

Le 17 février 2023,

A l'attention de
M. le Président de La République, Emmanuel Macron
M. le Ministre de la Santé et de la Prévention, François Braun
Mme la Présidente de la HAS, Dominique Le Guludec

Accès aux nouveaux médicaments anti-anticancéreux : le paradoxe français

Le dispositif ambitieux d'accès précoce aux nouveaux médicaments en France est en total décalage avec les décisions récentes de la HAS (Haute Autorité de Santé) de ne pas rembourser des molécules ayant pourtant une autorisation européenne. Cela prive les patients porteurs de certains types de cancers de traitements remarquablement efficaces.

Comment vais-je expliquer lundi à cette jeune patiente de 45 ans, mère de 3 enfants, non fumeuse, porteuse d'un cancer du poumon métastatique porteur d'une anomalie moléculaire rare (réarrangement du gène RET, retrouvé dans environ 1% des cancers du poumon) que je ne vais pas pouvoir lui proposer le meilleur traitement disponible ? Elle ne pourra pas avoir accès à cette thérapie ciblée qui se prend sous la forme d'un comprimé par jour et qui est associé à un taux de réponse de 80% et à une probabilité élevée d'être encore en vie 5 ans plus tard. Comment lui expliquer que l'accès à ce médicament a été refusé récemment par la Haute Autorité de Santé ? En effet, la HAS explique qu'il existe des alternatives : la chimiothérapie dont le taux de réponse est inférieur à 40%, et la médiane de survie globale autour d'un an (l'immunothérapie étant peu efficace dans ce type de patients). Comment lui expliquer que les autorités sanitaires européennes ont reconnu l'utilité de cette molécule mais pas les autorités françaises ? Comment lui expliquer que ce traitement est disponible en Allemagne, en Suisse ou aux États-Unis mais pas en France ?

Dans la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 proposée par le gouvernement l'an passé, il est recommandé de faciliter l'accès des personnes aux innovations diagnostiques et thérapeutiques. Il est également souligné que « la médecine de précision doit être accessible à tous » dans l'esprit de l'égalité constitutionnelle. Nous souscrivons à cet objectif ambitieux et avons porté au nom de la France et grâce à l'INCA (Institut National du Cancer) la diffusion sur le territoire des tests diagnostics moléculaires afin de faciliter l'accès aux nouvelles molécules.

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France. Les progrès dans la recherche des anomalies moléculaires responsables de ces cancers ont permis de montrer que le cancer du poumon est en réalité un ensemble de différents cancers ayant chacun des caractéristiques biologiques propres et donc des traitements spécifiques. Ces sous-groupes sont de taille variable et peuvent représenter 10% des patients (donc plusieurs milliers), 1% (quelques centaines) ou parfois moins (quelques dizaines). Paradoxalement, la France est pionnière dans l'identification de ces anomalies moléculaires grâce à un très bon maillage du territoire en plateforme de biologie (salué comme « le tour de force de la France » par les journaux américains). Des molécules ont été rapidement développées pour cibler

chacun de ces sous-groupes moléculaires de cancer. Le point commun de ces “thérapies ciblées” est d’être associé à des résultats bien supérieurs à la chimiothérapie en termes de taux de réponse (taux de patients dont la tumeur diminue de plus de 30% en taille), d’importance de la réponse (jusqu’à des diminutions de 80% à 100%) et de durée de réponse (de 12 mois jusqu’à plusieurs années) permettant une amélioration considérable de la survie sans récurrence de la maladie par rapport à ce qui était observé antérieurement avec la chimiothérapie. Ces molécules ciblant préférentiellement les cellules cancéreuses plutôt que les cellules normales sont également beaucoup mieux tolérées que la chimiothérapie et du fait de leur administration par voie orale permettent de ne pas venir en hospitalisation. Nous sommes ainsi passés de survies limitées à un an pour les stades métastatiques à des survies dépassant 5 ou 10 ans grâce aux combinaisons de traitement et aux nouvelles générations de molécules encore plus ciblées pour certains groupes de patients. De plus, ces traitements permettent un retour à la vie normale et à une vie professionnelle « avec le cancer ».

Une dizaine de molécules est actuellement disponible en France pour ces sous-types de cancer du poumon en France (patients porteurs de mutations dans EGFR, ALK, ROS1, BRAF). Nous arrivons désormais à une deuxième étape dans cette médecine personnalisée qui est de traiter des anomalies moléculaires plus rares, dont certaines sont communes à plusieurs types de cancers différents (MET, RET, HER2, NTRK par exemple). De nouvelles thérapies ciblées ont été développées pour ces sous-groupes de cancers très rares. Les essais cliniques menés avec un seul bras de traitement (c’est-à-dire que tous les patients porteurs de l’anomalie moléculaire reçoivent la thérapie ciblée) sont constamment associés à des résultats bien supérieurs à ceux attendus avec la chimiothérapie (taux de réponse toujours supérieurs à 50% pour les anti-HER2, 60% pour les anti-MET, 80% pour les inhibiteurs de RET ou de NTRK). Par ailleurs, ces cancers ne semblent pas bénéficier de l’immunothérapie.

Fort de ces résultats, ces médicaments ont bénéficié d’approbation par le CMUH (Comité des médicaments à usage humain) de l’agence médicale européenne (EMA), et sont par ailleurs déjà remboursés hors Union Européenne (USA, Suisse). Alors que certains pays appliquent immédiatement les décisions européennes, la France se perd dans des procédures administratives complexes. D’un côté, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS rend un avis fondé sur des critères cliniques et propose une classification basée sur le SMR (service médical rendu) et l’ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu). D’un autre côté, la Commission de l’Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS rend un avis fondé sur des critères médico-économiques. Forts de ces différents avis, les ministères de la Santé et de la Sécurité Sociale décident finalement du remboursement et du prix de l’innovation.

Au-delà de sa lourdeur, pourquoi ces procédures aboutissent-elles à des refus de remboursement ? Nous sommes certains qu’une partie de la réponse vient du fait qu’appliquer des critères obsolètes à des médicaments innovants est anachronique. Ainsi il est souvent demandé de conduire des essais randomisés en comparant ces nouvelles molécules aux chimiothérapies standards. Cela soulève tout d’abord des problèmes éthiques : proposer à la moitié des patients un traitement dont on sait qu’il est moins efficace et plus toxique que la thérapie ciblée. Cela soulève également des problèmes de faisabilité car il est impossible de mener dans un délai raisonnable des essais randomisés qui nécessitent des centaines de patients pour une pathologie qui ne concerne parfois que 0.1% d’entre eux.

Alors quelles sont les conséquences de ces refus de remboursements récents ?

1. Les premières victimes sont bien sûr les patients. Ils ne peuvent pas accéder à des molécules dont la totalité de la communauté médicale pense qu'il s'agit du meilleur traitement dans leur situation. On notera au passage que nos patients sont très bien informés, grâce à des associations performantes, et nous constatons leur intense et courageuse mobilisation face à cette injustice.
2. Les médecins oncologues se retrouvent dans une situation où ils ne peuvent appliquer les bases fondamentales de l'art médical qui impose d'agir dans le meilleur intérêt du patient. De plus il paraît totalement paradoxal pour des médecins qui ont utilisé ces molécules précocement dans des essais cliniques, qui ont pu constater leur efficacité, et qui désormais ne peuvent plus utiliser ces traitements dans le cadre du soin courant.
3. Il existe un risque majeur d'iniquité face à la maladie puisque certains patients fortunés pourront traverser les frontières (vers la Suisse, vers l'Allemagne) pour accéder à ces molécules en les payant tandis que les moins fortunés dépendant de la sécurité sociale n'auront aucun moyen d'y avoir accès (ces molécules coûtent souvent plusieurs milliers d'euros par mois). En tant que médecins, nous constatons régulièrement les sacrifices que le désespoir peut engendrer dans les familles.
4. Sur le plan du positionnement scientifique, nous craignons que les promoteurs de médicaments innovants ne considèrent plus la France comme un pays privilégié pour développer leurs molécules en ayant en tête que la commercialisation des mêmes molécules sera soumise aux aléas des commissions administratives décisionnaires.

Face à cette injustice pour les patients et à cette incohérence, entre les structures européennes et françaises, mais aussi avec l'état d'esprit du CSIS, nous demandons à ce que les pouvoirs publics puissent réagir rapidement pour permettre de créer l'opportunité à ces patients d'utiliser des traitements efficaces. Il est bien entendu nécessaire de garder la plus grande rigueur dans l'évaluation des nouveaux médicaments mais il faut adapter les procédures d'évaluation à ces nouveaux traitements aux mécanismes d'action originaux.

Nous avons pris l'exemple des thérapies ciblées du cancer bronchique du fait de la gravité de cette maladie mais d'autres exemples concernant d'autres cancers ou d'autres pathologies sont aussi d'actualité. La stratégie décennale est une bonne initiative, appliquons-la et faisons profiter les patients français des meilleurs traitements disponibles pour leur maladie.

| Courrier co-signé par les médecins spécialisés en pneumologie - oncologie thoracique | | | |
|--|---|-----|---|
| 1 | Pr Fabrice Barlesi, Directeur Gustave Roussy | 56 | Dr Valérie Gounant Delahousse, Hôpital Bichat |
| 2 | Pr Julien Mazieres, CHU de Toulouse | 57 | Dr Pierret Thomas, HC Lyon |
| 3 | Pr Benjamin Besse, Gustave Roussy | 58 | Dr Anne-Sophie Blanchet-Legens, St Joseph St Luc, Lyon |
| 4 | Pr Fabrice André, Gustave Roussy | 59 | Dr Roland Schott, Centre unicancer Strasbourg |
| 5 | Pr Thierry Le Chevalier, Gustave Roussy | 60 | Dr Sophie Schneider, CH Côte Basque |
| 6 | Dr Pernelle Lavaud, Gustave Roussy | 61 | Dr Audrey Mansuet-Lupo, AP-HP Cochin |
| 7 | Dr Christophe Massard, Gustave Roussy | 62 | Dr Charlotte Domblides, CHU Bordeaux |
| 8 | Dr Cécile Le Péchoux, Gustave Roussy | 63 | Dr Anne Mc Leer, CHU Grenoble Alpes |
| 9 | Dt David Planchard, Gustave Roussy | 64 | Dr Sylvestre Le Moulec, CHU Bordeaux |
| 10 | Pr Jacques Cadranel, AP-HP Tenon | 65 | Dr Marie Saillour, Ap-HP Nord |
| 11 | Dr Vincent Fallet AP-HP Tenon | 66 | Dr Anne Madroszyk, Centre unicancer Marseille |
| 12 | Pr Virginie Westeel, CHU Besançon | 67 | Dr Catherine Ligeza, clinique de l'Estuaire, St Nazaire |
| 13 | Pr Michael Duruisseaux, HC Lyon | 68 | Dr Michel Monchatre, clinique Claude Benard, Ermont |
| 14 | Dr Pierre Jean Souquet, HC Lyon | 69 | Dr Charles Naltet, Hôpital Paris St Joseph |
| 15 | Pr Denis Moro-Sibilot, CHU Grenoble | 70 | Pr Luc Thiberville, CHU Rouen |
| 16 | Pr Marie Wislez, AP-HP Cochin | 71 | Dr Didier Debieuvre, CH Mulhouse |
| 17 | Pr Alexis Cortot, CHRU Lille | 72 | Dr Pascal Foucher, CHU Dijon-Bourgogne |
| 18 | Pr Sébastien Couraud, HC Lyon | 73 | Dr Marie Darrason, HC Lyon |
| 19 | Pr Xavier Quantin, ICM Montpellier | 74 | Dr Pauline du Rusquec, Institut Curie |
| 20 | Pr Nicolas Girard, Institut Curie | 75 | Dr Jean François Bic, Hôpital Nancy Lorraine |
| 21 | Dr Maurice Pérol, Léon Bérard Lyon | 76 | Dr Daniel Coëtmeur, CHU Brest |
| 22 | Dr Bénédicte Mastroianni, Léon Bérard Lyon | 77 | Dr Claire Danel, Hôpital Bichat |
| 23 | Dr Jean-Yves Blay, Léon Bérard Lyon | 78 | Dr Aurélie Swalduz, Léon Bérard Lyon |
| 24 | Dr Virginie Avrillon, Léon Bérard Lyon | 79 | Dr Claire Tissot, Hôpital de la Loire, St Etienne |
| 25 | Dr Bénédicte Leclere-Condès, Léon Bérard Lyon | 80 | Dr Clotilde Deldycke, CHU Poitiers |
| 26 | Dr Chantal Decroisette, Léon Bérard Lyon | 81 | Dr Philippe Girard, Institut Curie |
| 27 | Dr Bertrand Menecier, CHRU Strasbourg | 82 | Dr Catherine Becht, clinique du Parc Castelnau-le-Lez |
| 28 | Dr Rémi Veillon, CHU Bordeaux | 83 | Dr Patrick Merle, CHU Clermont-Ferrand |
| 29 | Dr Frédéric Bigot, ICO Angers | 84 | Dr Coralie Moncharmont, Léon Bérard Lyon |
| 30 | Dr Hervé Léna, CHU Rennes | 85 | Dr Simon Baldacci, CHRU Lille |
| 31 | Dr Charles Ricordel, CHU Rennes | 86 | Dr Philippe Rochigneux, Institut Paoli Marseille |
| 32 | Dr Yannick Le Guenn, CHU Rennes | 87 | Dr Pluvy Johan, Hôpital Nord Marseille |
| 33 | Dr Thomas Goter, CHU Rennes | 88 | Dr Aurélien Brindel, CHU Toulouse |
| 34 | Pr Gérard Zalzman, AP-HP Nord | 89 | Dr Julien Ancel, Hopital Maison Blanche, Reims |
| 35 | Dr Sophie Cousin, Institut Bergonié Bordeaux | 90 | Pr Marc Denis, CHU Nantes |
| 36 | Dr Olivier Leleu, CH Abbeville | 91 | Dr Arnaud Boyer, Hôpital St Joseph Marseille |
| 37 | Dr Eric Kelkel, CHM Savoie | 92 | Dr Stéphanie Martinez, CH du Pays d'Aix |
| 38 | Dr Dorine Templement, CH Annecy Genevois | 93 | Dr Marie Ange Massiani, Institut Curie |
| 39 | Dr Philippe Brun, CH Valence | 94 | Dr Jonathan Benzaquen, CHU Nice |
| 40 | Dr Pierre Bombaron, Hôpital Jean Mermoz Lyon | 95 | Dr Ulrike Lerolle, clinique St Joseph, Trélazé |
| 41 | Dr Cléa Fraisse, CGFL Dijon | 96 | Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil |
| 42 | Dr Nicolas Cloarec, CH Henri Duffaut Avignon | 97 | Dr Audrey Rabeau, CHU Toulouse |
| 43 | Dr Anne Baranzelli, CH Chambéry | 98 | Dr Marie Gagnet Brun, CHU Besançon |
| 44 | Dr Fabien Beaufils, CH Vienne Isère | 99 | Pr Arnaud Scherpereel, CHRU Lille |
| 45 | Pr Jaafar Bennouna, Hôpital Foch | 100 | Dr Acya Bizieux, CHD Vendée |
| 46 | Dr Hélène Doubre, Hôpital Foch | 101 | Dr Jacques Le Treut, Hopital européen Marseille |
| 47 | Dr Anne Cécile Metivier, Hôpital Foch | 102 | Dr Jonathan Khalifa, IUCT-Oncopole Toulouse |
| 48 | Dr Séverine Fraboulet, Hôpital Foch | 103 | Dr Stéphane Jouveshomme, GH Paris St Joseph |
| 49 | Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil | 104 | Dr Clarisse Audigier-Valette, CH Toulon |
| 50 | Pr Christos Chouaid, CHI Créteil | 105 | Dr Youssef Oulkhour, CHU Angers |
| 51 | Pr Jean Bernard Auliac, CHI Créteil | 106 | Dr Gavin Plat, CHU Toulouse |
| 52 | Dr Régis Teyssandier, Hôpital St-François Montluçon | 107 | Dr François Chomy, Institut Bergonié Bordeaux |
| 53 | Dr Luc Odier, CH Nord Ouest Villefranche sur Saône | 108 | Dr Stanislas Ropert, Clinique Ambroise Paré |
| 54 | Pr Pierre Fournel, CHU de Saint-Etienne | 109 | Pr Sébastien Thureau, Centre Henri Becquerel, Rouen |
| 55 | Pr Laurent Greillier, Hôpitaux de Marseille | 110 | Dr José Hureaux, CHU Angers |

Courrier co-signé par les médecins spécialisés en pneumologie - oncologie thoracique

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 111 | Dr Delphine Lerouge, centre François Baclesse, Caen | | |
| 112 | Dr Éric Pichon , CHRU de Tours | | |
| 113 | Pr Jean-Yves Douillard, centre René Gauducheau Nantes | | |
| 114 | Dr Benoît Godbert , Hôpital Robert Schuman Metz | | |
| 115 | Dr Olivier Bylicki, HIA St Anne Toulon | | |
| 116 | Dr Benjamin Huret, Hôpital Villeneuve-d'Ascq Lille | | |
| 117 | Dr Cécile Dujon, CH Versailles Le Chesnay | | |
| 118 | Dr Eric Huchot, CHU Sud Réunion | | |
| 119 | Dr Catherine Daniel, Institut Curie | | |
| 120 | Pr Florian Guisier, CHU de Rouen | | |
| 121 | Dr Bertrand Delclaux, CH Troyes | | |
| 122 | Dr Marion Ferreira , CHRU Tours | | |
| 123 | Dr Quentin Thomas, ICM Montpellier | | |
| 124 | Dr Vincent Leroy, Clinique Tessier Valenciennes | | |
| 125 | Dr Jerome Virally, Hopital R. Ballanger Aulnay-sous-Bois | | |
| 126 | Dr Lise Thibonnier, centre Jean Perrin Clermont-Ferrand | | |
| 127 | Dr Maxime Dewolf, CHU Reims | | |
| 128 | Dr Patricia Barré, CHU Montpellier | | |
| 129 | Pr Michèle Beau-Faller, CHRU Strasbourg | | |
| 130 | Dr Olivier Castelnau, Institut A. Tzanck St-Laurent-du-Var | | |
| 131 | Dr Catherine Marichy, CH Lucien Hussel Vienne | | |
| 132 | Dr Olivier Molinier, CH Le Mans | | |
| 133 | Dr Josiane Otto, centre Antoine Lacassagne Nice | | |
| 134 | Dr Werner Hilgers, Institut Ste Catherine Avignon | | |
| 135 | Dr Philippe Masson, CH Cholet | | |
| 136 | Dr Valentin Héluain, CHU Toulouse | | |
| 137 | Dr Aurelie Lagrange, centre G. Francois Leclerc Dijon | | |
| 138 | Dr Elvire Pons-Tostivint, CHU de Nantes | | |
| 139 | Dr Marielle Sabatini, Hôpital de Bayonne | | |
| 140 | Dr Thomas Flament, CHRU de Tours | | |
| 141 | Dr Agathe Seguin-Givelet , Institut Curie | | |
| 142 | Dr Philippe Bonnefoy, CH Jonzac | | |
| 143 | Pr Antoine Le Gras, CHRU Tours | | |
| 144 | Pr Etienne Giroux Leprieur , APHP Hôpital Ambroise Paré | | |
| 145 | Dr Laurence Bigay-Gamé, CHU Toulouse | | |
| 146 | Pr Diane Damotte, AP-HP Cochin | | |
| 147 | Dr Nicolas Pourel, Institut Ste Catherine Avignon | | |
| 148 | Dr Judith Raimbourg , centre René Gauducheau Nantes | | |