



Quelle place pour l'innovation en oncologie en 2023 ?

Thibaut Reverdy (HCL Lyon)

Résumé

L'innovation thérapeutique marque la période actuelle par une augmentation des chances de guérison des patients atteints de cancer. Cependant, une réflexion sur l'innovation en cancérologie doit prendre en perspective l'ensemble des étapes du parcours de soins, du diagnostic au suivi après traitements hospitaliers. Les interactions entre les acteurs, soignants et soignés, sont, elles aussi, modifiées et intégrées dans le parcours de soins, ce qui le rend plus complexe que le modèle binaire classique qui associe l'oncologue et son patient. Les constats et pistes présentés ici ont pour objectif de nourrir une réflexion sur les enjeux de la pratique de l'oncologie dans les années à venir.

Introduction

Les perspectives d'évolution de la pratique de la cancérologie sont immenses. Sur le plan organisationnel, la pratique de la médecine se pense depuis des siècles comme une relation binaire entre le médecin et le patient. Au début des années 2000, le premier Plan Cancer a entériné le fait que la cancérologie en France doit être une pratique pluridisciplinaire qui ne peut se réaliser qu'avec l'association de plusieurs spécialistes médicaux par le biais des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) (1). Cette évolution se complexifie actuellement par la densification des innovations dans les champs scientifiques et technologiques. La recherche translationnelle nécessite un dialogue qui cherche ses marques entre les laboratoires et les cliniciens (2). Le parcours chirurgical tend vers l'ambulatoire. Les séquences de radiothérapie sont plus courtes. La radiologie interventionnelle est en pleine expansion et apporte de nouvelles options à tous les stades de la prise en charge. La caractérisation des tumeurs et leur prise en charge passent par des étapes de diagnostic moléculaire et des expertises dont l'accès est une question centrale. Sans oublier la place des soins de support qui conjuguent la qualité de la prise en charge oncologique à la recherche d'une qualité de vie optimale pour le patient. La liste est longue...

Le nombre d'acteurs du soin augmente et les interactions entre eux et avec le patient et son entourage se modifient en se diversifiant. La capacité de chacun à intégrer ces innovations dans son métier est en jeu, avec l'aide indispensable des institutions. L'enjeu de l'innovation est donc en grande partie organisationnel.

Cependant plusieurs barrières présentes dans le contexte sanitaire français en 2023 doivent être prises en compte :

- le système de santé est fragilisé,
- la démographie soignante est déficitaire, du fait en particulier du vieillissement des médecins et du nombre limité de nouveaux internes chaque année,
- les carrières universitaires et dans la recherche sont moins attractives.

Les perspectives sur l'innovation en cancérologie en 2023 ont plusieurs visages et nous en présentons ici quelques-uns.

Conséquences de l'immunothérapie sur l'organisation des soins

Les anti-PD-(L)1 et anti-CTLA4 font l'objet d'autorisations de mise sur le marché (AMM) et d'accès précoce dans de nombreux types tumoraux du fait que les bénéfices en termes de progression sans maladie et de survie globale sont importants. C'est le cas pour le mélanome (3), les carcinomes rénaux (4) et pulmonaires (5) pour ne citer qu'eux.

Bien que les stades métastatiques soient les premiers concernés, de plus en plus d'indications émergent en situation localement avancée (6, 7). Ces « nouvelles » thérapies bouleversent une culture cancérologique encore marquée par la toxicité importante des chimiothérapies et l'altération de la qualité de vie qui en résulte. Cette évolution a un impact démographique majeur, avec une augmentation du nombre de patients en rémission, encore en traitement ou non, induisant une majoration des besoins de suivi au long cours. De plus l'incidence des seconds cancers, qui touchent actuellement environ 5 % des patients, semble moindre avec ce type de traitement (8).

La toxicité immunologique spécifique de ces traitements requiert de la part des oncologues l'acquisition de nouvelles compétences en matière de diagnostic et de prise en charge, par exemple pour les hypophysites auto-immunes qui touchent jusqu'à 10 % des patients traités par anti-CTLA4 (9). La mise en place de réseaux locaux bien réactifs de spécialistes et travaillant en équipe est indispensable dans chaque structure hospitalière pour répondre à ces besoins spécifiques (10).

Par ailleurs, les progrès associés à l'immunothérapie se télescopent avec les innovations en diagnostic moléculaire. Les indications de ces traitements, validés ou qui font l'objet d'hypothèses de recherche, ne reposent pas seulement sur le site anatomique de la tumeur primitive mais sur des analyses spécifiques qui nécessitent le recours à des biologistes. L'instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux métastatiques est prédictive de l'activité d'un anti-PDL1, mais c'est aussi le cas pour d'autres types tumoraux (11, 12). Ce même biomarqueur pourrait modifier les réflexes de recours à la chirurgie dans les adénocarcinomes du côlon localisés en raison du taux de réponses constaté dès les résultats préliminaires (13).

L'essai NICHE2 a inclus 112 patients atteints d'adénocarcinome colique localisé présentant une instabilité des microsatellites, dont 95 de stade III. Ils ont été traités par deux injections d'un anticorp anti-PDL1 et d'un anticorps anti-CTLA4 avant chirurgie. Le taux de réponse complète était de 67 % ; les résultats de survie sont en attente mais aucune rechute n'était observée après un suivi médian de 13 mois. De tels résultats pourraient conduire à une modification des pratiques et des relations fonctionnelles entre les acteurs du soin en fonction des progrès de la caractérisation moléculaire des tumeurs.

À cette compréhension immunologique s'ajoute la caractérisation moléculaire. La pratique du démantèlement moléculaire dans la plupart centres de prise en charge n'est pas récente et va rester l'un des fers de lance de l'innovation.

Apports de l'analyse des altérations moléculaires des cancers

Il est possible de caractériser les cellules tumorales et leur environnement au-delà de l'histologie afin de mieux comprendre, voire traiter les tumeurs. En France, plusieurs plateformes ont permis depuis 10 ans de proposer des analyses moléculaires de multiples tumeurs afin de proposer au patient, dans le cadre d'essais cliniques, l'accès à des thérapies ciblées en fonction des anomalies détectées.

C'est par exemple le cas de l'essai PROFILER02 (14). Cet essai multicentrique a inclus des patients atteints de cancer avancé ou métastatique, randomisant une analyse moléculaire concernant un large panel de gènes par NGS (Foundation one[®], 315 gènes) et un panel plus restreint (74 gènes). Les résultats étaient systématiquement discutés au cours d'une RCP dédiée. Les patients étaient éligibles dès la première ligne de traitement et en cas de progression, seulement si une cible moléculaire actionnable était identifiée dans le panel de gènes étudiés, puis validée en RCP. Ils étaient ensuite traités par la thérapie ciblée identifiée comme potentiellement active lors de la progression. L'objectif primaire était d'identifier la proportion de patients éligibles à un traitement ciblé en fonction du panel employé.

La pertinence de ce type d'essai semble communément admise mais se pose la question de l'homogénéisation de l'accès à cette innovation. En effet, l'optimisation de ce type d'approche passe par une prise en charge économique pour tous les patients, un accès possible indépendamment du niveau de spécialisation de l'hôpital et quel que soit le lieu de traitement. Il s'agit d'une question d'égalité d'accès au soin.

Deux de ces plates-formes (AURAGEN et SequOIA) sont situées en Île-de-France et en Rhône-Alpes-Auvergne. Il est possible de recourir à l'une ou l'autre en fonction de la situation géographique du médecin demandeur de l'analyse. L'enjeu, toujours actuel, est d'organiser l'accès le plus simple et le plus fluide possible de manière équitable pour tous les patients atteints de cancer en France. L'organisation de réseaux nationaux autour de la centralisation de compétences et de techniques spécifiques est donc un axe d'intérêt à développer. L'accès à l'expertise à l'échelle nationale a déjà montré son intérêt dans le cas des cancers rares et est un exemple de la pertinence du travail en réseau.

L'exemple du réseau de prise en charge des sarcomes

En France, l'Institut national du cancer (INCa) aide à organiser, entre les acteurs du soin, des réponses à des problèmes tels que la prise en charge des cancers rares. Les cancers rares solides de l'adulte représentent 20 % des cancers et 30 % de la mortalité. L'optimisation de leur prise en charge doit passer par un réseau d'expertise national du fait de leur caractère sporadique, donc du défaut de reconnaissance et d'accès aux traitements nécessaires. La constitution d'un tel réseau est en soi une marque d'innovation.

Le réseau NetSarc est l'un des 14 réseaux existant en France. Il regroupe 26 centres de référence et assure une expertise diagnostique et thérapeutique dans le traitement des cancers rares tels les sarcomes. Depuis 2010, la discussion de ces dossiers en RCP spécialisés est obligatoire. L'analyse des caractéristiques tumorales de 12 528 patients traités pour un sarcome entre 2010 et 2014 a permis un bénéfice en termes de survie sans récurrence locale ou à distance pour les patients dont la prise en charge était guidée par une décision de RCP spécialisée ($p < 0,001$) (14). Les résultats montrent qu'une telle organisation permet un gain en délai de prise en charge, en qualité diagnostique, en qualité de traitement, en réduction des coûts. La mise en place de parcours de soins nationaux pourrait représenter un axe d'innovation pertinent pour optimiser le recours à ces quelques centres pour les patients concernés. Une étude rétrospective récente des données du réseau rapporte que les barrières géographiques ne seraient pas des limites à un gain de survie pour les patients pris en charge en son sein (15).

Le développement du réseau de soin local est un enjeu pour la prise en charge de tous les types de cancers. Les innovations dans ce domaine ont déjà débuté dans l'optimisation du parcours de soins des patients. Comment passer d'une « médecine personnalisée » non seulement en termes de thérapeutique mais dans l'organisation du parcours de soins ?

Optimisation du parcours de soins

L'amélioration de la prise en charge des patients passe par l'identification de leurs besoins propres tout au long de leur suivi. Une piste proposée est l'identification des fragilités spécifiques le plus précocement possible dès le début de la mise en place du parcours de soins. La mise en place précoce des soins de support dans le cadre d'un parcours d'accompagnement, de façon simultanée au parcours thérapeutique du cancer, est une attitude qui permettrait d'améliorer la qualité de vie au-delà de la réponse antitumorale.

Un autre outil est la coordination entre acteurs de l'oncologie, médecins et paramédicaux, mais aussi entre la ville et l'hôpital. L'articulation entre ces lieux n'est pas un enjeu nouveau mais est toujours en attente de moyens. Il existe de grandes attentes vis-à-vis d'une réponse numérique. À ce jour, la communication entre soignants ne travaillant pas sur le même site géographique (dans notre cas les médecins de ville et les cancérologues hospitaliers) est un facteur limitant pour coordonner la prise en charge d'un patient. La circulation des informations médicales entre eux est hétérogène et la nécessité de développer un dossier médical partagé est un axe d'innovation organisationnelle qui s'invite régulièrement dans les débats. En termes d'enseignement, l'intégration du « virage » numérique en santé au réseau de soin fait l'objet d'un Diplôme Universitaire de « coordination et santé connectée » proposé par le Pr Ducreux et le Dr Di Palma.

Des nouvelles professions de santé sont aussi en expansion. Les infirmiers de coordination et de pratiques avancées (IPA) permettent une valorisation des professions paramédicales dont l'un des objectifs est non seulement une expertise accrue mais aussi une réactivité de l'hôpital vers le patient.

Si l'ensemble de ces outils sont de grand intérêt, il est probable qu'une mise en place identique d'un hôpital à un autre n'apportera pas l'efficacité escomptée. Les besoins locaux sont spécifiques, ne serait-ce que parce que la démographie médicale est variable d'un territoire à un autre. Il apparaît nécessaire, pour les acteurs du soin, de mieux communiquer et de s'inspirer des initiatives d'autres hôpitaux qui présentent un environnement comparable au leur, afin d'évaluer des projets innovatifs communs, voire d'écarter d'anciens projets qui ont échoué. Les tentatives locales d'innovation organisationnelle sont nombreuses ; cependant la communication entre pairs reste informelle et les méthodes d'évaluation sont limitées.

Conclusion

Les développements présentés vont induire des modifications complexes qui mettront probablement à l'épreuve les capacités d'adaptation des intervenants et de leurs institutions. Il est d'autant plus indispensable de s'appuyer sur des acquis solides afin de ne pas créer « d'innovations » au détriment des « routines » d'hier.

En ce qui concerne la qualité de vie des patients, une étude européenne en vie réelle sur la pratique des soins de support en 2018 rapporte que 13 % des patients traités par un antinéoplasique ne recevaient aucune prophylaxie antiémétique et que 48 % ne recevaient pas d'inhibiteurs de la neurokinine de type 1 (16). Ces traitements font pourtant l'objet de

recommandations de l'ESMO. Le décret n° 2022-689 du 26 avril 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité de traitement des cancers souligne que l'autorisation de cette pratique nécessite l'accès aux soins de support nécessaires au patient (Article R. 6123-91-10).

L'adaptation de nos pratiques pour les rendre moins standardisées et les individualiser n'a de sens que si l'application de la prise en charge est optimale. Si les changements s'appuient sur des insuffisances, il est probable qu'ils seront infructueux. Enfin il est de notre responsabilité collective de mettre l'innovation à la disposition de toute la population de manière homogène, dans le but de conserver l'équité indispensable à notre système de santé.

Cet article a reçu le soutien institutionnel des laboratoires AstraZeneca

Bibliographie

1. e-cancer. Plan cancer 2003-2007, point 32, RCP [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>
2. Bergeron H, Castel P, Vézian A. Beyond Full Jurisdiction: Pathology and Inter-Professional Relations in Precision Medicine. *New Genet Soc.* 2021;40(1):42.
3. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>. 2015
4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
6. Schmid P, Cortes J, Puztai L et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 févr 2020;382(9):810-21.
7. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 9 nov 2017;377(19):1824-35.
8. Heudel P, Chabaud S, Perol D et al. Immune checkpoint inhibitor treatment of a first cancer is associated with a decreased incidence of second primary cancer. *ESMO Open.* févr 2021;6(1):100044.
9. du Payrat JA, Cugnet-Anceau C, Maillet D et al. Hypophysites induites par les immunothérapies anti-néoplasiques. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2020;107(4):490-8.
10. Cole S, Zibelman M, Bertino E et al. Managing Immuno-Oncology Toxicity: Top 10 Innovative Institutional Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* janv 2019;39:96-104.
11. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 3 déc 2020;383(23):2207-18.
12. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2020;38(1):1-10.
13. Chalabi M. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022 33 Suppl7 S808-S869 101016annoncannonc1089.
14. Blay JY, Soibinet P, Penel N et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 nov 2017;28(11):2852-9.
15. Fayet Y, Chevreau C, Decanter G et al. No Geographical Inequalities in Survival for Sarcoma Patients in France: A Reference Networks' Outcome? *Cancers.* 25 mai 2022;14(11):2620.
16. Aapro M, Ruffo P, Panteri R et al. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: A quantitative market research-based survey. *Cancer Rep Hoboken NJ.* déc 2018;1(4):e1127.