation pour les immunothérapies afin de désengorger la file d'attente des patients

- **Démontrer l'absence de risques liés à la manipulation des anti-PD1/PDL1** permettant à ces traitements de ne plus relever des risques professionnels entrainés pour les préparateurs. La reconstitution pourrait alors être réalisée au lit du patient par une infirmière.
- **Démontrer la stabilité des anti-PD1/PDL1**, au-delà des 24 heures actuellement validées dans l'AMM, **afin de permettre de préparer les traitements la veille**. Des études sont en cours[7].
- **Développer des formulations à dose fixe par patient :** ceci réduirait considérablement la phase de préparation et les traitements préparés trop en avance. Ces formulations pourraient obtenir leur approbation fin de l'année 2017 ou en début d'année 2018.
- **Développer des formulations à administrer en sous-cutané** facilitant l'administration en hospitalisation à domicile (HAD)[8, 9].
- **Mettre en place des essais académiques pour définir l'utilisation optimale du traitement :** doses optimales, espacement des cures et durée ou arrêt de traitement en cas de réponse durable.

[7] Bardo-Brouard P, et al. Stability of ipilimumab in its original vial after opening allows its use for at least 4 weeks and facilitates pooling of residues. Eur. J. Cancer (2016)
[8] https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm
[9] https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm515627.htm

2/ ADAPTER LE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT

LES CONSTATS

La gestion des effets indésirables : de la bonne identification à la gestion spécialisée

Par rapport aux chimiothérapies, les études cliniques démontrent une plus faible occurrence d'effets indésirables chez les patients traités par immunothérapies anti-cancéreuses mais certains de ces effets indésirables peuvent être graves. Ces traitements étant récents, leurs effets indésirables peuvent être mal connus, tant en termes de nature (réaction auto-immune) que d'intensité (des spectres parfois larges, plusieurs organes pouvant être touchés) ou encore dans leur schéma d'occurrence (des effets immédiats aux effets décalés après le traitement).

Les effets indésirables liés à une immunothérapie (EILI) les plus fréquemment observés sont de nature cutanée (vitiligo…), gastro-intestinale (colites survenant un peu plus tardivement…) ou encore endocrinienne (insuffisance antéhypophysaire, dysthyroïdie, diabète…). Les atteintes hépatiques, pulmonaires (pneumopathies interstitielles) et rénales restent moins fréquentes. Parmi les effets secondaires ayant pu entrainer un arrêt précoce du traitement : douleurs articulaires, problèmes oculaires, inflammations (de l'hypophyse, des muscles, du cœur, du foie, du pancréas, du rein ou du poumon) et des diarrhées ont pu être constatés.

Une prise en charge efficace de ces effets est possible à la double condition :

- que le patient et son entourage soient informés et formés pour reconnaître les symptômes et signaux faibles de leur occurrence
- que le parcours de gestion de ces effets mobilise les bonnes compétences

Les premiers effets indésirables pouvant être peu alarmants et peu spécifiques (fatigue, syndromes pseudo-grippaux, diarrhée, dyspnée…), un avis spécialisé est recommandé, en établissement de santé, au plus vite en cas de signes cliniques aigus de manière à envisager de traiter rapidement et d'éviter une aggravation.

La prise en charge des patients : de l'aigu à la chronicité

Le parcours du patient atteint de cancer est aujourd'hui essentiellement centré sur l'hôpital.

Pourtant avec l'augmentation de la prévalence et de la survie des patients traités, ce modèle hospitalier va devoir évoluer pour intégrer une prise en charge du suivi des patients en ville.

NOS PRÉCONISATIONS

1/ Mieux informer les patients et les acteurs engagés dans leur prise en charge à l'hôpital et en ville

- **Renforcer l'information des patients :** former le patient à l'identification des effets indésirables potentiels et aux réflexes à adopter pour un recours rapide et adapté aux soins.
- **Mettre à disposition des cartes « patient sous immunothérapie »** à l'instar de ce qui existe pour les anticoagulants ou antiépileptiques. Ces cartes pourraient indiquer les coordonnées de l'établissement référent ainsi que le numéro de téléphone vers la filière de recours en cas de situation nécessitant un point de vue expert.
- **Faire de la lettre de liaison une opportunité de vecteur d'information :** obligatoire depuis le 1er Janvier 2017, selon la Loi de Modernisation du Système de Santé (LMSS) de Janvier 2016[10], elle devrait utiliser un langage simple et pédagogique pour une meilleure compréhension et appropriation par les destinataires.
- **Généraliser le Dossier Pharmaceutique (DP) et le Dossier Médical Partagé (DMP)[11]** pour un meilleur partage d'informations entre professionnels de santé au niveau local, sur le modèle des initiatives SISRA[12] (Lyon, Grenoble, Saint-Etienne) et MyHCL[13] (hospices civils de Lyon).
- **Déployer des outils numériques de télésuivi** afin de favoriser le maintien du lien entre les acteurs de la santé et leurs patients. Une plateforme de coordination et de gestion des informations pourrait en outre orienter les décisions cliniques : centres d'appels pour les cas d'urgence médicale ; simples courriels pour les questions moins urgentes.

2/ Renforcer la coordination et le suivi en s'appuyant sur de nouveaux acteurs

- **Informer et former les médecins généralistes et les pharmaciens :** l'accompagnement des professionnels en ville leur permettrait de comprendre les spécificités des traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse et les complications susceptibles de survenir chez leurs patients.
- **Déployer des programmes d'infirmiers en pratiques avancées** au sein des établissements référents : la création de ces masters a été inscrite dans la Loi de Modernisation du Système de Santé de Janvier 2016, mais les décrets d'application sont encore attendus. Le projet pilote des CLCCs encadrés par l'INCa et la DGOS d'Infirmières de pratiques avancées[14] est un modèle.
- **Mettre en œuvre des points d'articulation « hôpital-ville » :** cela peut passer par un accueil téléphonique géré par les équipes de coordination à l'hôpital, mais aussi en organisant un réseau « sentinelle » grâce aux pharmaciens d'officine qui, formés, seraient capables d'identifier les facteurs de risques chez les patients. Ce rôle pourrait constituer un axe d'évolution des missions des pharmaciens. Les maisons de santé comme les structures d'HAD sont des relais qui doivent être exploités.
- **Structurer l'accompagnement par les associations de patients :** ceci passe par la création d'une mission pour les associations et implique la mise à disposition de moyens dédiés.

[10] http://solutionsmedicales.fr/actualite/6067-la-lettre-de-liaison-ville-hopital-entrera-en-vigueur-le-1er-janvier-2017
[11] actuellement en expérimentation dans 9 régions. http://www.dmp.gouv.fr/
[12] https://www.sante-ra.fr/sisra/
[13] https://myhcl.sante-ra.fr/Login/tabid/81/Default.aspx?returnurl=%2fAccueil%2fAccueil.aspx
[14] http://prioritescancer.unicancer.fr/wp-content/uploads/2017/01/PLAQUETTE_UNICANCER_Priorites_Cancer_2017_VF.pdf

3/ Organiser la prise en charge des effets indésirables graves

- **Développer les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) dédiées aux EILI.** En dehors de la gestion des EILI graves, ces réunions élargissent la pluridisciplinarité des RCP en oncologie aux spécialistes de ces EILI. Elles permettent de décider, de façon éclairée, la conduite à tenir chez un patient. Là encore, ces RCP contribuent à la formation des acteurs qui y participent en accélérant leur compétence.
- **Favoriser la création de réseaux régionaux** regroupant les expertises pour la gestion des EILI graves. Certains grands centres possèdent sur place toutes les expertises mais pour les autres il est nécessaire d'organiser une coopération. Ces réseaux joueraient un rôle clé dans l'apprentissage des professionnels de la région à la bonne gestion des EILI graves.
- **Créer des plateformes téléphoniques régionales** à l'image de celles mises en œuvre par le passé pour la prise en charge des patients VIH. Ces plateformes téléphoniques serviraient de point d'appui pour l'information des professionnels de santé confrontés aux EILI. Un tel déploiement nécessite toutefois la constitution préalable d'un réseau national.

La transformation numérique des établissements de santé

Le développement du numérique constitue une réelle opportunité d'efficience dans le domaine médical à plusieurs titres : il facilite le stockage de données, il permet l'utilisation de l'intelligence artificielle pour compléter le travail humain, il ouvre à la possibilité d'une médecine pratiquée à distance, il rend possible le partage des données et la robotisation de certaines tâches à faible valeur ajoutée, il permet de gagner du temps…

Aussi bien prioritaire qu'inéluctable, cette transformation digitale de l'hôpital se heurte à différents freins dont la disparité des systèmes d'information hospitaliers, rendant souvent incompatibles les logiciels d'un établissement à l'autre.

Télémédecine : un moyen pour améliorer le suivi des patients en ville

La LFSS 2017 (Article 91) a levé les obstacles administratifs et financiers au développement de la télémédecine en France. Tout médecin exerçant sur le territoire français (secteurs ambulatoire et hospitalier confondus) peut désormais pratiquer la téléconsultation et/ou la télé-expertise auprès de patients en ALD, c'est-à-dire atteints d'une maladie chronique. Pour ce faire, il lui suffit de déclarer cette activité de télémédecine à l'Agence Régionale de Santé dont il dépend, auprès du Conseil Départemental de l'Ordre des médecins auquel il est inscrit ainsi qu'à son assurance en responsabilité civile. Une étude médico-économique devrait être présentée lors du PLFSS 2018.

Expérimenté par le CHU de Caen* dès 2005, le télé-suivi à domicile a démontré son efficacité avec une diminution de 46 % des ré-hospitalisations et des décès chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'absence d'un réseau internet haut débit dans certaines zones rurales nécessaire pour bénéficier de la télémédecine est cependant un sujet souvent évoqué.

* http://www.reseau-chu.org/article/insuffisance-cardiaque-le-chu-de-caen-confirme-lefficacite-du-tele-suivi-a-domicile/

Structuration du suivi des malades en dehors de l'hôpital

Initiatives AMA (Assistance Médicale Ambulatoire) et AMA après cancer (AMA AC)
Première initiative mise en place par le Professeur Guy Laurent à Toulouse en 2006, AMA (Assistance Médicale Ambulatoire) est un dispositif qui assure une surveillance très rapprochée au domicile par des appels téléphoniques systématiques pendant la phase active du traitement. L'appel systématique planifié assure une meilleure sécurité du traitement et favorise l'observance. Cette méthode réduit de 50 % les hospitalisations non programmées. Une initiative AMA est également expérimentée au Centre Hospitalier Lyon Sud pour le suivi ambulatoire de certains patients atteints de lymphomes pendant la phase active de leur traitement sous la responsabilité de Madame Catherine Charrin, Infirmière coordinatrice en oncologie.

Un deuxième volet de ce dispositif a été déployé par le Professeur Guy Laurent : l'**AMA après cancer (AMA AC)**. L'objectif est d'identifier les événements physiques et les désordres psychosociaux qui impactent la qualité de vie des patients hors du suivi par la structure hospitalière. Pour l'instant l'AMA AC s'adresse aux patients ayant été traités avec succès pour un lymphome*. En tout, 180 personnes ont bénéficié de ce programme personnalisé mené en partenariat avec 178 médecins généralistes.

Le socle du dispositif repose sur un triumvirat : le patient, le médecin traitant et l'infirmière de coordination.

Le médecin généraliste reçoit le patient en consultation de suivi. L'examen physique est consigné via une grille d'évaluation élaborée par l'oncologue. L'infirmière coordinatrice quant à elle rempli l'évaluation psycho-sociologique par téléphone avec le patient.

Ce dossier (médical, psychologique et social) est transmis à l'oncologue qui adresse le compte rendu au médecin généraliste pour que celui-ci intervienne ou fasse intervenir un autre spécialiste.

Cette initiative a montré qu'elle réduisait les déplacements des patients à l'hôpital ainsi que l'intervention des oncologues (6 % seulement des patients sont revus par l'oncologue pendant la première année). En détectant précocement des évènements, elle améliore l'efficacité de la prise en charge et amoindrit les conséquences sur la vie sociale. Dans le même temps, des ressources supplémentaires en infirmières sont nécessaires. Ces e-infirmières ou télé-infirmières pourraient préfigurer l'apparition de nouveaux métiers « infirmiers » destinés à l'assistance à distance des patients atteints de pathologies chroniques graves.

Le programme Ariane[15]

Mis en place en 2011 à l'hôpital Cochin, il a pour but de mieux prendre en charge les patients atteints de cancer ayant des facteurs de risque (patients âgés ayant des comorbidités) en impliquant davantage de spécialistes dès la prescription du traitement.

Le suivi est organisé autour de 3 points forts :
- un entretien attentif à l'entrée du patient
- une analyse approfondie des risques
- une cellule d'interface de suivi à distance une fois le malade traité (avec une intervention de 2 appels entre les injections)

Depuis 2002, environ 6000 patients ont été inclus dans cette initiative. Les résultats sont concluants avec 2/3 de réduction de recours au service des urgences.

* Voir glossaire page 58
[15] http://www.lysa-lymphoma.org/non-classe/livre-blanc-hemopathies-malignes/

Le CECIAC : pour traiter les effets indésirables liés à une immunothérapie (EILI)*

Les Hôpitaux universitaires Paris-Sud de l'AP-HP (Antoine-Béclère, Bicêtre et Paul-Brousse) ont créé début janvier 2017 un Centre d'Expertise des Complications des Immunothérapies anti-Cancéreuses (CECIAC). Regroupant des médecins de huit spécialités différentes, il donne des avis visant à améliorer la prise en charge des nouvelles complications, parfois méconnues, rencontrées par les patients traités par immunothérapie. L'application mobile « Manuel pratique d'oncologie de Gustave Roussy » (disponible sur Apple Store et Google Play) formalise ce réseau de spécialistes.

Ce centre d'expertise a ainsi pour principales missions
- d'assurer une expertise devant un nouveau symptôme d'un patient recevant un traitement d'immunothérapie anti cancéreuse, qu'il procède d'une complication immunologique, de la progression du cancer ou d'une autre affection.
- de proposer et de favoriser des travaux de recherche clinique et fondamentale : l'activité clinique du centre s'accompagne de nombreux projets de recherche sur l'impact immunologique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Parallèlement, les Hôpitaux universitaires Paris-Sud et l'Institut Gustave Roussy ont mis en place un réseau de correspondants spécialistes d'organes que les oncologues peuvent solliciter. Centre d'expertise et réseau sont placés sous la supervision du Pr Olivier Lambotte, immunologiste à l'hôpital Bicêtre AP-HP. En 2016, les équipes de ces hôpitaux ont déjà pris en charge une centaine de patients atteints de ce type de complications adressés par l'Institut Gustave Roussy. A terme, d'autres structures leur adresseront leurs patients, trouvant ainsi une réponse à un besoin croissant du fait du recours de plus en plus fréquent aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Par ailleurs, depuis mars 2016, une réunion de concertation pluridisciplinaire permet de donner un avis d'experts consensuel aux oncologues qui par exemple hésitent à traiter des patients avec une maladie auto-immune connue (pour laquelle ils craignent une aggravation sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaire) ou font face à des situations cliniques complexes.

* http://www.aphp.fr/contenu/les-hopitaux-universitaires-paris-sud-creent-un-centre-dexpertise-des-complications-aux

Le REISAMIC : un registre de pharmacovigilance spécifique

Dans le cadre de ces traitements, l'institut Gustave Roussy a mis en place un Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie (REISAMIC)*. La nature des effets indésirables liés à l'immunité entraîne une prise en charge différente des traitements déjà existants tels que la chimiothérapie.
Il a pour objet d'assurer une surveillance particulière des traitements en immunothérapie cancéreuse, qui évoluent des essais cliniques à une utilisation en vie réelle, afin de mieux identifier leur tolérance en situation réelle d'utilisation et sur le long terme.

Le REISAMIC est un registre multicentrique national dont le but est de recueillir de façon prospective et proactive, via un web-portail spécifique ou une application mobile, les effets indésirables immunologiques et/ou sévères des patients traités par des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en oncologie.

Ses objectifs sont :

- Renforcer la surveillance sur les risques identifiés ou potentiels
- Mieux caractériser les effets indésirables (fréquence, nature…)
- Contribuer à la sécurité d'emploi et au bon usage de ces molécules
- Informer les patients et les professionnels de santé
- Servir de base de données pour des études ancillaires (médico-économiques, translationnelles, évaluation des pratiques professionnelles…)

ImmunoTox, un outil de sollicitation de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) :

L'enregistrement d'un cas dans le registre REISAMIC permet de solliciter une discussion en RCP. Il s'agit de réunions mensuelles avec des référents spécialistes « ImmunoTox » :

- Présentation des résultats issus du registre (nature, gravité et fréquences selon les molécules et les indications)
- Discussion autour de cas plus sensibles ou complexes

* https://www.gustaveroussy.fr/fr/reisamic et www.reisamic.fr

DÉFI 2 / FAIRE ÉVOLUER LES COMPÉTENCES ET LES CONNAISSANCES

Une innovation se transforme en progrès médical quand elle se déploie dans les pratiques et les organisations. La formation et l'information sont deux leviers essentiels pour accélérer cette transformation. Si certains centres de soins ont l'expérience des immunothérapies anti-cancéreuses depuis plusieurs années, notamment dans le cadre d'essais cliniques, la majorité des établissements de santé entrent dans une phase d'apprentissage qu'il convient d'accompagner.

LES CONSTATS

Des spécificités liées aux traitements d'immunothérapie anti-cancéreuse

Alors que les chimiothérapies et les thérapies ciblées s'ancrent dans le quotidien des acteurs de la prise en charge des patients atteints de cancer, ces mêmes acteurs sont aujourd'hui dans une phase d'apprentissage avec les immunothérapies anti-cancéreuses :

- le retour à la dispensation intraveineuse (IV)
- la réponse au traitement
- les durées de traitement
- la gestion des effets indésirables

Ces caractéristiques peuvent-elles peut-être engendrer chez certains praticiens une barrière à l'adoption de ces nouveaux traitements dans les pratiques courantes ? Afin de diffuser ces innovations et en sécuriser l'usage, il est essentiel d'accompagner les professionnels de santé dans l'acquisition des compétences et connaissances nécessaires afin que les patients puissent bénéficier rapidement d'une prise en charge d'égale qualité quel que soit leur lieu de traitement. Cette acquisition des connaissances et des pratiques est essentielle à tous les niveaux de la prise en charge, à l'hôpital comme en ville, y compris lors la formation initiale des étudiants.

Le rôle croissant des associations dans l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients[16]

Les recensements récents estiment à plus d'un millier le nombre d'associations de patients engagées dans l'accompagnement des patients atteints de cancer[17].

Acteurs incontournables et complémentaires des structures de soins, les associations jouent un rôle clé dans l'information, l'accompagnement, le conseil des patients et de leur entourage. Elles développent des programmes complets pour mieux expliquer la maladie, mieux appréhender les effets secondaires des traitements, informer sur l'accès à des nouvelles thérapies ou conseiller sur des aspects plus administratifs ou financiers (remboursement, prise en charge, assurances…). Certaines proposent des outils de soutien psychologique via des sites ou des « chat » sur internet, ou encore via des lignes téléphoniques d'accompagnement pour leurs adhérents.
La reconnaissance du rôle des associations et leur intégration dans le parcours de prise en charge constituent des enjeux majeurs aujourd'hui.

[16] Le rôle des associations de patients dans le développement de l'éducation thérapeutique en France – E. Lecimbre ; R. Gagnayre ; A. Deccache ; J.-F. d'Yvernois – Santé Publique 2002/4 (Vol.14)
[17] www.aideraaider.fr

NOS PRÉCONISATIONS

1/ Former les professionnels de santé

- **Développer des parcours d'enseignement universitaires ou interuniversitaires** en immunothérapies anti-cancéreuses en fonction des professionnels de santé (formats MOOC, vidéos).
- **Mettre en place de façon effective et étendue des masters d'Infirmière en Pratiques Avancées :** la création de ces masters a été inscrite dans la Loi de Modernisation du Système de Santé de Janvier 2016, dont les décrets d'application sont encore attendus. Le déploiement de ces masters sur le territoire et la mise en réseau des professionnels y participant constituent des enjeux forts.
- **Créer un diplôme Universitaire de Sciences Cliniques en Soins en Cancérologie :** à l'instar des programmes développés par l'IGR et l'AFIC, cette formation contribuerait à l'extension du champ des connaissances des professionnels de santé.
- **Mieux informer les médecins généralistes** qui disposent déjà de nombreuses informations sur les sites institutionnels, notamment celui de l'INCa, mais les formations doivent être au niveau local. Ils doivent être informés des structures et réseaux capables de prendre en charge des EILI graves.
- **Développer des communautés de pratiques locales ou régionales** dédiées aux immunothérapies anti-cancéreuses. Une approche collaborative accélèrerait la courbe d'apprentissage des centres n'ayant pas pu être exposés à ces thérapies en phases de développement ni de lancement.
- **Créer un GPS des bonnes pratiques :** la constitution de référentiels de bonnes pratiques actualisées régulièrement est primordiale afin d'informer mais aussi de guider des professionnels de santé dans leurs choix.

2/ Développer l'accès à l'éducation thérapeutique et structurer le rôle d'accompagnement des associations pour responsabiliser les patients et informer le grand public

L'accès à l'éducation thérapeutique passe par l'institutionnalisation **du rôle et du financement des associations pour les aider à responsabiliser les patients.**

- **Créer des modules de formation sur l'immunothérapie** à destination des associations de patients (sous forme de MOOC).
- **Créer une plateforme de partage d'expériences dédiée aux associations :** la mise en commun d'initiatives et de témoignages constitue un levier d'amélioration de la participation active de patient à leur traitement.
- **Développer des initiatives de patients experts :** à l'instar de travaux réalisés à l'Université des Patients de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, la mise en place de programmes de formation permettrait de créer une communauté de patients experts à même d'accompagner au niveau local le partage d'expériences.

Le rôle croissant des usagers dans la gouvernance du système de santé

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, puis la Loi de santé de janvier 2016, ont entériné la place des usagers comme un élément incontournable dans notre système de santé.

Leur représentation dans les circuits de décision ou les instances de gouvernance (CPP, HAS, Comités d'éthique) se développe de manière importante et signe la reconnaissance de la valeur ajoutée accordée à leur voix.

La prise en compte du vécu des patients et le recueil de leurs besoins par les institutions impliquées dans le cancer démontrent qu'ils participent désormais activement à l'évolution de leur prise en charge.

Une évolution en matière de protection des patients

Le « droit à l'oubli » permettant aux personnes ayant été atteintes de cancers de ne plus le mentionner lors d'une demande d'assurance emprunteur est entré en vigueur le 14 février 2017.

Les principaux concernés sont les anciens malades du cancer qui n'auront plus à déclarer leur ancienne pathologie à l'issue d'un délai de dix ans après la fin de leur traitement et sans rechute. Ce délai est ramené à cinq ans pour les cancers diagnostiqués avant 18 ans.

Lors de la souscription d'une assurance emprunteur, les personnes entrant dans le cadre de la convention AERAS (s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé) devront être informées clairement de leur *« droit à l'oubli »* et se voir fournir cette grille de référence. Le régulateur des secteurs bancaire et de l'assurance (l'Autorité de contrôle prudentiel et de résolution - ACPR), sera pour sa part chargé de veiller au respect du *« droit à l'oubli »*.

L'ensemble de ces évolutions, le travail actif des associations de patients sur le terrain, ainsi que le nombre croissant de patients survivant avec un cancer en activité, ont contribué à modifier de manière sensible la perception de la société vis-à-vis du cancer.

Quelques exemples d'initiatives de partage et d'accompagnement des patients qui ont inspirés les préconisations

1/ France Lymphome Espoir

France Lymphome Espoir est née en 2006 de la volonté de plusieurs malades afin de donner à tous ceux que la maladie frappe, patients et proches, les moyens de se prendre en charge et de se battre.

Le premier objectif de France Lymphome Espoir est de contribuer à l'information des personnes atteintes d'un lymphome et de leurs proches, en proposant des informations claires, précises, accessibles et validées par son Comité scientifique sur la maladie, les traitements et la recherche. L'association contribue aussi à mieux faire connaître la maladie auprès du grand public en développant des actions d'éducation. FLE agit pour soutenir les patients et leurs proches, notamment en favorisant les échanges et le partage d'expériences. Pour cela, elle propose un forum sur son site internet, tient des permanences dans les centres de soins, organise des réunions d'information, ainsi qu'un colloque annuel et met à la disposition des patients et proches une ligne téléphonique qui permet de trouver une écoute confidentielle. En proposant trois bourses annuelles, l'association participe à l'effort de recherche. Aujourd'hui FLE porte la voix des patients auprès des autorités de santé françaises et européennes.

2/ Association Française Des Malades du Myélome Multiple[19]

L'AF3M (Association Française des Malades du Myélome Multiple) renseigne les personnes atteintes de cette pathologie et leurs proches sur les traitements du myélome et sur les recherches en cours (mise à disposition de pochette d'informations auprès des malades, ainsi que du personnel soignant), et contribue à apporter une aide et un soutien aux malades en développant des liens entre elles et l'association.

Au mois d'octobre 2017, l'AF3M a lancé le premier MOOC en cancérologie dédié principalement aux malades du myélome et à leurs proches. Ce cours en ligne interactif tutoré par les membres de l'association AF3M est gratuit et accessible sur tous les supports (ordinateur, tablette, smartphone), et rencontre un vrai succès. A ce jour, 365 personnes se sont déjà engagées dans les différentes étapes du MOOC, comprenant des vidéos, des fils de discussion, des enquêtes, des quiz et des ressources documentaires. 1 252 commentaires ont été postés en 10 jours et plus 140 personnes s'inscrivent en moyenne à chaque visioconférence hebdomadaire avec des professionnels de santé (médecins hématologues, médecins généralistes et malades bénévoles de l'AF3M).

3/ Initiative de partage et d'information des parties prenantes

CancerAdom[20] est une concertation citoyenne pour favoriser l'émergence de nouvelles idées inspirantes afin d'améliorer la vie des personnes soignées au domicile initiée par les associations AF3M et Cancer Contribution.

Visant à co-construire une prise en charge innovante, ce projet propose une approche participative ancrée sur le terrain, en faisant remonter les attentes et les propositions de l'ensemble des parties prenantes dans une stratégie d'actions modélisantes pour d'autres pathologies chroniques, au-delà du cancer.

CancerAdom permet à toutes les personnes concernées de participer à la construction d'une prise en charge de qualité, sûre et adaptée aux attentes de chaque acteur.

[18] http://www.francelymphomeespoir.fr/
[19] http://www.af3m.org/
[20] https://canceradom.fr/

Les objectifs du projet CancerAdom sont les suivants :

1. Identifier les usages en santé et réaffirmer la place centrale de l'expertise des usagers
2. Faire vivre la démocratie sanitaire (représentative et participative) en cancérologie
3. Permettre l'expression des usagers dans l'élaboration du nouveau modèle de prise en charge au domicile
4. Établir un dispositif modélisant et reproductible à toutes les pathologies chroniques.

Un an et demi d'entretiens, d'ateliers pluri-professionnels et pluri-acteurs sur 3 régions (Île-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, Hauts-de-France) a abouti à 10 propositions réunies dans un Carnet d'Idées Citoyennes.

Quelques exemples de programmes de formation pour les professionnels de santé qui ont inspirés les préconisations

1/ MOOC APHP (Professeur Serge Uzan)

En Mars 2017, l'AP-HP en collaboration avec la Faculté de médecine de Paris Descartes, a lancé un MOOC (Massive Online Open Course) sur les innovations en cancérologie afin de faire le point sur les avancées de la recherche dans la prise en charge des patients atteints de cancer.

L'objectif est double :

- **Diffuser les connaissances des experts en oncologie de l'AP-HP** aux professionnels de santé (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens…) afin que leurs patients puissent en bénéficier rapidement.
- **Informer les patients et leurs proches** sur les progrès techniques liés à la recherche.

Ce cours en ligne aborde un type d'innovation spécifique et s'articule autour de sessions diagnostiques et chirurgicales en oncologie médicale, radiothérapie et imagerie, en organisation, en biologie moléculaire et dans l'après cancer.

2/ L'Université des Patients de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie

Une première dans le monde universitaire en France, l'Université des Patients est un dispositif pédagogique innovant qui consiste à intégrer dans les parcours universitaires diplômants en éducation thérapeutique des patients-experts issus du monde associatif.

La Faculté de médecine Pierre et Marie Curie par le biais de sa fondation, abrite ce projet qui inclut environ 20 % par an de patients experts dans les diplômes. Elle est désormais assurée d'une pérennité à moyen terme grâce à une subvention octroyée par la Fondation MSD Avenir.

Les compétences acquises par les patients au cours de ces moments sont des connaissances durables et transmissibles. Un diplôme universitaire « Mission d'accompagnement de parcours du patient en cancérologie » a spécialement été créé pour accompagner le développement des thérapies orales et l'essor de l'immunothérapie.

Cette Université est dirigée par sa fondatrice le Professeur Catherine Tourette-Turgis, MCU-HDR directrice du master « Éducation Thérapeutique du Patient » UPMC Sorbonne-Universités Paris. Chercheur au centre de recherche sur la formation du Cnam, elle est également enseignante à l'école des Hautes Études en Sciences Sociales.

DÉFI 3 / FAVORISER L'ACCÈS DES PATIENTS AUX TRAITEMENTS

Si la majorité de ces sujets n'est pas spécifique aux traitements d'immunothérapie, les enjeux n'en sont pas moins forts.

1/ ACCÉLÉRER L'ACCÈS AUX ESSAIS CLINIQUES ET AUX TRAITEMENTS

LES CONSTATS

La recherche clinique, une voie d'accès précoce aux traitements innovants, qui pourrait être accélérée

La recherche clinique constitue une opportunité pour les patients et les professionnels de santé d'obtenir un accès anticipé aux traitements les plus prometteurs.

La France est reconnue au niveau mondial pour la qualité de ses infrastructures de recherche et la compétence de ses équipes. Le dynamisme de la recherche française se traduit notamment dans la place qu'elle occupe sur un champ aussi concurrentiel que l'oncologie. Selon les estimations, 10 % de la recherche clinique mondiale en oncologie[21] est réalisé en France. Sur les 87 études de phase I recensées en 2016 dans l'hexagone, 90 % ont été réalisées en oncologie. Ces performances sont exceptionnelles dans un contexte pourtant imparfait.

Selon l'enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » du LEEM[22] ou l'OSCARS (Observatoire de Suivi et de Coordination des Activités Réglementaires et Scientifiques) du LEEM, la France accuse du retard par rapport aux autres pays Européens, compte tenu de la complexité de son système règlementaire et de délais d'évaluation et d'approbation plus longs que dans les autres pays. La concurrence avec les pays d'Europe de l'Est et maintenant l'Asie (Corée du Sud ou Chine) est de plus en plus forte. Ces pays affichent une volonté d'avoir le plus fort recrutement dans les essais cliniques et offrent une simplicité d'ouverture des centres en moins d'un mois.

Malgré une amélioration de la France entre 2014 et 2016 sur l'ensemble des indicateurs de performance dans la réalisation des essais cliniques, elle doit poursuivre ses efforts dans une compétition internationale accrue (voir encadré en fin de partie).

Une seconde difficulté tient à une inégalité territoriale liée à la centralisation des essais cliniques au sein de centres spécialisés ou de CHU, principalement dans les grandes villes[23].

Enfin, il est important d'évoquer la rareté des essais cliniques dans le champ de la pédiatrie.

L'accès aux traitements par immunothérapie en France est retardé par rapport aux autres pays européens

Tous les acteurs du système de santé français s'accordent sur la nécessité d'offrir aux patients un accès rapide et large aux médicaments les plus innovants.

Ces objectifs sont cependant remis en cause par le mode principal d'accès des innovations en immuno-oncologie - via des extensions d'indications – pour lesquels les mécanismes d'accès précoces ne sont pas opérants.

En effet, pour offrir aux patients un accès précoce aux molécules les plus innovantes, la France dépend d'abord du mécanisme de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). L'ATU est spécifique à la France. Dispositif dérogatoire à la procédure d'AMM, ses règles d'application sont définies par l'article L 5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP). Les ATU ne peuvent être octroyées qu'en amont de l'obtention de la première AMM d'un médicament innovant. Cela n'est donc pas opérant pour d'éventuelles extensions d'indications pour cette même molécule.

Quels que soient le besoin médical constaté et l'efficacité clinique démontrée, il n'existe aujourd'hui aucun autre dispositif opérationnel permettant de réduire les délais d'accès aux médicaments sur des extensions d'indications, en particulier dans le domaine de l'immuno-oncologie.

Pionnière pour l'accès aux médicaments innovants en amont de leurs premières AMM notamment grâce aux ATU, la France se retrouve dorénavant en queue de peloton pour les extensions d'indications. Cette situation engendre de réelles pertes de chances pour les patients. Elle est également susceptible de retarder l'adoption et l'appropriation par les professionnels de santé des thérapies du futur, qui ont également des conséquences pour l'organisation du parcours de soin, des services concernés et la formation des équipes médicales.

NOS PRÉCONISATIONS

1/ Adapter le cadre réglementaire des essais cliniques aux enjeux posés par la concurrence internationale

- **Généraliser la simplification du contrat cadre** pour la mise en place des essais cliniques : ces contrats cadres visent à accélérer la mise en place et la réalisation des études et à cadrer et améliorer la communication entre le centre et le laboratoire et faciliter ainsi le partage des états d'avancement et résultats des programmes de recherche en cours.

[21] http://www.leem.org/sites/default/files/Attractivite-des-essais-cliniques-%20dossier-consolide.pdf
[22] http://www.leem.org/sites/default/files/LEEM-Enque%CC%82te-2016_synthe%CC%80se%20VF%20-%20152%20Mo.pdf
[23] http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/174000122.pdf

- **Réduire les délais d'autorisation** pour la mise en place d'un essai clinique : aujourd'hui fixé à 60 jours, il serait souhaitable de réduire ce délai à 30 voire à 15 jours pour pouvoir faire face à la concurrence de pays comme l'Australie ou la Belgique. Cela nécessiterait des moyens supplémentaires à l'Agence Nationale Sécurité du Médicament (ANSM) et une refonte des évaluations par les CPP (Comités de Protection des Personnes).

- **Accélérer le recrutement des patients :** l'orientation des patients vers les essais cliniques est un enjeu majeur pour les équipes de recherche. Afin d'améliorer le repérage et le recrutement des patients, des pistes sont envisageables. Le numérique offre des possibilités nouvelles d'information des patients et des professionnels de santé, ainsi que la possibilité de créer des pools de patients adultes et pédiatriques pour un repérage et une orientation optimisée. A défaut ou en complément du numérique, le levier associatif est également important : mobilisation des associations de patients afin d'améliorer le recrutement des inclusions des patients dans les essais cliniques.

- **Réviser les indicateurs utilisés pour évaluer les résultats lors des essais cliniques :** l'indicateur de non-progression des cancers, généralement mesurée sur 6 mois, serait inadapté compte tenu des durées de survie des patients sous immunothérapie. Les résultats pourraient être regardés sur la base de l'indicateur de survie globale.

- **Développer la recherche académique sur la détermination de biomarqueurs prédictifs des patients répondeurs :** meilleure performance des techniques de recherche, systématisation des tests exploratoires avant la prescription d'un traitement d'immunothérapie.

- **Développer une recherche clinique en pédiatrie plus facile :** il pourrait être suggéré, d'une part, d'abaisser l'âge de l'accès aux essais cliniques à des adolescents dès 15 ans au lieu de 18 ans et, d'autre part, d'alléger les contraintes administratives pour les essais pédiatriques (les délais sont en en effet plus longs pour obtenir l'autorisation de réaliser un essai en pédiatrie et les contraintes plus lourdes par exemple en matière de consentement).

2/ Améliorer les processus réglementaires de mise sur le marché des médicaments

- **Adapter le cadre réglementaire** pour créer les conditions d'un accès précoce sur les extensions d'indications des spécialités d'immunothérapie, dans la mesure où ces médicaments sont autorisés dans plusieurs indications :
  - **Évolution du dispositif des ATU :** aujourd'hui, l'accès précoce par le dispositif d'ATU n'est envisageable que sur la première indication d'un médicament et aucun accès précoce n'est aujourd'hui possible pour les extensions d'indications, ce qui provoque des retards d'accès importants pour les patients français en comparaison avec les pays voisins.
  - **Évolution du dispositif des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)** dont la doctrine d'application le rend inaccessible aux produits en extension d'indication : l'adaptation de la RTU pourrait porter sur le report de la charge de l'instruction de la demande vers l'INCa et par l'introduction de délais maximum d'avis.

- **Évaluer les médicaments par des experts du domaine** (ANSM, HAS…) : il s'agit ici de repenser la prise en compte des questions récurrentes des conflits d'intérêts des membres chargés d'évaluer les médicaments dans les agences compétences.

Vers une simplification des procédures et une amélioration des délais relatifs à l'approbation des essais cliniques en France*

Le nouvel environnement législatif concernant les essais cliniques poursuit depuis quelques mois une simplification des procédures :

- Entrée en vigueur de la loi Jardé.
- Convention unique et anticipation de la mise en place du nouveau règlement européen prévoyant des délais d'évaluation et d'autorisation administrative ne pouvant excéder 60 jours.

La France a donc pris des mesures pour réduire les délais de démarrage des essais tout en maintenant un haut niveau de sécurité pour les patients. Malgré cela, la France reste encore pénalisée par la longueur des délais avant le début des essais cliniques.

Les délais de mise en place d'un essai clinique

- Le délai médian entre la soumission du dossier de recherche clinique à l'ANSM et son autorisation est passé de 55 jours en 2014 à 57 jours en 2016.
- Le délai médian de rendu d'un avis par les Comités de protection des personnes (CPP) reste de 62 jours comme en 2014.

Qu'en est-il de la sécurisation des essais précoces ?

Suite à l'affaire Biotrial à Rennes, de nouvelles règles ont été intégrées afin de continuer à sécuriser et à simplifier les essais sur les nouveaux médicaments. Parmi ces mesures, on relève :

- La simplification de l'analyse méthodologique et scientifique des essais pour laquelle seule l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) fait désormais autorité ;
- Le renforcement de l'indépendance du comité de protection des personnes (CPP) à qui revient l'analyse éthique de la recherche. Il sera dorénavant désigné par tirage au sort par un secrétariat national, créé au sein du Ministère en charge de la santé.

La désignation des CPP par tirage au sort suscite cependant quelques réserves en ce qu'elle implique que tous les membres des CPP soient en mesure d'expertiser l'ensemble des protocoles de recherche dans toutes les maladies.

* 7e Enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale ». http://fr.calameo.com/read/00204928466387fe2f059

Les ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation), une spécificité française et une chance pour les patients de bénéficier précocement des nouvelles thérapies anti-cancéreuses

Qu'est-ce qu'une ATU[24] ?

En France, l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une ATU. Elles sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- Les médicaments sont destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.
- Il n'existe pas de traitement approprié.
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

En pratique, il existe deux types d'autorisations temporaires d'utilisation : les ATU de cohorte (ATUc) et les ATU nominatives (ATUn).

L'ATU dite de cohorte

- Concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées.
- S'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations.
- Est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.
- Il existe une liste précise des spécialités faisant actuellement l'objet d'une ATU de cohorte.

L'ATU dite nominative

- S'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale.
- Concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.
- Est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

[24] http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0

Quels sont les traitements sous ATU ?

Selon les rapports d'activité 2015 du CEPS[25] (Comité d'Evaluation des Produits de Santé) et de l'ANSM[26] :

- Les anticancéreux anti-PD1 et les médicaments destinés à traiter le VHC sous statut ATU représentent 75 % du chiffre d'affaires total des médicaments réalisé sous ATU.
- Au total, 10 216 patients ont été inclus dans le dispositif des ATUc pour des médicaments et 12 175 patients inclus dans le dispositif des ATUn, correspondant à 25 000 ATU nominatives délivrées.
- 13 des 22 spécialités pharmaceutiques autorisées dans le cadre d'une ATUc relèvent du domaine de l'hématologie et de la cancérologie.

Cependant, l'utilisation de spécialités bénéficiant d'une ATU ne peut se substituer à un essai clinique. Une ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques permettant d'apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament.

Malgré leur intérêt réel pour accélérer l'accès à un nouveau médicament, les ATU disparaissent dès la première AMM pour une indication donnée. Cependant, lorsqu'un médicament a potentiellement plusieurs indications (comme c'est le cas pour la plupart des immunothérapies), il n'est pas possible de mettre en place une ATU après l'obtention d'une première AMM. Par exemple : actuellement le nivolumab et le pembrolizumab ont des AMM et un remboursement dans les mélanomes et les cancers du poumon. Cependant, et bien que ces médicaments soient disponibles à l'hôpital, il n'est pas possible de les prescrire à des patients atteints de cancers de vessie, ORL ou de tumeurs MSI alors même que les essais cliniques sont positifs et qu'une AMM est déjà donnée aux USA dans ces indications.

[25] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf
[26] http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-son-rapport-d-activite-2015

AcSé Esmart : 1er essai dédié aux enfants lancé par l'INCa en 2016

L'essai AcSé-ESMART[27] est le troisième essai thérapeutique du programme novateur d'accès sécurisé aux thérapies ciblées, débuté par l'INCa en 2013 en accord avec l'ANSM. Lancé en juin 2016, cet essai est le premier essai clinique de phase précoce dédié aux cancers pédiatriques, des pathologies rares mais qui représentent la première cause de décès par maladie chez les enfants en France.

Unique au monde, l'essai clinique européen AcSé-ESMART a pour ambition de doubler en deux ans le nombre de médicaments qui pourront être proposés aux enfants et adolescents atteints de cancers. Ainsi, en fonction du profil moléculaire de leur tumeur, les enfants en situation d'échec thérapeutique pourront bénéficier d'un accès sécurisé à une ou plusieurs molécules parmi les traitements médicamenteux mis à disposition par les six Centres labellisés de phase précoce (CLIP[2]).

Les enjeux majeurs :

- Accélérer l'accès aux innovations pour les enfants et les adolescents en échec thérapeutique d'un cancer ou d'une leucémie.
- Garantir une égalité d'accès des patients aux traitements innovants sur tout le territoire français.
- Encourager le développement d'essais cliniques pédiatriques promus par les industriels encore trop peu nombreux.

L'essai AcSé-ESMART en quelques points :

- Inclusion de 260 enfants en échec thérapeutique sur 3 ans.
- Objectif de tester 10 molécules innovantes : **thérapies ciblées et/ou immunothérapies, seules ou en association, au cours d'un seul et même essai clinique.**
- Conduit au sein de 6 centres pédiatriques labellisées par l'Institut pour les essais de phase précoce (CLIP[2]).
- Mise à disposition gratuitement des molécules testées par 3 laboratoires pharmaceutiques.

Ce projet s'inscrivant également dans le cadre du réseau européen ITCC (Innovative Theparies for Children with Cancer) est financé par l'INCa et l'association Imagine for Margo. Il est aussi promu par l'Institut Gustave Roussy.

[27] http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Essais-cliniques-lancement-du-programme-AcSe-ESMART-dedie-aux-enfants

2/ FAIRE ÉVOLUER LES MÉCANISMES DE FINANCEMENT DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

L'émergence des médicaments biologiques et des thérapies ciblées se traduit aujourd'hui par une accélération de l'innovation dans des domaines thérapeutiques où les besoins médicaux sont importants, notamment dans le domaine de l'oncologie.

Toutefois, l'afflux d'innovations met le système de santé face au défi du financement.

LES CONSTATS

Les dépenses liées à la prise en charge du cancer vont continuer à évoluer

Les dépenses relatives aux médicaments pour traiter le cancer s'élevaient en 2013 à environ 17 % des dépenses liées au cancer et à seulement 2 % des dépenses totales de l'Assurance Maladie. Selon le CESE, le coût lié aux nouveaux traitements anticancéreux est estimé de 1 à 1,2 milliard d'euros par an[28].

Compte tenu de l'arrivée de nouvelles molécules issues de la recherche en oncologie, de la croissance du nombre de patients atteints de cancers et d'une amélioration de leur survie, les dépenses liées au cancer vont continuer à progresser de manière importante.

L'arrivée des nouveaux traitements va impacter l'organisation des soins dans son ensemble. Si des coûts vont être évités dans la chaîne de soins, d'autres vont être introduits. Ainsi, se pose aujourd'hui la question du financement des examens biologiques (tests de biomarqueurs ou « tests compagnons ») permettant de mieux sélectionner les patients répondeurs au traitement et ainsi optimiser la prise en charge thérapeutique par les immunothérapies. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), mis en place depuis 2016 dans le cadre du développement de l'innovation en santé, offre un dispositif pérenne de soutien à la biologie médicale et à l'anatomo-cytopathologie innovantes, mais ne semblerait pas couvrir l'intégralité des coûts réels.

La problématique du financement des actes de coordination pour le suivi du patient sous traitement dans la durée et de la prise en charge des effets indésirables est également au cœur des arbitrages que les établissements de santé doivent gérer au quotidien.

Les immunothérapies bousculent le système actuel de fixation du prix des médicaments

Le système de fixation des prix des nouveaux médicaments est un processus extrêmement complexe. A cette complexité, s'ajoute la disparité des mécanismes d'évaluation et de fixation des prix dans les pays européens, voire au niveau mondial.

[28] http://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Fiches/2017/FI04_medicaments_innovants.pdf

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), organisme français chargé de fixer les prix des médicaments avec les industriels en France, souligne plusieurs points qui rendent encore plus complexe le processus de fixation du prix des molécules dans le domaine de l'oncologie :

- l'allongement de la durée de survie liées aux nouveaux traitements
- les extensions d'indications successives accordées de manière rapprochée
- les délais et ressources nécessaires pour suivre l'efficacité du médicament dans la vraie vie sur la durée

L'arrivée des immunothérapies accélère la nécessité d'une réflexion sur une harmonisation des procédures de fixation des prix des médicaments innovants au niveau européen.

La question de la soutenabilité de notre système de santé et du financement de l'innovation est posée

Le défi de trouver un consensus se pose aujourd'hui pour les industriels et les organismes régulateurs afin de tenir compte à la fois de l'arrivée de nouveaux traitements innovants qui marquent le progrès sur un plan médical et de l'importance de maintenir un accès égal à l'innovation pour tous.

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2017 prévoit de nouveaux dispositifs d'encadrement par exemple par la création d'un fond de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) et dans la fixation du prix des ATU (voir encadrés en fin de partie).

Aujourd'hui, alors que l'innovation touche à la fois aux domaines organisationnel, technologique et médicamenteux, c'est l'impact du coût des traitements innovants dans les dépenses de santé qui suscite le plus de préoccupations et de débat public.

Dans ce cadre général, il faut cependant repositionner la place du médicament, ainsi que celle de la prise en charge du cancer, au sein de l'ensemble des dépenses de l'Assurance maladie : les dépenses de médicaments ne représentent que près de 20 % des dépenses de l'Assurance Maladie quand l'hôpital représente 55 % des coûts[29] (incluant les médicaments hospitaliers).

Il est pourtant constaté que c'est sur le poste de dépenses médicaments que l'essentiel des économies de santé sont générées avec 1 milliard d'euros par an depuis quelques années consécutives, avec peu de visibilité à long terme sur les mesures prises à l'occasion des PLFSS (Plans de financement de la sécurité sociale) successifs.

Le bon usage des médicaments innovants doit pouvoir se faire dans un environnement lisible pour les équipes hospitalières.

La nécessaire modernisation des mécanismes d'évaluation pour mieux prendre en compte le défi du financement

Le développement de nouveaux dispositifs pour moderniser et adapter les critères d'évaluation utilisés par les Autorités de santé dans la fixation des prix des nouvelles thérapies innovantes, et dans le cancer en particulier, fait l'objet de nombreuses réflexions et recommandations.

[29] Comptes nationaux de la santé publiés, en septembre 2016 et bilan LEEM 2017 p 57

De récents rapports ont avancé plusieurs propositions :

- Le rapport POLTON[30] concluait, en novembre 2015, que différentes pistes devaient être explorées telles que la poursuite des accords de performance, des modes de rémunération au parcours pour certaines pathologies ; et la prise en compte des coûts de recherche et développement.
- Dans son avis de janvier 2017[31], le CESE déclare qu'une place plus importante devrait être donnée à l'évaluation médico-économique, pour plus de cohérence entre les résultats attendus d'une intervention de santé et les ressources utilisées pour la produire.
- À la même période, UNICANCER désigne en janvier 2017[32] comme prioritaire l'amélioration du financement de l'innovation médicale et organisationnelle afin que le système de santé français valorise l'ensemble des actes et le parcours du patient, au-delà du traitement lui-même.
- Dans son livre blanc intitulé « 20 propositions du G5 Santé pour 2017 »[33], le G5 souligne la nécessité de moderniser l'accès des produits de santé au marché et suggère pour cela plusieurs évolutions :
  - mise en place d'AMM conditionnelles pour l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée, en vue de la fixation de « prix conditionnels ».
  - refonte du « forfait innovation » pour l'adapter à tous les produits de santé.
  - prise en compte lors de l'évaluation et dans la fixation du prix des produits innovants de toutes leurs conséquences, notamment leur impact sur l'organisation des soins, l'efficience apportée au système de santé et les économies potentiellement générées dans toute la chaîne de soins (hospitalisations évitées, par exemple).
- Enfin, en mars 2017[34], l'UNASS (Union Nationale des Associations Agrées du Système de Santé, anciennement Collectif Inter-associatif Sur la Santé, CISS) proposait de tenir davantage compte de la perspective des patients dans les évaluations médicales et médico-économiques du médicament.

En conclusion, la majorité des propositions d'évolution des mécanismes traitent de la problématique du financement de l'innovation de manière plus large, en ajoutant à la question du prix des traitements innovants celle de la valorisation des actes et du parcours du patient.

NOS PRÉCONISATIONS

1/ Faire évoluer les mécanismes actuels d'évaluation et de fixation des prix des produits de santé

- **Adapter les critères d'évaluation** du coût de l'immunothérapie par rapport au coût de la chimiothérapie : il est important de développer l'évaluation comparative du coût de l'immunothérapie par rapport au coût de la chimiothérapie avec une vision globale de l'ensemble du traitement notamment en matière de coût/efficacité. En effet, les traitements d'immunothérapie introduisent de nouveaux coûts pour le système, mais créent également des économies tels que moins d'hospitalisations, un retour au travail des patients…
- **Introduire le paiement à la performance :** des modèles de remboursement à l'efficacité pourraient être envisagés. Cela nécessite toutefois de définir de manière consensuelle les critères cliniques permettant de juger ou non de l'efficacité d'un produit dans un contexte d'utilisation.

[30] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf
[31] http://www.lecese.fr/content/le-cese-adopte-son-avis-prix-et-acces-aux-traitements-medicamenteux-innovants
[32] http://prioritescancer.unicancer.fr/wp-content/uploads/2017/01/PLAQUETTE_UNICANCER_Priorites_Cancer_2017_VF.pdf
[33] http://g5.asso.fr/wp-content/uploads/livre_blanc_2016_20E.pdf
[34] https://www.ars.sante.fr/index.php/lunion-nationale-des-associations-agreees-dusagers-du-systeme-de-sante

- **Attribuer un prix de remboursement au parcours de soins** sans se limiter au seul coût des traitements : aujourd'hui, les enveloppes de financement à l'hôpital mènent à une déconnexion entre les dépenses imputables aux médicaments et les dépenses de prise en charge. La fongibilité des enveloppes permettrait d'envisager de nouvelles approches du financement, notamment en intégrant des actes qui sont associés au bon usage du produit comme les tests de biomarqueurs, prémédication, administration, suivi du patient sous traitement…

2/ Réviser les mécanismes de décision de financement de l'innovation thérapeutique

- **Créer une enveloppe dédiée pour certains examens complémentaires** comme l'acte d'immunohistochimie (IHC) fréquemment utilisés pour caractériser la tumeur : l'expression des biomarqueurs (type PD-L1) par la tumeur est quantifiée par un test en immunohistochimie (IHC) qui permet de déterminer la réponse du patient au traitement.
- **Réviser les modalités d'agrément et de financement** des établissements de santé en fonction de leur expertise : concentration du recours à des traitements d'immunothérapie sur certains centres experts qui font la démonstration de leur capacité à gérer cette innovation, et qui seraient dotés de financements adaptés.
- **Assurer une représentation des patients ou des associations de patients** dans les processus d'évaluation, de fixation des prix et remboursement des médicaments : leur présence dans ces comités permettrait d'accélérer la prise de décision et d'améliorer la transparence des décisions.
- **Mettre en place une centralisation européenne des décisions** de fixation des prix des médicaments : la fixation des prix est aujourd'hui décentralisée dans chaque pays et pourrait faire l'objet d'une décision prise à un niveau européen.

Financement de l'innovation à l'hôpital

Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier est assuré selon plusieurs modalités. Dans le cas général, le financement est assuré par les tarifs des prestations d'hospitalisation (groupes homogènes de séjours, GHS) destinés à couvrir de façon forfaitaire les frais occasionnés par la mise à disposition de l'ensemble des moyens nécessaires à l'hospitalisation du patient.

Toutefois, un dispositif dérogatoire, décrit à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale, est prévu afin de garantir le financement des produits innovants et particulièrement onéreux, ce qui permet à la fois d'assurer la diffusion du progrès technique et de prendre en compte des profils de pathologies atypiques au regard de la classification en groupes homogènes de malade (GHM). Ces spécialités sont inscrites sur la liste dite « des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus ».

- **La liste hors GHS :** plus communément appelée « liste en sus », son objectif est d'assurer le financement des produits innovants et coûteux, tels que les anticancéreux. Cette liste est mise à jour de manière régulière par arrêté du Ministre en charge de la santé et sur recommandations du Conseil de l'hospitalisation. Ces molécules doivent répondre à des référentiels de bonnes pratiques dans le cadre de contrats de bon usage.

En 2015, le total des dépenses liées au « hors GHS » s'élevait en 2015 à 3,2 milliards d'euros soit une augmentation de 4,3 % par rapport à 2014*.

- **Les médicaments sous ATU** :** l'objectif est avant tout de garantir un accès précoce à l'innovation pour les patients. Le financement de ces médicaments se fait au travers d'une enveloppe spécifique de l'ONDAM***, et des dotations MERRI (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation).

Financement : comment est remboursé le test du biomarqueur PD-L1 ?

La nomenclature CCAM codifie le remboursement de ces actes d'ICH dite quantitative. Un acte d'IHC utilisera plusieurs marqueurs, dont le marqueur anti PD-L1, pour caractériser la tumeur. Or le remboursement de l'acte d'IHC n'a pas été revalorisé depuis près de 30 ans alors que le nombre de marqueurs utilisés n'a pas cessé d'augmenter et que leur coût est élevé. En plus du coût élevé, il est nécessaire de prendre en compte le temps de lecture, qui risque de s'intensifier avec la lecture quantitative du marquage des cellules immunitaires et tumorales. Même si la généralisation du test PD-L1 devrait faire baisser le prix d'achat du marqueur, il ne faudrait pas que le manque d'attractivité du test par les centres d'anatomopathologie soit un risque de perte de chance pour le patient.

* http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns2016.pdf
**http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/medicaments-sous-atu
*** ONDAM : Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie. Mis en place par les ordonnances du Plan Juppé de 1996, l'ONDAM est un outil de pilotage pour encadrer les dépenses de l'assurance maladie. Chaque année lors des débats au Parlement sur de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) est voté l'objectif de dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville, d'hospitalisation et de médico-social

Loi de financement de la sécurité sociale (LFFSS) 2017[35] : évolutions concernant les ATU

- Un laboratoire exploitant un médicament sous ATU déclare au CEPS le montant de l'indemnité réclamée aux établissements de santé pour le produit (fixée librement par le laboratoire). Le CEPS rend publique ces déclarations des indemnités à compter de 2017.
- Si le prix obtenu lors de la 1ère inscription au remboursement au titre de l'AMM est inférieur à l'indemnité de l'ATU demandée, le laboratoire rembourse la différence multipliée par le nombre de conditionnement des médicaments vendus, sous forme de remises versées au nouveau « Fonds pour le financement de l'innovation pharmaceutique » créé en 2016.
- Le prix retenu pour faire la comparaison est désormais net de remise alors qu'auparavant il s'agissait du prix facial.
- La prise en charge post-ATU cesse en cas d'inscription au remboursement au titre de l'AMM, en cas de refus de l'AMM ou si aucune demande d'inscription au remboursement n'a été déposée par le laboratoire.
- Les laboratoires ont désormais un délai d'un an maximum pour déposer une demande d'AMM pour un médicament sous ATU faute de quoi le médicament est automatiquement sorti du dispositif post-ATU.
- Une pénalité financière par le CEPS est prévue en cas de non-respect du délai d'inscription sur la « liste en sus » par le laboratoire.
- Création d'un plafonnement du coût à 10 000 €/patient pour un médicament en ATU ou post-ATU pour les médicaments dont le chiffre d'affaires est supérieur à 30 millions d'euros (ce qui concernerait 10 % des produits en ATU en 2015) ; si le tarif fixé est supérieur à 10 000 € le laboratoire reversera la différence à l'Assurance Maladie.

[35] https://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201610/projet_de_loi_de_financement_de_la_securite_sociale_pour_2017.html

Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP)

Institué par le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2017, le Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (FFIP), doté d'une réserve de 876 millions d'euros, a pour objectif de lisser d'une année sur l'autre les fluctuations des dépenses liées à l'innovation thérapeutique.

Piloté par l'Assurance-maladie, le FFIP ne devra pas décaisser plus du quart de ses réserves en un an, soit environ 200 millions l'année prochaine. Il ne sera pas non plus autorisé à rester en déficit plus de trois fois sur 6 exercices consécutifs.

Ainsi, il constituera un outil de visibilité à la Sécurité Sociale sur les médicaments innovants et onéreux c'est à dire :

- ceux bénéficiant d'une ATU
- ceux inscrits dans la « liste en sus » des hôpitaux
- ou dont le coût est rétrocédé sur l'enveloppe des soins de ville

Ce fonds sera composé de différentes recettes et aura pour vocation de se reconstituer au fil du temps :

- recette prise sur le budget de l'Assurance maladie de 6,2 milliards en 2017, qui connaîtra une croissance de 5 % par an
- complétée par les remises négociées avec les laboratoires en plus de la surtaxe sur leur chiffre d'affaires :
  - Le taux L permet de limiter la croissance des dépenses de médicaments en général
  - Le taux W cible les traitements de l'hépatite C

SYNTHÈSE DES GRANDS DÉFIS PORTÉS PAR LE CRIO ET LEURS PRÉCONISATIONS

DÉFI 1

Faire face aux conséquences sur l'organisation des soins à l'hôpital et en ville

Maîtriser l'augmentation du flux de patients à l'hôpital

1 - Adapter les moyens et compétences des unités d'hospitalisation de jour (HDJ)

- Mettre en place des modèles d'étude prospectives sur l'évolution de la file active.
- Mettre en place des méthodes et outils de gestion des flux.
- Redéployer progressivement les ressources de l'hospitalisation conventionnelle vers les unités d'HDJ.
- Établir une coopération entre établissements périphériques et centres experts pour créer des plateformes de dispensations décentralisées pour les patients stabilisés.
- Réviser les modalités de remboursement en Hospitalisation à Domicile.

2 - Simplifier les modalités de préparation et de dispensation pour les immunothérapies afin de désengorger la file d'attente des patients

- Démontrer l'absence de risques liés à la manipulation des immunothérapies anti-cancéreuses.
- Démontrer la stabilité des anti-PD1/PDL1 afin de permettre de préparer les traitements la veille.
- Développer des formulations à dose fixe par patient.
- Développer des formulations à administrer en sous-cutané.
- Mettre en place des essais académiques pour définir l'utilisation optimale du traitement.

Adapter le suivi des patients sous traitement

1- Mieux informer les patients et les acteurs engagés dans leur prise en charge à l'hôpital et en ville

- Renforcer l'information des patients.
- Mettre à disposition des cartes « patient sous immunothérapie ».
- Faire de la lettre de liaison une opportunité de vecteur d'information.
- Généraliser le Dossier Pharmaceutique (DP) et le Dossier Médical Partagé (DMP).
- Déployer des outils numériques de télésuivi.

2 - Renforcer la coordination et le suivi en s'appuyant sur de nouveaux acteurs

- Informer et former les médecins généralistes et les pharmaciens.
- Déployer des programmes d'infirmiers en pratiques avancées au sein des établissements référents.
- Mettre en œuvre des points d'articulation « hôpital-ville ».
- Structurer l'accompagnement par les associations de patients.

3 - Organiser la prise en charge des effets indésirables graves

- Développer les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) dédiées aux EILI.
- Favoriser la création de réseaux régionaux regroupant les expertises pour la gestion des EILI graves.
- Créer des plateformes téléphoniques régionales.

DÉFI 2

Faire évoluer les compétences et les connaissances

Former les professionnels de santé

- Développer des parcours d'enseignement universitaires ou interuniversitaires en immunothérapies anti-cancéreuses.
- Mettre en place de façon effective et étendue des masters d'Infirmière en Pratiques Avancées.
- Créer un diplôme Universitaire de Sciences Cliniques en Soins en Cancérologie.
- Mieux informer les médecins généralistes.
- Développer des communautés de pratiques locales ou régionales.
- Créer un GPS des bonnes pratiques.

Développer l'accès à l'éducation thérapeutique et structurer le rôle d'accompagnement des associations pour responsabiliser les patients et informer le grand public

- Créer des modules de formation sur l'immunothérapie à destination des associations de patients.
- Créer une plateforme de partage d'expériences dédiée aux associations.
- Développer des initiatives de patients experts.

DÉFI 3
Favoriser l'accès des patients aux traitements

Accélérer l'accès aux essais cliniques et aux traitements

1 - Adapter le cadre réglementaire des essais cliniques aux enjeux posés par la concurrence internationale

- Généraliser la simplification du contrat cadre.
- Réduire les délais d'autorisation pour la mise en place d'un essai clinique.
- Accélérer le recrutement des patients.
- Réviser les indicateurs utilisés pour évaluer les résultats lors des essais cliniques.
- Développer la recherche académique sur la détermination de biomarqueurs prédictifs des patients répondeurs.
- Développer une recherche clinique en pédiatrie plus facile.

2 - Améliorer les processus réglementaires de mise sur le marché des médicaments

- Adapter le cadre réglementaire pour créer les conditions d'un accès précoce sur les extensions d'indications des spécialités d'immunothérapie.
- Évaluer les médicaments par des experts du domaine (ANSM, HAS...).

Faire évoluer les mécanismes de financement de l'innovation thérapeutique

1- Faire évoluer les mécanismes actuels d'évaluation et de fixation des prix des produits de santé

- Adapter les critères d'évaluation du coût de l'immunothérapie par rapport au coût de la chimiothérapie.
- Introduire le paiement à la performance.
- Attribuer un prix de remboursement au parcours de soins sans se limiter au seul coût des traitements.

2 - Réviser les mécanismes de décision de financement de l'innovation thérapeutique

- Créer une enveloppe dédiée pour certains examens complémentaires.
- Réviser les modalités d'agrément et de financement des établissements de santé en fonction de leur expertise.
- Assurer une représentation des patients ou des associations de patients dans les processus d'évaluation, de fixation des prix et remboursement des médicaments.
- Mettre en place une centralisation européenne des décisions de fixation des prix des médicaments.

CONCLUSION

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN CHANGEMENT DE PARADIGME MAJEUR QUI INVITE À DES ÉVOLUTIONS DE L'ORGANISATION ET DU FINANCEMENT DE NOTRE SYSTÈME DE SANTÉ

Notre système de santé est confronté à des enjeux majeurs. Sur un plan médical et soignant, les innovations issues des biotechnologies et du numérique bouleversent les pratiques et les prises en charge, autant qu'elles véhiculent de l'espoir pour les patients et professionnels de santé. Sur un plan économique, notre système est confronté à la contrainte budgétaire et invite donc l'ensemble des acteurs à réaliser des efforts en faisant évoluer leurs modèles.

Innovation thérapeutique de rupture, l'immunothérapie anti-cancéreuse doit être considérée comme un levier de transformation de notre système de santé.

De par son efficacité, elle ouvre la perspective d'une chronicisation de la prise en charge des cancers et préfigure, à ce titre, d'un mouvement plus global de notre modèle de soins. Il est en effet indispensable d'engager une mutation de nos organisations de soins qui sont aujourd'hui centrées sur la prise en charge des épisodes « aigus », vers des modèles centrés sur la sécurisation du parcours des patients dans la durée.

Par ailleurs, l'émergence de l'immunothérapie anti-cancéreuse constitue une opportunité de réaffirmer la volonté de notre système de santé d'accueillir les innovations et de les rendre accessibles aux patients susceptibles d'en bénéficier. Afin d'assurer un accès rapide et universel à ces traitements, nous devons à la fois repenser les processus réglementaires qui régissent l'accès au marché, dégager des capacités de financement par la transformation de l'offre de soins mais également en réévaluant la place des approches thérapeutiques historiquement utilisées, et en proposant de nouveaux modèles de financements.

L'importance d'une continuité entre l'organisation des soins à l'hôpital et le suivi du patient en ville

Les sujets de réflexion concernant l'organisation des soins en établissement et le suivi du patient doivent être étudiés dans leur globalité. Assurer la continuité entre l'hôpital et la ville est précieux en termes de qualité de suivi, de résultats et de confort de vie tout en constituant un levier d'efficacité représentant un gain de temps et d'argent substantiel.

Une meilleure fluidité du parcours de soins offrirait une gestion plus agile à chaque phase de la maladie. La qualité de vie du patient s'en trouverait nettement améliorée, limitant au maximum les ruptures dommageables à sa vie sociale, professionnelle et familiale.

Les questions organisationnelles sont particulièrement sensibles en ce qu'elles visent à structurer de manière la plus efficace possible le suivi des patients entre l'hôpital et la ville combinant échelles nationale, régionale et locale.

Des recommandations à intégrer dans le nouveau paysage du système de santé

L'ensemble des recommandations faites par le CRIO doit bien évidemment trouver sa place et s'intégrer dans les projets nationaux et les ambitions gouvernementales de refonte du paysage hospitalier et du système de santé :

- réforme des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) pour moderniser le fonctionnement des hôpitaux entre eux
- révision de la tarification de l'hospitalisation de jour
- élaboration d'un Plan Cancer IV, dont un des axes pourrait être le décloisonnement entre l'hôpital et la ville

Une ambition : porter ces recommandations auprès des nouveaux décideurs

Loin du dogmatisme des solutions préétablies, l'approche du CRIO est avant tout pragmatique. Son approche collaborative invite naturellement au débat et le « cercle » s'ouvre à celles et ceux qui se sentent concernés par le sort de notre système de santé.

Quelles que soient son implication, ses connaissances et ses compétences, chaque citoyen peut et doit prendre part aux réflexions du CRIO. Car si les enjeux sont avant tout médicaux et organisationnels, la dimension économique n'en est pas moins prégnante.

De nature nécessairement complexe, les questions qui touchent à la santé sont éminemment politiques et méritent d'être considérées comme telles. De l'échelle locale à l'échelle nationale en passant par les régions (et également l'Union Européenne), la place de l'innovation au sein d'un système pérenne et égalitaire regarde au plus haut point nos élus et décideurs auxquels les membres du CRIO adressent un appel à la responsabilité, la décision et à l'action afin de relever ensemble le formidable enjeu de société qui se présente à nous.

ANNEXES

Programmes des assises régionales ..... \ 60

Glossaire scientifique ..... \ 62

Sources et références ..... \ 64

PROGRAMMES DES ASSISES RÉGIONALES

Assises de Lyon le 22 mars 2017

Introduction - Les défis de l'immunothérapie en oncologie

Pr Jean-Yves BLAY
Directeur Général - Centre Léon Bérard

Pr Jean-Louis TOURAINE
Député du Rhône

Pr Nicolas GIRARD
Pneumologie - Hôpital Louis Pradel

Quel impact sur l'organisation des structures de soins ?

Dr Andrée-Laure HERR
ARS - Direction de l'offre de Soins

Dr Yves DEVAUX
Coordonnateur du Département de coordination des soins externes et des interfaces - Centre Léon Bérard

Pr Hervé GHESQUIERES
Hématologie - Hospices Civils de Lyon

Dr Benoit YOU
Institut de Cancérologie - Hospices Civils de Lyon

Quel suivi pour le patient entre l'hôpital et la ville ?

Pr Gilles AULAGNER
Pharmacie - Hôpital Pierre Wertheimer

Catherine CHARRIN
Infirmière coordinatrice AMA - Hospices Civils de Lyon

Dr Fadila FARSI
Directeur du Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes

Bernard FORTUNE
Responsable régional de l'AF3M

Comment favoriser l'accès précoce au traitement ?

Dr Philippe CASSIER
Unité de phases précoces, Cancérologie médicale - Centre Léon Bérard

Pr Nicolas GIRARD
Pneumologie - Hôpital Louis Pradel

Pr Jean-Louis TOURAINE
Député du Rhône

Bernard VARREL
Correspondant France Lymphome Espoir Région Auvergne Rhône-Alpes

Assises de Paris le 5 mai 2017

Introduction - Les défis de l'immunothérapie en oncologie

Dr Aurélien MARABELLE
Directeur du programme d'immunothérapie - Institut Gustave Roussy

Quel suivi pour le patient entre l'hôpital et la ville ?

Pr François GOLDWASSER
Chef de service de cancérologie - Hôpital Cochin

Pr Olivier LAMBOTTE
Immunologiste, Responsable du Centre d'Expertise des Complications des Immunothérapies anti-Cancéreuses - Hôpitaux Universitaires Paris Sud

Dr Florian SCOTTE
Responsable de l'Unité fonctionnelle de soins oncologiques de support - HEGP

Marilène GUILLET
Cadre du département Ambulatoire - l'Institut Gustave Roussy

Comment favoriser l'accès précoce au traitement ?

Pr Christophe LE TOURNEAU
Responsable des essais précoces - Institut Curie

Pr Cécile BADOUAL
Service d'anatomo-pathologie - HEGP

Frédérique NOWAK
Responsable du Département Biologie, Transfert et Innovations - INCa

Patricia BLANC
Présidente de l'association Imagine for Margo

Madame Julia BONASTRE
Économiste de la santé

Comment former et informer les acteurs impliqués ?

Pascale DIELENSEGER
Cadre du département des Innovations Thérapeutiques Précoces - Institut Gustave Roussy

Damien DUBOIS
Chef de projet CancerAdom

Lionel POURTAU
Chercheur en sociologie, département de recherche en éthique - Université Paris Saclay

GLOSSAIRE SCIENTIFIQUE

Anticorps monoclonaux :

Un anticorps est une molécule dirigée spécifiquement contre une autre molécule, l'antigène. Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit, de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone). Ils sont utilisés pour le traitement de maladies auto-immunes et de certains cancers.

Antigène :

Molécule capable de se lier spécifiquement à un anticorps. Les antigènes peuvent stimuler la production d'anticorps et provoquer ainsi la réponse immunitaire.

Biomarqueur :

Caractéristique biologique mesurable propre à une pathologie.

CAR T-cells :

Cellules T porteuses d'un récepteur à l'antigène chimérique. Il s'agit d'un traitement anti-cancéreux utilisant des lymphocytes provenant du patient lui-même qui seront modifiés en laboratoire afin de leur permettre de reconnaître spécifiquement les cellules leucémiques. L'activité clinique des CAR T-cells vient d'être confirmée dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) par plusieurs équipes américaines.

Chimiothérapie :

Le traitement par chimiothérapie repose sur la prise de médicaments qui vont s'attaquer aux cellules cancéreuses, en les détruisant ou en stoppant leur croissance. Certaines cellules normales sont également la cible de la chimiothérapie, ce qui explique un bon nombre d'effets secondaires.

CTLA-4 :

« Cytoxic T lymphocyte-associated antigen 4 » [antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques], récepteur inhibiteur d'un point de contrôle de l'immunité antitumorale.

Globules blancs :

Ou leucocytes, terme désignant l'ensemble des cellules du système immunitaire (lymphocytes, monocytes/phagocytes, etc…).

Inhibiteurs des points de contrôle :

L'inhibition des points de contrôle du système immunitaire est le mécanisme mis en œuvre par l'utilisation d'anticorps qui vont reconnaître et inhiber spécifiquement les points de contrôle immunitaires CTLA-4, PD-1 et PD-L1 que les cellules tumorales exploitent pour échapper à la surveillance immunitaire.

Immuno-oncologie :

Science qui consiste à utiliser le système immunitaire pour combattre le cancer.

LAG-3 :

« Lymphocyte activation gene 3 » [gène 3 d'activation des lymphocytes], récepteur inhibiteur du point de contrôle immunitaire.

Lymphocytes T :

Cellules responsables de la réponse immunitaire cellulaire spécifique, qui vise à détruire dans l'organisme les cellules pathogènes étrangères à l'organisme. Elles font partie d'une catégorie de globules blancs. Les cellules infectées par un virus par exemple, ou les cellules cancéreuses reconnues comme étrangères à l'organisme sont détruites par un mécanisme complexe qui implique les lymphocytes T.

Lymphome :

Le lymphome est une forme de cancer qui touche le système lymphatique.

PD-1 :

« Programmed death receptor 1 » [récepteur 1 de mort cellulaire programmée], récepteur inhibiteur du point de contrôle immunitaire.

PD-L1 :

« Programmed death ligand 1 » [ligand 1 de mort cellulaire programmée], protéine transmembranaire se liant à son récepteur, PD-1.

Phagocytes :

Cellules immunitaires impliquées dans l'élimination des corps étrangers.

Phase d'élimination :

Phase au cours de laquelle les cellules tumorales sont identifiées et éliminées par le biais des réponses immunitaires adaptatives et innées. Également appelée immuno-surveillance.

Phase d'équilibre :

Phase pendant laquelle des cellules tumorales ont survécu à la phase d'élimination. Bien que le système immunitaire s'active pour les contenir au cours de cette phase, ces cellules résistantes ont pu acquérir de nouvelles mutations qui leur permettent de déployer divers mécanismes afin d'échapper à la réponse immunitaire.

Phase d'échappement :

Phase au cours de laquelle les cellules tumorales ont acquis suffisamment de mutations pour échapper totalement à la réponse immunitaire. La tumeur est ainsi libre de se développer et devient dès lors décelable cliniquement. Cette phase est également appelée échappement tumoral.

Point de contrôle immunitaire :

Voie de signalisation qui régule la réponse immunitaire.

Thérapies ciblées :

Agents agissant au niveau de la croissance des tumeurs et des métastases en interférant avec plusieurs cibles moléculaires impliquées dans la croissance, le développement et la progression du cancer.

SOURCES ET RÉFÉRENCES

Ahmad M, Rees RC, Ali SA. Escape from immunotherapy: possible mechanisms that influence tumor regression/progression. Cancer Immunol Immunother. 2004;53(10):844–854

Bardo-Brouard P, *et al.* Stability of ipilimumab in its original vial after opening allows its use for at least 4 weeks and facilitates pooling of residues. Eur. J. Cancer (2016)

Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJL, *et al.* Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. J Clin Pathol. 2014;67(11):923–931

Disis ML. Immune regulation of cancer. J Clin Oncol. 2010;28(29):4531–4538

Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, *et al.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3(11):991–998

Eggermont AMM. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy ? Ann Oncol. 2012;23(suppl 8): viii53–viii57

Engstrom PF, Bloom MG, Demetri GD, *et al.* NCCN molecular testing white paper: effectiveness, efficiency, and reimbursement. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(suppl 6):S-1–S-16

Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? BullCancer (2016)

Granier C, *et al.* Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. Rev Med Interne (2016)

Kathleen M. Mahoney, Paul D. Rennert and Gordon J. Freeman. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Nature reviews, volume 14, august 2015

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677–704

Lecrubier, A. Immunothérapies par anti-PD1 : comment savoir qui sont les répondeurs ? Medscape - 13 juil 2016

Marabelle A., Routy B., Michels J., Kroemer G., Zitvogel L. Prime time for immune-checkpoint targeted therapy at ASCO 2015. Oncoimmunology. 2016 Mar; 5(3): e1068494

May KF Jr, Jinushi M, Dranoff G. Immunosurveillance: innate and adaptive antitumor immunity. In: Prendergast C, Jaffee EM, eds. Cancer Immunotherapy, Immune Suppression, and Tumor Growth. 2nd ed. San Diego, CA: Elsevier; 2013:101–113

Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. Br J Cancer. 2013;108(8):1560–1565

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252–264

Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015;14(4):847–856

Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med. 2012;366(26):2517–2519

Venes D, ed. Taber's® Cyclopedic Medical Dictionary. 22nd ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2013

Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, *et al.* Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol. 2011;29:235–271

Wolf Hervé Fridman, Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? Bulletin du cancer, 2016

Marabelle A, *et al.* Prime time for immune-checkpoint targeted therapy at ASCO 2015. Oncoimmunology (2016)

Pagès F., Granier C., Kirilovsky A., Elsissy C., Tartour E. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements bloquant les voies de costimulation inhibitrices. Bull Cancer. 2016 Nov ; 103 Suppl 1:S151-S159

Duruisseaux M, Lize-Dufranc C, Badoual C, Bibeau FBiomarqueurs prédictifs de l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans le traitement des cancers. Ann Pathol. 2017 Fev ; 37(1) : 46-54

http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques

Etude Checkmate 057

Avis CT, 11 Janvier 2017, Opdivo®

Etude Keynote-010

https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm

https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm515627.htm

http://solutionsmedicales.fr/actualite/6067-la-lettre-de-liaison-ville-hopital-entrera-en-vigueur-le-1er-janvier-2017

http://www.dmp.gouv.fr/

https://www.sante-ra.fr/sisra/

https://myhcl.sante-ra.fr/Login/tabid/81/Default.aspx?returnurl=%2fAccueil%2fAccueil.aspx

http://prioritescancer.unicancer.fr/wp-content/uploads/2017/01/PLAQUETTE_UNICANCER_Priorites_Cancer_2017_VF.pdf

http://www.reseau-chu.org/article/insuffisance-cardiaque-le-chu-de-caen-confirme-lefficacite-du-tele-suivi-a-domicile/

http://www.captor-cancer.fr

http://www.lysa-lymphoma.org/non-classe/livre-blanc-hemopathies-malignes/

http://www.aphp.fr/contenu/les-hopitaux-universitaires-paris-sud-creent-un-centre-dexpertise-des-complications-aux

https://www.gustaveroussy.fr/fr/reisamic

www.reisamic.fr

Le rôle des associations de patients dans le développement de l'éducation thérapeutique en France – E. Lecimbre ; R. Gagnayre ; A. Deccache ; J.-F. d'Yvernois – Santé Publique 2002/4 (Vol.14)

www.aideraaider.fr

http://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/partager/standard-telephonique

http://www.af3m.org/

https://canceradom.fr/

http://www.leem.org/sites/default/files/Attractivite-des-essais-cliniques-%20dossier-consolide.pdf

http://www.leem.org/sites/default/files/LEEM-Enque%CC%82te-2016_synthe%CC%80se%20VF%20-%20152%20Mo.pdf

http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/174000122.pdf

7e Enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale ». http://fr.calameo.com/read/00204928466387fe2f059

http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0

http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf

http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-son-rapport-d-activite-2015

http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Essais-cliniques-lancement-du-programme-AcSe-ESMART-dedie-aux-enfants

http://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Fiches/2017/FI04_medicaments_innovants.pdf

Comptes nationaux de la santé publiés, en septembre 2016 et bilan LEEM 2017 p 57

http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf

http://www.lecese.fr/content/le-cese-adopte-son-avis-prix-et-acces-aux-traitements-medicamenteux-innovants

http://g5.asso.fr/wp-content/uploads/livre_blanc_2016_20E.pdf

https://www.ars.sante.fr/index.php/lunion-nationale-des-associations-agreees-dusagers-du-systeme-de-sante

http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns2016.pdf

http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/medicaments-sous-atu

https://www.senat.fr/espace_presse/actualites/201610/projet_de_loi_de_financement_de_la_securite_sociale_pour_2017.html

ASSISTANCE ÉDITORIALE
Dr Catherine Auzimour

COORDINATION DU PROJET
KPL
70 boulevard de Sébastopol
75003 Paris
www.kpl-paris.com

Novembre 2017

En France, le nombre de patients traités ou suivis pour un cancer augmente de façon exponentielle. L'effet cumulé du vieillissement de la population et des avancées de la médecine explique en grande partie cette tendance. Si l'on ne peut que se réjouir de l'allongement de l'espérance de vie, notre système de santé, lui, va nécessairement devoir s'adapter.

Les traitements par immunothérapies anti-cancéreuses s'inscrivent dans ce contexte car, au-delà du volume de patients à suivre et à traiter, l'approche actuelle mise en place pour les chimiothérapies devra être repensée.

Écrit à plusieurs mains expertes, ce Livre Blanc fait un tour d'horizon des acteurs et institutions concernés par ce changement de paradigme. Il revient de façon simple sur les caractéristiques de cette innovation médicale majeure. Puis il énumère constats et enjeux avant d'identifier 3 grands défis que la société française va devoir relever.

Réunissant professionnels de santé, associations de patients et représentants d'acteurs institutionnels, le Cercle de Réflexion en Immuno-Oncologie (CRIO) s'inscrit dans une démarche collaborative et pluridisciplinaire. Cette réflexion de terrain invite au débat et à l'échange et préconise une série d'actions concrètes à déployer à court, moyen et long terme.

CERCLE DE RÉFLEXION
IMMUNO-ONCOLOGIE