

# MÉDECINE DE PRÉCISION AUJOURD'HUI, MÉDECINE PERSONNALISÉE DEMAIN : TRANSFORMATIONS EN CANCÉROLOGIE (1)

*PRECISION MEDICINE TODAY, PERSONALIZED MEDICINE  
TOMORROW: TRANSFORMATIONS IN CANCER*

Par **Angelo PACI\***

TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE  
PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE

## RÉSUMÉ

Médecine personnalisée ou médecine de précision en oncologie. L'impact pour l'organisation et le financement de la prise en charge des patients n'est pas anodin. Si l'efficacité médicale et économique réelle de la médecine personnalisée reste encore à établir, la médecine stratifiée ou médecine de précision est devenue une réalité en cancérologie du fait des récentes innovations médicales et technologiques.

Ces innovations liées à la médecine personnalisée doivent être développées, encouragées et surtout financées. Si le cancer est considéré comme un enjeu majeur de santé publique, la mise en place de ces thérapies innovantes et coûteuses ne peut cependant se faire sans une réflexion sur le coût de ces traitements, notamment pour l'Assurance Maladie.

\* PharmD, HDR, Gustave Roussy.

(1) Extrait de l'ouvrage « Médecine personnalisée et Cancer : Organiser et financer l'accès à l'innovation » paru aux Presses de l'Institut Gustave Roussy en mars 2013. Auteurs Angelo Paci, Benjamin Bleton, Dominique Haggiag-Mazeau, Aude d'Ussel.

## MOTS-CLÉS

Médecine personnalisée, Médecine de précision, Cancérologie, Organisation, Financement.

## SUMMARY

*Personalized medicine or precision medicine in cancer. The impact for the health organization and its financing is not trivial. If the medical and economic efficiency of personalized medicine have to be established, the stratified medicine or precision medicine became a reality in cancer thanks to recent medical and technological innovations. These innovations related to personalized medicine must be developed, promoted and funded. If cancer is considered a major public health issue, these innovative and expensive therapies has to be integrated with thinking about their cost, especially for Health Insurance.*

## KEYWORDS

*Personalized medicine, Precision medicine, Cancer, Organization, Funding.*

## LE CONTEXTE GÉNÉRAL DU FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN CANCÉROLOGIE

Les progrès de la biologie moléculaire et de la connaissance du génome continuent de révolutionner les traitements du cancer. Alors qu'il y a peu, seuls 20% d'entre eux étaient efficaces, les récentes avancées de la recherche clinique représentent un réel espoir pour les patients et leurs proches. Mais pour avoir un impact direct sur les malades, les innovations liées à la médecine personnalisée doivent être développées, encouragées et surtout financées. Si le cancer est considéré comme un enjeu majeur de santé publique, la mise en place de ces thérapies innovantes et coûteuses ne peut cependant se faire sans une réflexion sur le coût de ces traitements, notamment pour l'Assurance Maladie.

## LA MÉDECINE PERSONNALISÉE, UN CHANGEMENT DE PARADIGME DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER

La « médecine personnalisée » part des caractéristiques génotypiques de chacun pour identifier des risques, éclairer le pronostic en renforçant l'aide à la décision du médecin, sélectionner le traitement médical adéquat tout en rendant le patient plus acteur de sa santé. Derrière cette expression couramment utilisée aujourd'hui, mais encore inconnue en 2000 puisqu'elle serait issue d'une séance de travail réunissant dix-huit médecins sur le sol américain en 2004, se cache en fait la version plus complète de médecine dite des « 4 P » : prédictive, préventive, personnalisée et participative.

Aujourd'hui, avec les derniers progrès scientifiques, on dissocie désormais la médecine stratifiée de la médecine personnalisée. La médecine stratifiée ou médecine de précision correspond à une médecine qui soigne une pathologie mieux caractérisée sur le plan des mécanismes cellulaires et moléculaires. Il s'agit de traiter un cancer dont on a identifié une cible responsable du processus de tumorigénèse par un traitement dit « ciblé ». La thérapie moléculaire ciblée a pu être évaluée en vue de son enregistrement sur une population de patients présentant l'anomalie moléculaire identifiée. La médecine personnalisée proprement dite correspond à un concept plus extrême qui cherche à proposer un traitement spécifique à un patient donné au vu des caractéristiques complètes de sa tumeur. Dans ce cas, le patient ne fait donc pas partie d'un groupe dont chaque individu est porteur de la même anomalie pour laquelle le médecin dispose d'une thérapie moléculaire ciblée spécifique de cette anomalie. Il s'agit donc de trouver, par une alliance de technologies de pointe et d'algorithmes mathématiques, l'anomalie propre à la tumeur pour proposer

un traitement capable d'agir sur cette anomalie ou sur une combinaison d'anomalies.

Si l'efficacité médicale et économique réelle de la médecine personnalisée reste encore à établir, la médecine stratifiée ou médecine de précision (*precision medicine*) est devenue une réalité en cancérologie du fait des récentes innovations médicales et technologiques. Finalement, les deux qualificatifs « personnalisée » et « stratifiée » correspondent à deux étapes du même concept.

La médecine personnalisée est définie par son approche, mais comment caractériser l'apport d'une telle médecine ? La médecine personnalisée permet d'individualiser et d'améliorer la prise en charge des patients en ciblant le traitement sur la base des caractéristiques moléculaires et oncogénétiques de leur tumeur. Elle est donc la rencontre de deux innovations majeures dans le traitement du cancer : l'avènement des thérapies moléculaires ciblées en tant qu'innovation pharmacologique dans les toutes premières années du XXI<sup>e</sup> siècle et le développement des technologies de la biologie et de l'imagerie.

Le développement de nouveaux outils d'analyse (sensibles, rapides et fiables) et la connaissance précise du génome tumoral ont permis ce changement d'approche dans la prise en charge du cancer, davantage centré sur l'individu et sa spécificité génomique. Pour augmenter l'efficacité des traitements, ceux-ci doivent être « individualisés » et adaptés aux caractéristiques de l'individu et de sa tumeur, en fonction de son âge, de son histoire médicamenteuse et même de son environnement. La caractérisation moléculaire de la tumeur est ainsi devenue un critère central dans le choix de la stratégie thérapeutique pour les patients atteints de cancer. De fait, les anciens critères de classification des cancers ne sont plus suffisants pour définir le type et le stade de la maladie (classification TNM) : critères tissulaires (liés à l'organe atteint) ou cellulaires (liés à une histologie).

Cette nouvelle approche se fonde sur des critères moléculaires associés à l'identification d'un biomarqueur spécifique afin de guider le diagnostic, définir le meilleur traitement, assurer son suivi précoce et limiter son utilisation en cas d'inefficacité. Les bénéfices de ces thérapies moléculaires ciblées sont cruciaux pour les patients atteints de cancer, parce que ce type de traitement permet de prescrire un traitement uniquement aux patients susceptibles d'en bénéficier et d'éviter tout traitement coûteux, inutile ou toxique aux patients « non-répondeurs ». Il permet également d'orienter ou de préciser le diagnostic de la maladie et de fournir des éléments pronostiques orientant la prise en charge des patients. Ces bénéfices sont d'autant plus importants que le taux de mortalité est élevé dans le domaine du cancer. Jusqu'à présent en effet, on évalue le succès des traitements non personnalisés à 20%, une performance plutôt faible en comparaison du traitement d'autres pathologies comme la polyar-

thrite rhumatoïde ou l'ostéoporose (2). L'apport de la médecine personnalisée repose essentiellement dans le changement de paradigme qu'elle propose en passant d'une médecine « symptomatique » à une médecine « causale », qui s'appuie sur la compréhension des mécanismes réels du processus tumoral (3).

À l'instar de la multiplicité des cibles moléculaires identifiées, les nombreuses molécules dites de thérapies moléculaires ciblées se caractérisent par une grande diversité de leur mode d'action. C'est pourquoi, au cours des dix dernières années, de nombreuses innovations en thérapies moléculaires ciblées ont été enregistrées dans le domaine du cancer par les autorités de santé.

Ces nouvelles classes de médicaments anticancéreux ont entraîné un fléchissement des courbes d'évolution de la mortalité du cancer et, à l'heure actuelle, les thérapies moléculaires ciblées enregistrées en cancérologie sont au nombre d'une quinzaine. D'ailleurs, parmi les 800 molécules en développement dans cette aire thérapeutique, plus de 400 s'avèrent être des thérapies moléculaires ciblées (4). Entre 2004 et 2010, un médicament sur deux approuvé par les autorités de santé est une thérapie moléculaire ciblée (31 spécialités enregistrées pour 49 indications) (5). Sur la base des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) de 2009, l'INCa évalue ainsi à 57% la part des thérapies moléculaires ciblées dans le coût total des traitements onéreux inscrits sur la liste des médicaments remboursés en sus des prestations d'hospitalisation (6).

Les biomarqueurs moléculaires et les thérapies moléculaires ciblées induisent une plus grande complexité scientifique et médicale. Cette complexité, qui est la lecture actuelle des chercheurs les plus éminents dans ce domaine, s'explique sans doute par le caractère récent de ce champ de découvertes. Dans certains cas, les découvertes engendrent la mise au point de traitements dont l'efficacité peut être considérée comme limitée – du moins à l'instant T. Mais un début de réponse, là où aucune solution n'était jusqu'alors proposée aux malades, constitue bien un progrès thérapeutique.

Après le 2<sup>e</sup> plan Cancer 2009-2013, force est de constater que de grands progrès ont été accomplis

dans le domaine de la recherche. Des avancées thérapeutiques significatives ont été réalisées dans le traitement des cancers, notamment pour ceux réputés incurables comme le cancer du poumon et le mélanome malin pour lesquels de nouveaux traitements ciblés sont apparus.

Grâce aux efforts structurés consentis, la priorité donnée à l'accès à l'innovation par le soutien à la recherche clinique et à la découverte de nouvelles thérapies s'est traduit dans les faits par une augmentation de 63% du nombre de patients inclus dans des essais cliniques en cancérologie entre 2008 et 2011. Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris (Gustave Roussy), a fait le choix de participer de manière pleine et entière à cet effort de recherche destiné à améliorer les traitements des patients souffrant de cancer. Ainsi, Gustave Roussy fait désormais partie des huit sites français labellisés par l'INCa en 2012 au titre de site de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC). Dans ce cadre, Gustave Roussy apporte sa contribution en conduisant trois programmes de recherche pluridisciplinaire de haut niveau dans les domaines des mécanismes intracellulaires (instabilité génétique) et extracellulaires (immunologie) du cancer et en développant une approche innovante de médecine moléculaire du cancer.

Les défis à relever sont encore nombreux. Le recours à une médecine plus personnalisée, qui tienne compte des caractéristiques génétiques des malades, doit se généraliser. Aujourd'hui, nous estimons que seuls 30% des patients bénéficient d'un traitement guidé par la biologie. Les perspectives de développement sont encore considérables si l'on souhaite promouvoir un accès large et équitable aux traitements les plus innovants. Or c'est le choix volontariste qui a été fait depuis maintenant dix ans par les autorités françaises et confirmé par le président François Hollande lors 4<sup>es</sup> rencontres annuelles de l'INCa.

Néanmoins, nul ne peut ignorer le contexte de tension et d'endettement croissant qui pèse sur les comptes de l'Assurance Maladie en France. Aujourd'hui, environ 6% des dépenses de santé sont consacrées annuellement à la lutte contre le cancer. C'est à la fois beaucoup et trop peu lorsque l'on sait que le cancer est encore responsable de plus d'un quart des décès. Quoiqu'il en soit, l'évolution rapide des technologies de santé (équipements d'imagerie, technologies de séquençage haut débit, molécules innovantes, tests diagnostiques) pose la question du financement de ces innovations, de leur nécessaire évaluation et de leur accès. La forte croissance des dépenses de médicaments contre le cancer associée à l'arrivée continue de nouvelles molécules innovantes et coûteuses contraignent les autorités de santé et les établissements de santé comme Gustave Roussy Cancer Campus Paris à opérer des choix efficaces et coûts-efficaces afin d'inscrire leur action dans le long terme, au bénéfice des malades.

(2) *Le Biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques. Impacts sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la Santé*, Paris, LEEM, 2012.

(3) Entretien avec Gilbert Lenoir, président de la Ligue nationale contre le cancer et chargé de mission Cancer campus, en date du 27 février 2012.

(4) PhRMA, *Annual Report 2011*, Washington, PhRMA, 2011.

(5) *La Situation du cancer en 2011*, op. cit.

(6) *Ibid.*

La compréhension des principes et des logiques de financement des innovations est indispensable pour envisager leur nécessaire évolution. Mais elle se heurte à l'actuel contexte du financement de l'innovation, particulièrement complexe et cloisonné en France. L'étendue et l'importance de la lutte contre le cancer impliquent une coopération de l'ensemble des acteurs de la chaîne de l'innovation : établissements et unités de recherche clinique et fondamentale, laboratoires pharmaceutiques et entreprises de diagnostic, associations de patients.

Il convient d'aborder les implications éthiques que posent les choix de société en matière de santé auxquels nous sommes actuellement confrontés dans un contexte organisationnel, financier et réglementaire qui structure aujourd'hui la prise en charge et l'accès aux traitements innovants contre les cancers en France. La révolution provoquée par le séquençage du génome et la compréhension de plus en plus précise des caractéristiques génétiques des tumeurs sont en partie responsables des enjeux actuels considérables du cancer en termes d'impact de santé publique tant au niveau français et qu'au niveau international.

En l'espace de quinze ans, nous sommes en effet passés du Cancer avec un grand C à une multitude de cancers génétiquement différenciés et dont chaque anomalie doit être diagnostiquée avant d'être traitée par des médicaments aujourd'hui encore peu nombreux mais dont le nombre et la spécificité iront croissant.

Désormais, les laboratoires pharmaceutiques doivent collaborer avec l'industrie du diagnostic dans le cadre d'essais cliniques plus nombreux, plus ciblés et plus précocement efficaces, mais adressant aussi des populations de patients toujours plus restreintes. Les industriels du diagnostic prennent une place centrale dans la chaîne du soin et l'innovation en permettant de comprendre chaque jour plus spécifiquement l'état de santé des patients. Celle-ci passe par la mise au point de tests biomarqueurs efficaces et fiables mais dont le financement peine à se mettre en place de manière pérenne. Parallèlement, les autorités de santé doivent décider du remboursement de thérapies ciblées de plus en plus coûteuses (mais qui prolongent la survie des patients), en l'absence d'évaluation médico-économique systématique et dans un contexte d'incertitude quant à l'efficacité « en vie réelle » de ces traitements.

Pour relever le défi médical et scientifique de la médecine personnalisée, il est essentiel de faire comprendre les enjeux sociétaux, médico-économiques et organisationnels de la mise en œuvre de la médecine personnalisée (ou médecine de précision ou médecine moléculaire). Il s'agit bien de guider le traitement de chaque patient en utilisant l'information biologique de sa tumeur, tout en développant des médicaments ciblés efficaces dans des situations pour le moment réfractaires et en réservant ces

médicaments onéreux aux patients qui vont en bénéficier.

Au-delà de la promesse de guérir plus et mieux les patients, quel est l'impact pour la société ? Est-ce une fuite en avant des dépenses de santé dans un système déficitaire et contraint ? Ou bien s'agit-il de faire de l'innovation en santé une activité compétitive qui crée de la valeur, à savoir *in fine* une population en meilleure santé ?

Avec la révolution culturelle qui s'engage en cancérologie, à l'heure où nous ne sommes qu'à l'aube de la médecine personnalisée, il s'agit bien d'aller au-delà de la mise en place d'un accès large au diagnostic moléculaire comme celui structuré par l'INCa (un réseau de plateformes unique en Europe) et de la nécessaire mise en tension des établissements de santé pour proposer aux patients des diagnostics moléculaires complets dans des délais compatibles avec une décision thérapeutique. Il s'agit aussi de créer des banques de données clinico-biologiques, dans un esprit de partage et de mutualisation, ayant la masse critique suffisante pour développer des algorithmes décisionnels et créer de la connaissance.

Le défi majeur est l'accès aux innovations thérapeutiques en regard des altérations identifiées dans la tumeur d'un patient. Il doit s'organiser au travers de sites dédiés aux essais précoces comme le Service des Innovations Thérapeutiques Précoces (SITEP) de l'IGR. Mais il s'agit aussi de garantir une égalité d'accès sur le territoire non seulement aux médicaments ciblés et commercialisés dans leurs indications, mais aussi dans des pathologies en dehors de leur AMM. Il faut innover pour encadrer ces prescriptions hors-AMM, un des objectifs majeurs de la Loi Bertrand, en évitant les risques pour les patients et en générant de la connaissance. Le programme AcSé pour Accès Sécurisé aux médicaments innovants que lance l'INCa en 2013 relève ce défi.

C'est enfin prendre conscience que l'intégration des soins et de la recherche constitue plus que jamais un des principes fondamentaux de la cancérologie, que les partenariats publics-privés seront déterminants et que le patient doit devenir un partenaire qui a des droits, droit à la recherche clinique et droit à l'innovation.

## LE CANCER, UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR

En 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attribue au cancer 7,6 millions de morts dans le monde (soit 13% de la mortalité mondiale totale) (7),

(7) OMS, *Aide-Mémoire*, n°297, février 2012.



70% des décès intervenant dans les pays au revenu faible ou intermédiaire. En 2012, plus de 23 millions de personnes sont affectées de tumeurs malignes selon l'OMS, tandis que les prévisions à l'horizon 2030 envisagent plus de 13 millions de décès liés au cancer pour l'ensemble de la population mondiale. L'enjeu de santé publique lié au cancer nous semble donc d'autant plus important qu'au niveau mondial trois mêmes grands facteurs, parfois combinés, expliquent l'origine des cancers : l'hérédité (responsable de 5% des cas), l'environnement au sens large (pollution, exposition professionnelle, etc.) et les comportements (tabagisme, alcool, obésité, etc.).

Si dans les pays développés, le tabagisme, les comportements et les habitudes alimentaires ainsi que les facteurs environnementaux sont les plus grands responsables de la survenue des cancers, la détection précoce, les innovations thérapeutiques ainsi que l'amorce d'une baisse de la consommation de tabac permettent une diminution du taux de mortalité par cancer même si l'incidence reste constante. En revanche, dans les pays en développement, où les causes les plus fréquentes des cancers sont les infections chroniques (hépatite B, papillome humain, etc.), la mortalité n'a pas encore diminué (8). C'est même dans ces pays que le cancer progressera le plus à court terme.

En France, le cancer est devenu depuis 2004 la première cause de mortalité. Avec près de 150 000 décès par an depuis 2003 (27% des décès) (9), il touche plus ou moins directement chaque Français. En 2011, 365 000 nouveaux cas étaient diagnostiqués, soit un peu plus qu'en 2010 (357 000 nouveaux cas) et encore davantage qu'en 2000 (320 000 nouveaux cas). Le cancer peut donc être considéré comme la maladie de ce début de XXI<sup>e</sup> siècle, à l'instar des maladies cardio-vasculaires pour le XX<sup>e</sup> siècle et des maladies infectieuses au XIX<sup>e</sup> siècle. Les décès par cancer sont plus fréquents chez les personnes de plus de 65 ans, chez qui l'on diagnostique 58% de nouveaux cas chaque année et qui concentrent les trois quarts des décès (10). Le taux de survie diminue d'ailleurs avec l'âge : observé sur cinq ans, ce taux est de 52% en moyenne, tandis qu'il chute à 39% chez les sujets de 75 ans et plus. Le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre de cancers. Or en 2050, les projections démographiques indiquent que 26% des Français auront plus de 65 ans, alors que cette proportion est de 17% en 2010 (11).

(8) Stewart BW, Kleihues P., *Le Cancer dans le monde*, Lyon, IARC Press, en collaboration avec le Centre international de recherche sur le cancer, l'INCa, l'OMS, la World Health Organisation (WHO) et le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, 2005.

(9) *La Situation du cancer en 2011*, Boulogne-Billancourt, INCa, 2011.

(10) INCa, *Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France*, Boulogne-Billancourt, INCa, 2010.

(11) Robert-Bobée I., « Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 », *Insee Première* 2006(1089):1-4.

Mais hommes et femmes ne sont égaux ni face au vieillissement ni face au cancer. Les femmes meurent deux fois moins de cancer que leurs homologues masculins et plus tard qu'eux : l'âge médian du décès lié au cancer est ainsi de 76 ans pour les femmes, contre 72 ans pour les hommes (12). Le cancer arrive en tête des causes de mortalité chez les hommes, en deuxième position chez les femmes qui meurent davantage de maladies cardio-vasculaires. Pour autant, on observe une véritable action sur les facteurs comportementaux de la part des hommes, engendrant une diminution du nombre de cancers de 22% depuis 1983, de ceux liés au tabagisme et à l'alcoolisme notamment. Chez les femmes en revanche, la diminution est moindre pour la même période (-14%) et s'explique en raison du nombre croissant de fumeuses. Ainsi, tandis que le nombre de cancers du sein et de l'ovaire se réduit chez elles, celui du cancer du poumon augmente. Une autre inégalité est celle du taux de survie à cinq ans, qui est de 44% pour les hommes et de 63% pour les femmes. Cette inégalité s'explique en partie par l'écart d'âge au moment du diagnostic de la maladie, à 67 ans pour les hommes, à 64 ans pour les femmes, alors que la précocité de la prise en charge renforce les chances de guérison.

## LE COÛT DU CANCER

Dans l'ensemble des pays de l'OCDE, le coût du cancer évolue conjointement à la dépense globale de santé, qui elle-même s'accroît essentiellement sous le coup de la démographie (croissance de la population et vieillissement) et de l'augmentation du revenu par tête – une hausse d'1% du Produit intérieur brut (PIB) correspond à une hausse d'1% des dépenses de santé –, de l'avancée technologique, de l'évolution des comportements sous l'angle sociétal (aversion au risque, solitude, la santé considérée comme un capital, etc.). En France, même si la volonté de maîtrise des dépenses de santé se traduit par une augmentation plus faible de cette dépense depuis 2010, qu'on se fonde sur la dépense courante de santé ou sur l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), la santé voit néanmoins son budget croître au fil des ans (13).

Dans le cas de la France et pour le cancer, s'ajoute le déterminant du vieillissement puisque nous sommes face à une pathologie qui touche majoritairement les sujets âgés. Mais c'est la dernière année de vie qui s'avère la plus coûteuse sur le plan médico-social. En

(12) *La Situation du cancer en 2011*, op. cit.

(13) Zaidman C., Le Garrec MA, Bouvet M., Koubi M., « Les comptes nationaux de la santé en 2011 », *Études et résultats* 2012;809:1-8.

toute logique donc, plus la santé s'améliore, en particulier celle des personnes vieillissantes, moins le vieillissement en tant que tel pèse sur le dispositif de Sécurité sociale. Selon les prévisions de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), les dépenses dédiées aux malades atteints d'affection de longue durée (ALD) augmenteront de plus de 20% entre 2005 et 2015. 70% des remboursements seront concentrés sur les ALD en 2015 contre 60% en 2005. La croissance des dépenses dues aux ALD représenterait plus de 80% de la hausse tendancielle des dépenses, principalement sur les dépenses de médicaments et d'hospitalisation. Or plus de 20% des personnes en ALD le sont pour tumeurs malignes (soit 1,7 million de personnes sur les 8,3 en ALD recensées par l'INCa en 2007). Ainsi les 12 milliards d'euros comptabilisés dans le coût du cancer et consacrés à la recherche, à la prévention, au dépistage et aux soins ne représentent qu'« à peine » plus de 6% de la dépense courante de santé (234 milliards en 2010). Même si, en 2000, l'OMS classait la France au premier rang mondial en termes de performance globale de son système de santé, comme le souligne Zeynep Or, de l'Irdes, d'une manière générale la correspondance entre dépense et efficience n'est pas automatique (14). Il faut aussi considérer cette somme au regard des deux millions de personnes qui vivent avec un antécédent du cancer, dont une proportion non négligeable reçoit encore soins et traitements. De même, le coût du cancer mérite d'être également relativisé par le coût estimé des autres pathologies à forte prévalence et à forte mortalité, telles les maladies cardio-vasculaires (150 000 décès par an également), dont le coût des soins (hors recherche, prévention et dépistage) s'établit à 13 milliards d'euros, soit une part de la santé de 8% pour le pays, supérieure à celle de la prise en charge du cancer (15). Enfin, il est important de rappeler que le coût global du cancer en 2007 était estimé à 30 milliards d'euros, ce qui signifie que près de 60% de ce coût est dû aux pertes de production associées à la maladie et que seuls 40% de ce coût constitue les dépenses de prise en charge du traitement du cancer (16). Il est également important de rappeler combien les traitements classiques des cancers sont porteurs de pertes d'efficience, de pertes de chance pour les patients, de coûts induits considérables, y compris des

années de vie perdues. Ces pertes sont invisibles ou peu visibles dans le système de remboursement de l'assurance maladie.

En ce qui concerne la recherche elle-même, capitale pour la médecine personnalisée, le cancer compte pour un cinquième environ du budget public global. Il est en revanche plus difficile d'identifier la part du budget des associations exclusivement dévolue à la recherche contre le cancer, puisqu'une partie de leurs fonds est attribuée aux soins. Parmi les avancées technologiques figurent les nouveaux traitements, dont les molécules anticancéreuses innovantes font partie. Bien que ne représentant que 4% du coût du cancer pour l'Assurance maladie, selon l'INCa en 2004, ces molécules sont qualifiées d'« onéreuses » par les autorités de santé. En effet, considérés au niveau individuel, les coûts des traitements peuvent atteindre de 2 000 jusqu'à 5 000 euros par mois selon les thérapies car les traitements moléculaires ciblés sont souvent combinés dans le cadre de protocoles thérapeutiques de plus en plus complexes et spécifiques.

En 2010, les médicaments anticancéreux représentaient ainsi 7% du coût total des traitements médicamenteux. Les indications de chimiothérapie concernent une proportion croissante de malades au point que le nombre de malades traités par chimiothérapie augmente environ deux fois plus vite que le nombre de nouveaux malades. Certes, dans notre pays, plus des deux tiers des dépenses de médicaments anticancéreux, remboursés par l'Assurance maladie obligatoire, sont délivrés à l'hôpital, principalement à des patients hospitalisés et plus minoritairement en rétrocession même si la part de celle-ci ne cesse d'augmenter. Mais ces coûts augmentent néanmoins de manière croissante et en forte proportion, tout particulièrement dans les établissements de soins. Et l'augmentation continue du coût unitaire des médicaments anticancéreux n'est plus acceptée ni acceptable par les autorités de santé.

Dans le cadre de la maîtrise générale des dépenses de santé, les autorités de santé ont donc décidé de limiter le coût des médicaments anticancéreux. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est chargé du prix des remboursements des produits de santé, dont font partie les médicaments onéreux utilisés dans les thérapies moléculaires ciblées (TMC). Dans son rapport d'activité 2010, le CEPS a clairement exprimé son intention de limiter l'inflation des coûts de prise en charge des innovations pour les pathologies comme le cancer en préconisant un plafonnement du remboursement des médicaments onéreux à un montant maximum de 50 000 euros par an et par patient.

Dans le cadre du financement de l'innovation et tout particulièrement dans le champ du cancer, le problème du rapport entre le niveau de remboursement d'une molécule innovante et le bénéfice thérapeutique apporté se pose de manière aiguë, ce que la Cour des

(14) Or Z., « Pourquoi et comment évaluer la performance des systèmes de santé ? », p. 75-82 in Bras PL., de Pouvourville G, Tabuteau D. (dir.), *Traité d'économie et de gestion de la santé*, Paris, Presses de Sciences-Po, 2009, p. 75 et 18.

(15) Sécurité sociale, « La prise en charge des maladies cardio-vasculaires en Europe », Rapport à la Commission des comptes de sécurité sociale, juin 2010.

(16) Sources : Amalric, « Analyse économique des coûts des cancers en France, Etudes et Expertises, INCa, mars 2007 – Michel Païta, Alain Weill, CNAMTS, Points de repère n°27, déc. 2009.

comptes ne manque pas de constater dans son rapport de la même année sur les comptes de la Sécurité sociale :

« Cette problématique vaut tout particulièrement pour les médicaments innovants utilisés à l'hôpital et notamment pour les anticancéreux. [...] Le prix de ces molécules est ainsi fixé [par le CEPS] sans que soit réellement posée la question de l'adéquation du niveau de dépense au service médical rendu, le progrès thérapeutique apporté par ces molécules aux indications extrêmement ciblées se traduisant dans des pathologies où le pronostic vital est engagé à court terme par un gain de survie de quelques semaines, au prix d'effets secondaires parfois importants (17). »

La Cour des comptes relève qu'il faudrait non seulement plafonner le remboursement des médicaments anti-cancéreux mais également préciser le niveau de Service médical rendu (SMR) et d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport au traitement de référence, qui serait à même de justifier un tel tarif de remboursement.

Si les dépenses de santé doivent être maîtrisées, la France a néanmoins fait le choix, jusqu'à présent, de continuer à promouvoir l'accès à l'innovation notamment dans le champ de la cancérologie et de l'accès aux thérapies moléculaires ciblées.

## LA PROBLÉMATIQUE DU FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN CANCÉROLOGIE

Peu d'acteurs de la santé souhaitent trancher la question de la valeur économique de la vie en France, ou même afficher leur modèle conceptuel de référence, tant la question est complexe et délicate. En première ligne les médecins, cohérents avec leur philosophie et leur pratique, refusent de prendre la décision à la place des politiques.

De leur côté, faute de pouvoir se fier à une directive univoque, les autorités de santé, ainsi que quelques établissements hospitaliers, développent depuis peu les études médico-économiques. Même incomplètes, puisqu'elles n'intègrent généralement pas l'amont du diagnostic (médecine de ville) ni l'aval des séances de chimiothérapies, radiothérapies et traitements anticancéreux directs (médecine d'accompagnement, remèdes complémentaires, etc.), ces études évaluant la combinaison coût-efficacité des traitements permettent, à tout le moins, de classer les types de traitements les uns par rapport aux autres, au sein d'une même localisation ou bien d'une localisation à l'autre. Entre déterminisme physiologique et environnemental, déterminants multiples de l'économie du cancer et

détermination technologique comme condition d'évolution de la médecine de précision, on touche ici au cœur de la problématique du financement de l'innovation en cancérologie et à l'organisation du système de santé autorisant un large accès à ces traitements.

## CONCLUSION

La question qui se pose aujourd'hui est de savoir comment promouvoir un accès large et durable aux innovations en cancérologie, en respectant la dynamique des acteurs de cette innovation : les établissements de santé et leurs unités de recherche clinique et fondamentale, les entreprises de diagnostic et les laboratoires pharmaceutiques, les autorités de santé et les financeurs, et enfin les patients et leurs associations.

Nous sommes à une période charnière. Le rythme de découverte de nouveaux traitements contre les cancers s'est accéléré alors que les contraintes de financement se sont renforcées. Le déséquilibre des comptes sociaux et l'endettement croissant contraignent l'Assurance maladie à une maîtrise des dépenses de santé de plus en plus rigoureuse, y compris vis-à-vis de l'enjeu majeur de santé publique que représente le cancer. Afin d'encourager ces innovations aux bénéfices des malades dans une logique d'accès équitable et pérenne, il semble essentiel d'encourager des attitudes responsables et efficaces de la part de l'ensemble des acteurs.

Le coût des thérapies moléculaires ciblées est aujourd'hui sans conteste une source de dépenses supplémentaires, en raison du coût élevé des traitements, parfois combinés, de l'allongement de leur durée de prescription chez les patients répondeurs et de la nécessité de réaliser un test de recherche moléculaire pour l'ensemble des patients. Mais à mesure de la découverte de nouveaux biomarqueurs tumoraux et de l'arrivée de traitements de première intention plus efficaces pour des sous-populations de patients de plus en plus ciblées, ces thérapies pourraient devenir coûts-efficaces en évitant de traiter « à mauvais escient » les patients qui ne sont pas éligibles au traitement.

Le financement de l'innovation hiérarchise et organise la recherche en cancérologie. En France, l'accent mis par le Plan cancer 2009-2013 sur les thérapies moléculaires ciblées et les biomarqueurs témoigne de l'importance donnée à la recherche translationnelle.

Cependant, alors que la recherche translationnelle constitue une activité à part entière entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, son essor nécessite de s'orienter vers une recherche pluridisciplinaire et globale. Le développement de la recherche translationnelle semble pouvoir apporter des réponses à l'un des grands enjeux actuels de la recherche sur le cancer : celui de l'équilibre entre le soutien à la recherche fondamentale, travaillant souvent sur le long terme, et une recherche appliquée dont l'objectif est d'aboutir plus

(17) Cour des comptes, *La Sécurité sociale 2011*, Paris, La Documentation française, 2011, p. 128.

rapidement à des médicaments ou à des techniques ayant un impact direct sur le traitement des patients.

Dans ce contexte, le modèle de financement de la recherche en cancérologie devrait s'orienter vers un système plus ouvert et intégratif, reposant sur l'interdisciplinarité et sur une conception renouvelée des partenariats publics-privés. Selon cette optique, le financement ne doit pas seulement opérer par projet mais promouvoir des recherches répondant aux questions actuelles et permettant d'envisager ce qui est encore inconnu. Le développement de la recherche translationnelle se présente donc comme une opportunité pour repenser le financement de la recherche en cancérologie.

À la clé, c'est une nouvelle organisation de l'accès à l'innovation qu'il faut promouvoir pour les patients, ainsi que pour les professionnels intervenant dans le domaine de l'innovation en cancérologie. Cet accès étant conditionné par une meilleure connaissance et par une utilisation adaptée des biomarqueurs, il semble primordial de valoriser les tumorothèques et leur patrimoine, afin d'enrichir la connaissance du génome tumoral.

Cette évolution, qui se déroule de droit dans le respect d'une gouvernance responsable et éthique, implique aussi la clarification de la prise en charge des activités

innovantes, en termes d'organisation, de tutelle et de financement.

Si la médecine de précision, avec l'avènement des biomarqueurs et de la pharmacologie clinique associée, peut être au moins en partie modélisée quant à son impact en santé publique, la médecine personnalisée constitue un réel changement de paradigme, une révolution médicale qui, à ce titre, est difficilement modélisable en termes d'impact médico-économique car elle bouleverse les découpages administratifs, les classifications et autres descriptifs d'activités.

La question du financement, si décisive pour l'innovation liée à la médecine personnalisée en cancérologie, à tous les stades de son intervention, n'en est pas moins dépendante d'un objectif qui reste à définir. L'empilement et la complication des modalités de financement, les errements quant à la valorisation économique de la vie, les affectations aléatoires de seuils et de plafonds de remboursement pour les médicaments onéreux, mais aussi, en un sens, la complexité des études médico-économiques, nous rappellent qu'on ne fera pas l'économie d'une réflexion sur la place à donner à la médecine personnalisée dans notre société, à commencer par le domaine de la cancérologie. ■