

Mon Réseau Cancer du Poumon
Association Patients en réseau
15 rue Gît le Cœur
75006 Paris
contact@patientsenreseau.fr

Madame la Ministre Brigitte Bourguignon
Ministre des Solidarités et de la Santé
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

Paris, le 8 Juin 2022

Objet : Accès aux thérapies ciblées pour les patients touchés par un Cancer Bronchique

Dans le cadre de notre **association de patients** « Patients en réseau » et notre communauté « **Mon Réseau Cancer du Poumon** », nous sommes très concernés par les innovations thérapeutiques qui peuvent améliorer la vie des patients touchés par **les cancers bronchiques**. Les patients atteints par ce type de cancers n'ont bénéficié d'aucune avancée thérapeutique majeure pendant de très nombreuses années, aussi **l'espoir récent** apporté par les **immunothérapies** et les **thérapies ciblées** est très important. Ces thérapeutiques confirment leurs intérêts cliniques de jour en jour et c'est pourquoi donner un **accès équitable** à ces molécules innovantes nous paraît essentiel.

Depuis juillet 2021 et la **refonte du dispositif d'autorisation d'accès précoce (AAP)** par la HAS et l'ANSM, nous pouvions espérer un élan d'autorisations administratives ayant pour but d'améliorer et d'accélérer l'accès des patients français aux innovations thérapeutiques. A notre niveau, nous avons intensifié notre participation en remettant **plusieurs contributions à la HAS** (Mekinist/Tafinlar – trametinib/dafrafenib (BRAF V600) mai 2022, Luminkras – sotorasib (KRAS G12 C) avril 2022, Rybrevant – amivantanab (EGFR exon 20) avril 2022 et février 2022, Gavreto – praseltinib (Ret) février 2022 et janvier 2022, Alunbrig – brigatinib (Alk) juin 2020, Lorviqua – lorlatinib (Alk) sept 2020) ainsi que des courriers aux autorités de santé françaises (Accès à l'immunothérapie pour les patients touchés par un Cancer Bronchique à Petites Cellules avancé en juin 2021).

Il faut se rendre à l'évidence que depuis la mise en place de ce dispositif, **des décisions discordantes** ont été observées et certains patients français se trouvent dorénavant dans des **impasses thérapeutiques** alors que des médicaments sont autorisés dans leur pathologie. Même si les mutations évoquées ci-dessous sont rares, elles sont observées dans une population touchée par **un des cancers les plus meurtriers**.

Les patients atteint d'une fusion du gène NTRK et les traitements autorisés Vitrakvi et Rozlytrek

Vitrakvi - larotrectinib est le premier traitement à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne (en septembre 2019) pour une tumeur « agnostique » (basée sur l'anomalie génétique et non l'organe atteint) chez les enfants et chez les adultes. Il cible une altération génétique appelée NTRK qui a une incidence rare à ultra-rare selon l'organe touché.

Il a bénéficié en France d'une ATU de cohorte, dès mars 2019 jusqu'à son AMM européenne. En juillet 2020, un avis favorable à un remboursement conditionnel a été donné uniquement pour les patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous. Pour l'ensemble des autres indications pédiatriques et adultes, le remboursement a été refusé, au contraire des autres pays européens.

Actuellement les essais cliniques restent la seule voie d'accès à Vitrakvi pour les patients exclus du remboursement, cependant pour certaines cohortes les inclusions sont terminées (dont bientôt pour le poumon).

Rozlytrek – entrectinib a également reçu en juillet 2020 une AMM pour tumeur agnostique ciblant la même anomalie génétique NTRK chez les enfants et les adultes. L'évaluation par la HAS en juillet 2021, a également abouti à l'absence de remboursement mais pour l'ensemble de ses indications.

Les recommandations de l'AURA 2022 en oncologie thoracique préconisent l'utilisation du larotrectinib chez ces patients ou l'inclusion dans un essai clinique. Les recommandations internationales de NCCN 2022, placent ces 2 molécules en 1^{ère} ligne pour les patients atteints d'un cancer du poumon avec fusion NTRK.

Les patients atteints d'une fusion positive de RET et les traitements autorisés Retsevmo et Gavreto

Gavreto – praseltinib est une thérapie ciblée ayant obtenu son AMM conditionnelle européenne le 18/11/2021 dans l'indication « CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET »

En France, cette molécule a bénéficié d'une ATU nominative et d'une ATU de cohorte en 2^{ème} ligne avant la demande de remboursement en janvier 2022 puis la demande d'accès post AMM en février 2022. La décision de refus pour la demande d'accès précoce post AMM a été donné le 17 Mars 2022 pour Gavreto mais aussi son homologue Retsevmo – selpercatinib en 2^{ème} ligne, suscitant l'incompréhension de la communauté médicale et des patients. Retsevmo avait pourtant lui aussi fait précédemment l'objet d'une ATU nominative.

Les recommandations de l'AURA 2022 en oncologie thoracique préconisent le praseltinib en 2^{ème} ligne et de privilégier l'essai clinique dans les autres cas alors qu'au niveau international, NCCN2022 recommandent ces 2 molécules dès la 1^{ère} ligne.

Les patients atteints d'un réarrangement de ROS1 et les traitements autorisés Xalkori et Rozlytrek

Cette mutation touche très peu de patients (1% des CBNPC ou 277 patients en 2^{ème} ligne selon la HAS) mais doit être recherchée systématiquement étant donné l'arsenal thérapeutique qui devrait être à la disposition des cliniciens : Rozlytrek - entrectinib autorisé en 1^{ère} ligne, Xalkori - crizotinib autorisé pour toutes les lignes.

Le crizotinib a une AMM européenne en cas de réarrangement de ROS1. Les données françaises de l'étude ACSé confirment son efficacité et les recommandations de l'AURA 2022 sont claires et préconisent l'utilisation du crizotinib en 1^{ère} ligne. Pourtant lors de l'avis initial le 5 juillet 2017 puis lors de la réévaluation du 13 mai 2020 à la demande de la commission, la HAS a refusé le remboursement en 1^{ère} ligne du crizotinib.

L'entrectinib a été évalué dans 3 études de phases 1-2, avec un taux de réponse objective de 77 % et une durée médiane de réponse de 24,6 mois chez 53 patients naïfs de thérapies ciblées. Il dispose d'une AMM européenne dans cette indication mais aussi d'un avis défavorable de la HAS pour son remboursement.

Les patients atteints d'un réarrangement ROS1 savent donc rapidement qu'ils sont porteurs d'une mutation contre laquelle des médicaments innovants sont autorisés car efficaces et bien tolérés mais ils doivent commencer leur vie de patient « à l'ancienne », avec la chimiothérapie et son lot d'effets indésirables!

Suite à ces décisions déjà annoncées, nous avons les plus **grandes craintes** pour **les patients atteints d'une mutation BRAF V600**, puisque la décision pour la réévaluation du remboursement de Mekinist/Tafinlar – trametinib/dafrafenib est en attente, tout comme pour les patients atteints d'une **mutation ALK** suite à la réévaluation en cours du Lorlatinib en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, et pour les patients atteints d'une **mutation de l'exon14 de c-MET** en 2^{ème} ligne suite à l'évaluation de la demande d'accès précoce prè-AMM de capmatinib.

La méthodologie d'évaluation de la HAS souhaite des données répondant à des critères « durs » avec des essais comprenant de nombreux patients et des données comparatives. **Les arguments avancés par la HAS pour refuser le remboursement en France de molécules innovantes autorisées en Europe sont difficilement compréhensibles** pour les patients en attente de ces traitements pour survivre :

- Il existe des alternatives thérapeutiques **mais ces traitements, parfois anciens, restent très lourds**
 - o Les **chimiothérapies** utilisées dans le traitement du cancer du poumon (sels de platine, taxanes, Pemetrexed, gemcitabine)
 - datent de **plus de 55 ans** pour les sels de platine et les taxanes
 - ont une **efficacité limitée** dans les populations avec ce type de mutation qui sont différentes de la population habituelle des patients réceptifs à la chimiothérapie : patients jeunes, non fumeurs... : < 40% vs 60-70% pour les thérapies ciblées
 - n'offrent **pas de survie significative** à l'échelle temporelle d'un patient : 1-2 ans vs 5-10 ans pour les thérapies ciblées
 - offrent un **schéma thérapeutique lourd** : port-à-cath et trajets à l'hôpital toutes les 3 semaines vs prises orales, au domicile
 - ont des **toxicités bien connues et sévères** mais toujours pas totalement gérables par les médicaments actuels : nausées, fatigue, perte des cheveux, troubles cutanés, troubles digestifs... vs des effets indésirables mineurs et peu fréquents
 - représentent une **perte de chance** pour le patient puisqu'une ligne en moins veut dire moins de temps pour attendre que les innovations disponibles en Europe le soit aussi en France
 - ont un **impact très négatif sur la qualité de vie, sur la vie sociale et sur notre vie tout simplement**
 - o **L'immunothérapie** est peu efficace chez ces populations
- Les patients peuvent avoir accès aux essais cliniques **mais tous les patients ne peuvent y avoir accès** :
 - les critères d'inclusions sont très précis et restrictifs
 - les centres ne sont que dans les grandes villes ce qui entraînent une iniquité d'accès à ces essais
 - tous les patients n'ont pas connaissances de ces essais en cours

De plus les **médecins participant à des essais comparatifs** sont confrontés à un **problème éthique** : proposer à la moitié des patients un traitement dont ils savent qu'il est moins efficace et plus toxique que la thérapie ciblée.

Si le critère financier avait été cité, nous aurions pu souligner que **l'utilisation des thérapies ciblées** :

- entraîne moins d'effets indésirables à soigner ou à prévenir par des traitements eux aussi coûteux
- évite la mise en place d'un port-à-cath, les journées d'hôpital de jour, du temps infirmières et diminue l'utilisation de matériel
- réduit considérablement les coûts liés au transport
- ne concerne que 500 à 3500 patients par an et par mutation
- permet la reprise du travail chez de nombreux malades
- se fait en monothérapie et non pas en association comme les chimiothérapies et/ou l'immunothérapie

En tant qu'association de patients, nous souhaiterions proposer la mise en place « **d'autorisations conditionnelles** » pour attendre les résultats des études comparatives et ne pas léser les patients français qui ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique ou n'ont pas les moyens de financer leur traitement ou de se rendre à l'étranger.

Nous attendons avec intérêt la mise à jour de la **méthodologie d'évaluation** en espérant la prise en compte de nos propositions adressées lors de de l'appel à contribution de novembre 2021 (essais monobras, bras comparateur de données synthétiques, faisceau d'indicateurs positifs (taux et temps de réponse, intensité, tolérance, qualité de vie)).

Une autre piste d'amélioration pourrait être un **consentement écrit et éclairé du patient** lui demandant s'il est prêt à recevoir ce traitement innovant malgré « les incertitudes sur la quantification de l'apport de ce nouveau traitement ».

Au travers de notre association, les patients expriment leurs angoisses face à ce risque de **pertes de chances et d'iniquité d'accès aux traitements innovants** s'ils ne pouvaient bénéficier de ces molécules et au-delà, aux autres thérapies ciblées qui s'annoncent dans ces indications. Ces thérapies ciblées sont un espoir qui permettra pour beaucoup de vivre plusieurs mois de vie précieuse et pour certains de bénéficier d'autres traitements ou innovations dans l'avenir. C'est ainsi, en gagnant quelques mois de vie, que se construisent les avancées en oncologie.

Nous vous serions donc reconnaissants d'intervenir auprès du Mme la Ministre de la Santé, pour qu'elle décide de mesures adéquates afin de garantir **l'accès aux innovations thérapeutiques de façon équitable pour tous les malades français touchés par un cancer bronchique.**

Nous vous prions de recevoir, Professeur, nos respectueuses salutations.

Mme Leslie Manot
Patiente-Experte
Mon Réseau Cancer du Poumon



Mme Laure Guéroult-Accolas
Directrice Générale, Fondatrice
Patients en réseau

